

Année: 2021

Thèse N°: 42

**LA GESTION DES RISQUES QUALITE AU NIVEAU
DES SYSTEMES DE PRODUCTION ET DE DISTRIBUTION
DES EAUX A USAGE PHARMACEUTIQUE
« CAS DE L'EAU PURIFIEE »**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Fatima Zahra BENCHADDI

Née le 16 Janvier 1995 à Zagora

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Gestion du Risque Qualité; AMDEC; Eau purifiée;

Membres du Jury :

Monsieur Younes RAHALI

Professeur de Pharmacie Galénique

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Ahmed ZAHIDI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Madame Abdelaziz BOUKLOUZE

Professeur des Applications Pharmaceutiques

Madame Mohammed AKIUOD

Professeur de Management Qualité

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Membre associé

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI 2003
- 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - [Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

*Enseignant

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouada
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SLIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
 Chirurgie Générale **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

*Enseignant

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUFI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nouridine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Noureddine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

*Enseignant

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<u>AVRIL 2013</u>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<u>MARS 2014</u>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

*Enseignant

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des
Ressources Humaines
FMPR



Dédicaces



Chaque fois qu'on achève une étape importante dans notre vie, on fait une pensée pour se rappeler de ces personnes qui ont partagé avec nous tous les bons moments de notre existence, mais surtout les plus durs. Que le tout puissant nous garde ces personnes qui nous sont très chères.

Je rends un grand hommage à travers ce modeste travail, en signe de respect et de reconnaissance et je le dédie en premier lieu :





À ma Famille

*Je dédie cette Thèse à mes parents, grâce à vous j'ai pu faire des études supérieures, vous avez su être là malgré la grande distance.
À ma tendre mère qui m'a soutenue, m'a réconfortée dans les moments les plus difficiles, qui m'a donnée la force de continuer. Merci maman pour ta patience, ta générosité et ton éducation. J'espère que tu es fière de moi...*

À mon cher père. Merci pour ton aide, tes encouragements à ta manière, ta patience et ton dévouement pour nos études.

À mes très chers frères et sœurs, avec qui je partage des moments de complicité intenses inoubliables. Merci d'être là dans les grands éclats de rire et les batailles de polochons endiablées.

J'espère avoir été à la hauteur de vos estimez veuillez accepter mes sentiments les plus chers. Il m'est impossible de trouver des mots pour dire à quel point je suis fier de vous et à quel point je vous aime.

À ma grand-mère maternelle, La tendresse, la bonté et la pureté d'âme sont les mots qui vous décrivent le mieux,

*Puisse dieu le tout puissant te procurer bonne santé et longue vie
Je vous dis merci !*

J'exprime ainsi tout le respect et l'amour que j'ai pour vous et pour vous témoigner ma reconnaissance pour tous vos efforts et sacrifices.





Je le dédie également à :

À mes chères amies

Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de sincérité, et de considération envers ma personne.

Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection et de mon amour.

Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étêtaient pour moi une source de courage, de conscience et de patience.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer longue vie.

À tous les Personnels de Pharma 5

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

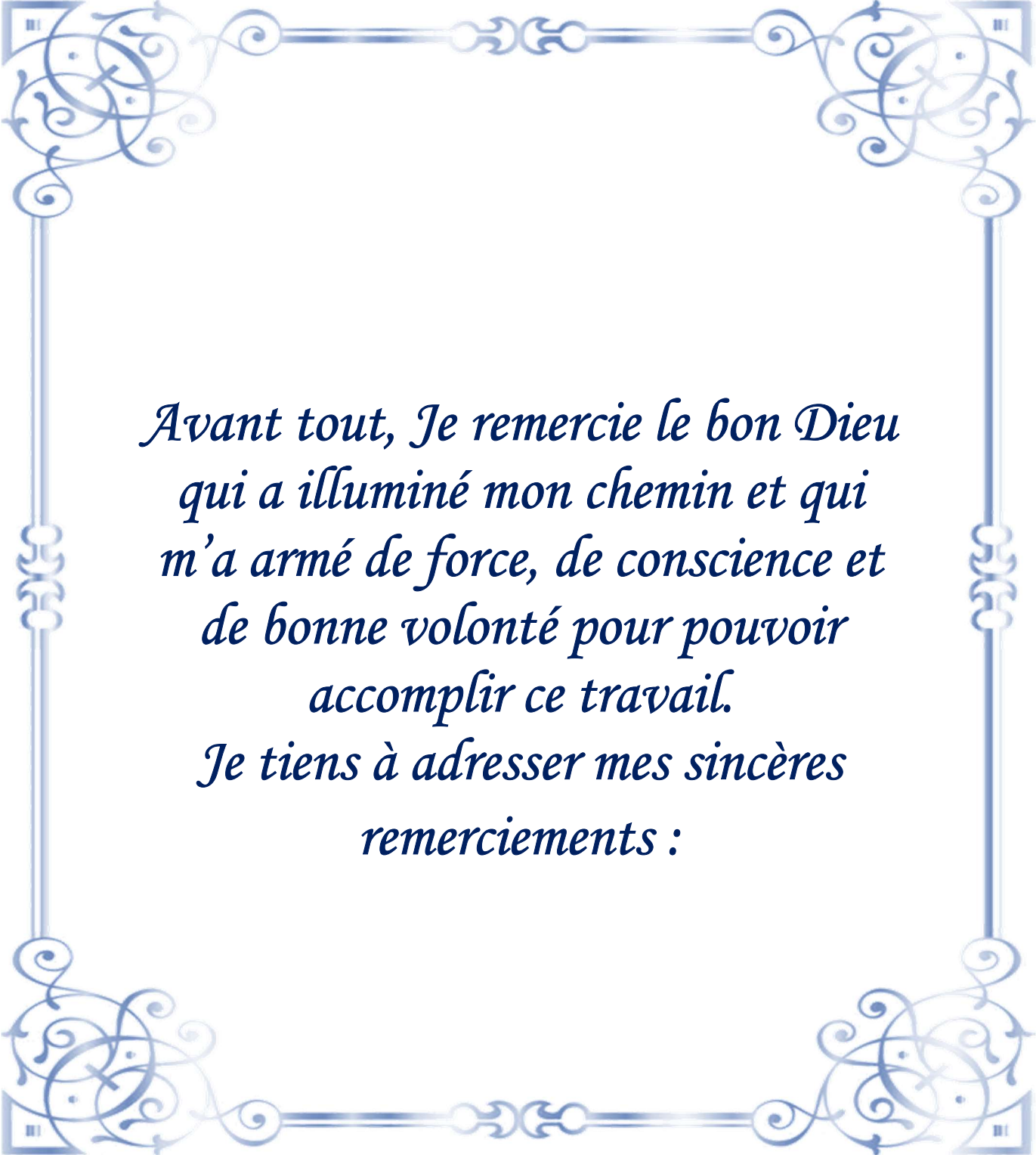
Merci infiniment pour tous les agréables moments

Qu'on a passé ensemble



A decorative blue frame with intricate floral and scrollwork patterns. The frame is rectangular with rounded corners and features a central floral motif at the top and bottom. The word "Remerciements" is written in a blue, cursive font across the center of the frame, with a reflection effect below it.

Remerciements



*Avant tout, Je remercie le bon Dieu
qui a illuminé mon chemin et qui
m'a armé de force, de conscience et
de bonne volonté pour pouvoir
accomplir ce travail.
Je tiens à adresser mes sincères
remerciements :*



*À notre Professeur et Présidente de Thèse
Monsieur Y. RAHALI,
Professeur de Pharmacie galénique*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous
nous faites en acceptant de présider le jury de ce
travail.*

*Nous avons pour vous l'estime et le respect
qu'imposent votre compétence, votre sérieux et votre
richesse d'enseignement.*

*Veillez trouver, notre professeur, dans ce modeste
travail, l'expression de notre très haute
considération et notre profonde gratitude.*

À notre professeur et Rapporteur de thèse

Mr. EL HARTI JAOUAD

Professeur de chimie thérapeutique

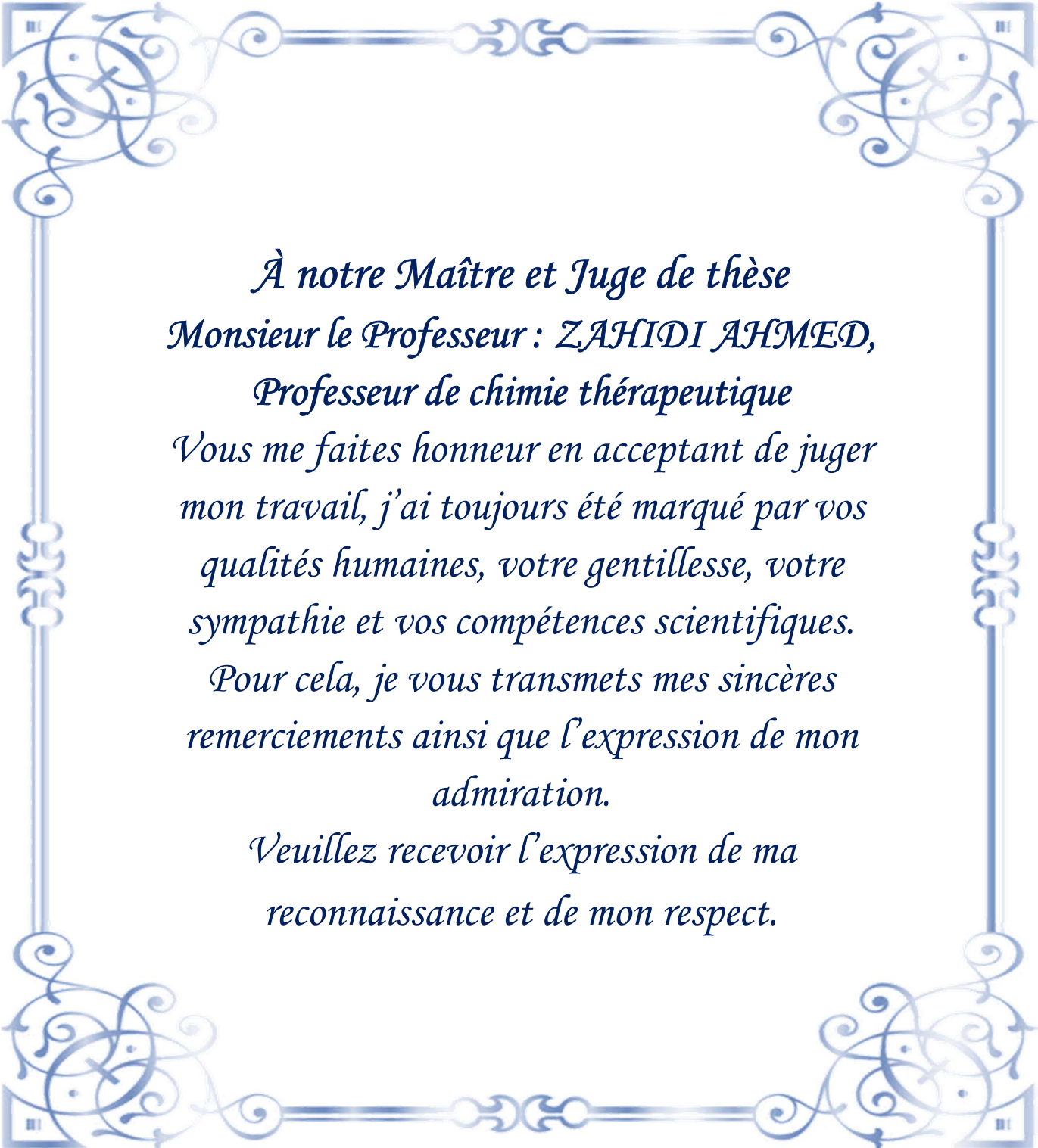
*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me
diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur.*

*Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma
considération.*

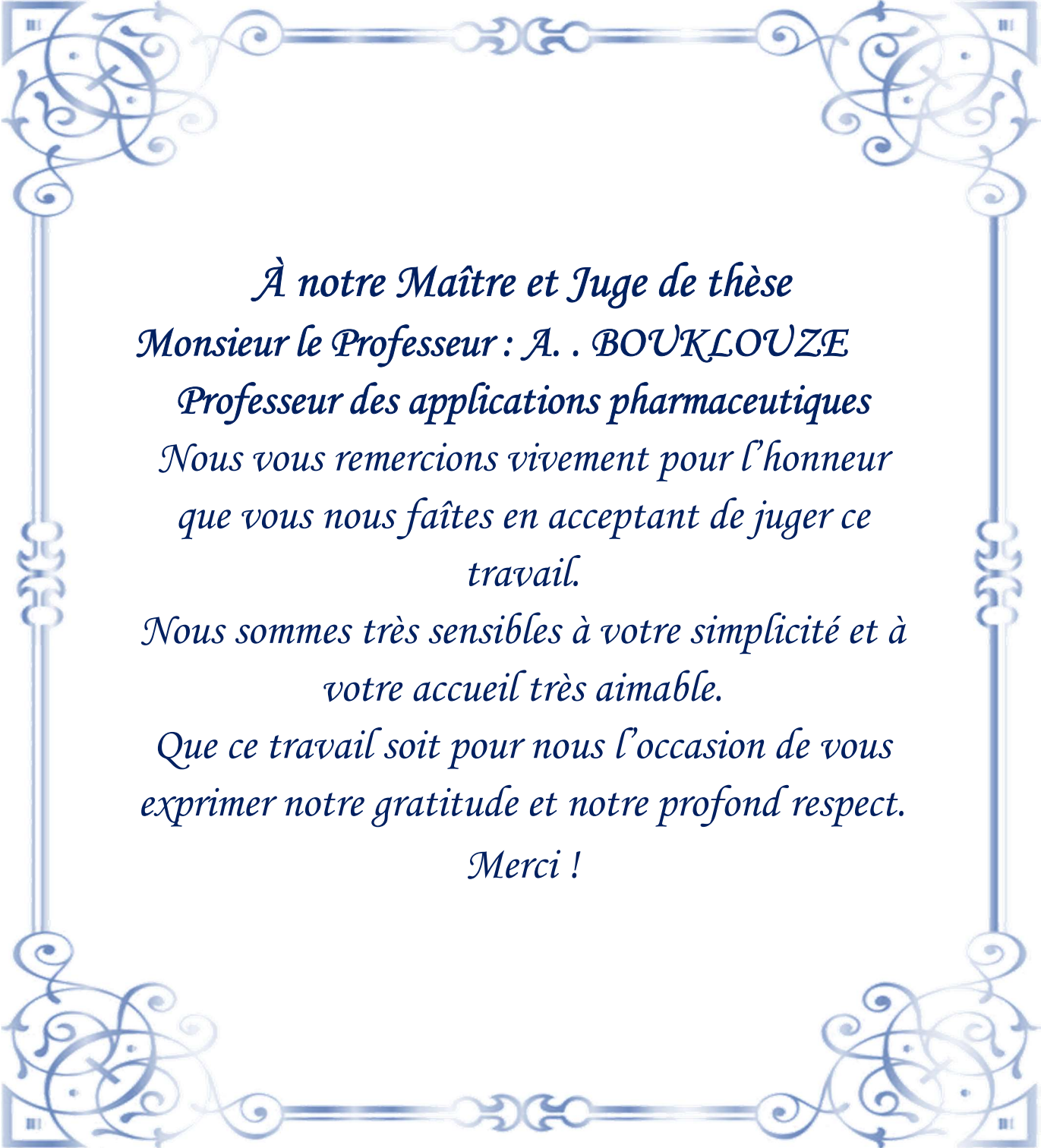
*Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et
votre compétence ont suscité mon admiration.*

*Je garde un excellent souvenir de la qualité de
l'enseignement que vous nous avez prodigué.*

*Veillez trouver dans ce travail, très cher professeur, le
témoignage de ma profonde gratitude et l'expression de
mes sentiments les plus respectueux.*



*À notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur : ZAHIDI AHMED,
Professeur de chimie thérapeutique
Vous me faites honneur en acceptant de juger
mon travail, j'ai toujours été marqué par vos
qualités humaines, votre gentillesse, votre
sympathie et vos compétences scientifiques.
Pour cela, je vous transmets mes sincères
remerciements ainsi que l'expression de mon
admiration.
Veuillez recevoir l'expression de ma
reconnaissance et de mon respect.*



À notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur : A. . BOUKLOUZE
Professeur des applications pharmaceutiques
Nous vous remercions vivement pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce
travail.

Nous sommes très sensibles à votre simplicité et à
votre accueil très aimable.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous
exprimer notre gratitude et notre profond respect.

Merci !



*À Monsieur M. AKIOUD,
Responsable du Département du
Management Qualité, PHARMA 5*

*Votre Pédagogie, votre modestie, vos qualités humaines
et vos compétences m'ont beaucoup touché.*

*Laissez-moi vous exprimer mon profond respect et mes
sincères remerciements.*

*Merci pour m'avoir accueilli dans votre équipe et
m'avoir tant appris aussi bien sur le plan professionnel
qu'humain.*

*Merci pour la confiance que vous nous avez accordée
en nous confiant ce sujet de thèse. Merci pour vos
conseils et votre disponibilité, malgré vos nombreuses
responsabilités.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous
exprimer notre respect et notre profonde admiration*



Aux laboratoires pharmaceutiques

PHARMA 5

*Je remercie la direction des laboratoires
PHARMA 5 qui m'a offert, durant plus de 6
mois, les conditions de travail privilégiées me
permettant ainsi de réaliser mes objectifs dans une
ambiance agréable au travail et à
l'épanouissement.*

*Ma gratitude s'adresse à tout le personnel, pour
vos encouragements et pour les discussions que
nous avons eues tout au long de ma thèse, pour les
conseils techniques et pratiques, vous avez joué le
jeu de l'entretien, et cela bien souvent sans
compter votre temps. Sans vous, je n'aurais jamais
pu réaliser ce travail.*



À Monsieur El. WAKIT

Coordinateur qualité, PHARMA5

*L'honneur que tu me fais en apportant ton regard
d'experte vis-à-vis de cette thèse me pousse à la
parfaire. Laisse-moi- t'exprimer ma gratitude pour
tes conseils, ta patience, tes qualités humaines et tes
compétences. Sache que je te suis infiniment
reconnaissante.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon estime et ma
considération.*

Merci !

*À Monsieur A. KATTAS
Responsable de Qualification et Métrologie
PHARMA 5*

*Votre aide était précieuse pour la réalisation de ce travail.
Nous sommes très touchés par votre amabilité et votre
soutien.*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines
n'ont d'égale que votre compétence.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre sincère
reconnaissance et nos vifs remerciements.*

*À Monsieur N. AYATI technicien des utilités
pharmaceutique, PHARMA 5*

*Je vous remercie particulièrement pour votre gentillesse,
pour vos précieux conseils qui m'ont aidé à
l'élaboration de ce travail et pour toutes les
explications et toute la documentation que vous avez
mise à ma disposition et sa disponibilité qui m'a été
d'un grand soutien.*

*Veillez trouver ici l'expression de mon estime et ma
considération.*

Merci !

LISTE DES ABRÉVIATION

AdF : Arbre des Défaillances

AFNOR : Association Française de NORmalisation

AMDEC : Analyse Mode de Défaillances de leurs Effets et de leur Criticité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

APR : Analyse Préliminaire des Risques

A3P : l'Association pour les produits propres et stériles

AQ : Assurance Qualité

ASPEC : l'Association pour la Prévention et l'Étude de la Contamination

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCP : Critical Control Point

CEI : Comité Européenne International

COT : Carbone Organique Total

EDCH : Eau De Consommation Humain

EDI : Électrodéionisation

EDQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament

EHP : Eau Hautement Purifiée.

EP : l'Eau Purifiée.

EPPI: l'Eau Pour Préparation Injectable

FDA: Food and Drug Administration

FMECA: Failure Mode Effects and Criticality Analysis

GMP: Good Manufacturing Practices

GRQ : Gestion de Risque Qualité

HACCP: Hazard Analysis Critical Control Point

ICH: INTERNATIONAL CONFERENCE OF HARMONISATION

IPR : Indice de Priorité de Risque

JP : Pharmacopée Japonaise.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PE : la Pharmacopée européenne.

pH : potentiel Hydrogène.

PMA : Pharmaceutical Manufactures Association

RO : Revers Osmose (osmose inversé).

SFSTP : Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques

SMQ : Système de Management Qualité

TC : Thermo Compresseur

TH : Titre Hydrotimétrique

UF : UltraFiltration

UFC : Unité Formant Colonie

USP : Pharmacopée américaine (United States Pharmacopia).

UV: UltraViolet.

WHO: World Health Organisation

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Spécification des eaux d'alimentation humaine (Normes Marocaine) [40]	40
Tableau 2 : Critères de qualité de l'eau purifiée selon les trois pharmacopées [43] [42].....	43
Tableau 3 : Critères de qualité de l'eau pour préparation injectable selon les trois pharmacopées [43] [46]	46
Tableau 4 : Les techniques de filtration en fonction de taille des particules et le type de filtration [48]	56
Tableau 5 : Comparaison entre les différentes méthodes de traitement [59]	68
Tableau 6 : Comparaison de l'efficacité de différentes technologies de traitement sur les impuretés [56]	69
Tableau 7 : Les solutions de traitement en rapport avec la qualité d'eau attendue [43].....	70
Tableau 8 : Les tests de différentes phases de la qualification de performance. [61]	81
Tableau 9 : Grille de cotation de la Gravité : quelle est la gravité relative des effets ?	111
Tableau 10 : Grille cotation de la Fréquence : Quelle est la probabilité relative d'apparition des causes	111
Tableau 11 : Grille cotation de la Détection : Quelle est l'efficacité relative des contrôles ?.....	112
Tableau 12 ; Échelle de priorité des risques selon leurs criticités	113
Tableau 13 : Résultats de l'AMDEC-processus	116
Tableau 14 : Application des 5M sur les risques qualité affectant le système de production et distribution d'eau purifiée	127
Tableau 15 : Définition d'un plan d'action d'amélioration de la qualité	134
Tableau 16 : Répartition des modes de défaillances en fonction de leurs niveaux de criticité par étape du processus	138
Tableau 17 : La répartition des modes défaillances en fonction de niveau de criticité	141
Tableau 18 : Les pourcentages des risques critique à chaque étape de processus.....	141
Tableau 19 : La répartition des actions proposées selon les ordres (organisationnels ; techniques)...	145

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Processus de système de management qualité [7]	9
Figure 2 : Schéma de roue de Deming	11
Figure 3 : Le schéma conceptuel de la norme iso 31000 [21].....	19
Figure 4 : Principes de management de risque selon ISO 31000 [20]	20
Figure 5 : Le processus typique de la gestion du risque qualité selon l'ICH Q9 [23].....	22
Figure 6 : Les différents types d'AMDEC	31
Figure 7 : Les étapes de l'AMDEC	33
Figure 8 : Diagramme relation cause-effet ou Ishikawa [32].....	34
Figure 9 : Spécifications d'usage des eaux règlementées [48].....	47
Figure 10 : Les phases de formation de biofilm [51]	50
Figure 10 : Les différents contaminants de l'eau en fonction de leurs diamètre et solubilité	52
Figure 11 : Les procédés de prétraitement [36].....	53
Figure 12 : Les différents types de filtration [48].....	54
Figure 13 : L'élimination de chlore par le charbon actif [52]	59
Figure 14 : Purification de l'eau par passage au travers de membranes semi-perméables contre gradient de concentration par action de la pression. [48]	61
Figure 14 : Membranes d'osmose inverse disposées en spirale dans un module cylindrique. [54]	61
Figure 17 : Schéma de distillateur à effet multiple [57].....	65
Figure 18 : Schéma de principe de la distillation par thermocompression [43]	66
Figure 19 : Schéma typique de stockage et de distribution de l'eau pour usage pharmaceutique	72
Figure 20 : Système de surveillance des installations de production et de distribution d'eau à usage pharmaceutique [48].....	82
Figure 21 : Périmètre du projet en appliquant QQQCP.....	90
Figure 22 : Certifications internationales	97
Figure 23 : Schéma illustratif des principales étapes du prétraitement	100
Figure 24 : Image représentative d'un osmoseur couplé à un électrodéionisateur.....	101
Figure 25 : Principe de bi osmoseur	102
Figure 26 : Le Thermo compresseur	103
Figure 28 : Organisation générale de système de production et distribution de l'eau purifiée	108
Figure 29 : Histogramme d'hiérarchisation des risques en fonction de l'IPR.....	124
Figure 30 : Diagramme d'Ishikawa sur les risques qualité affectant le système de production et distribution d'eau purifiée	132
Figure 31 : Illustration graphique Répartition des modes de défaillances en fonction de nombre des défaillances par étape du processus.....	139
Figure 32 : Présentation graphique de la répartition des modes de défaillances en fonction de leurs niveaux de criticité	141
Figure 33 : Illustration graphique de la répartition des risques critique par étape du processus.....	142
Figure 34 : La répartition des modes de défaillances en fonction des 5M	143

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
Partie I : Étude théorique et synthèse bibliographique.....	5
Chapitre I : Système de qualité pharmaceutique.....	6
I. La notion de qualité en industrie pharmaceutique.....	7
1. Les définitions de la qualité :.....	7
2. Le management de qualité.....	8
3. L'Assurance de la qualité.....	10
II. Le Cadre réglementaire en termes de qualité :.....	11
1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication.....	12
2. L'Organisation Internationale de Normalisation.....	13
3. La Conférence Internationale d'Harmonisation –ICH-.....	14
III. La gestion du risque qualité.....	17
1. La Notion du risque.....	17
2. Les Principe de la gestion du risque qualité.....	18
3. Le Concept de la gestion du risque qualité selon ICH Q9.....	20
3.1. Le Processus général de la démarche de la gestion du risque.....	21
3.2. L'Initiation d'un processus de gestion du risque qualité.....	23
3.3. L'Appréciation du risque.....	24
3.4. La Maîtrise/contrôle du risque.....	25
3.5. La Communication relative au risque.....	26
3.6. Le Revue du risque.....	26
4. Les outils pour la gestion des risques qualité.....	27
4.1. L'Analyse Préliminaire des Risques.....	28
4.2. L'Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP).....	28
4.3. L'Analyse des risques et d'opérabilité (HAZOP).....	29
4.4. L'AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité.....	30
5. AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité.....	30
5.1. Définition.....	30
5.2. Les types d'AMDEC.....	30
5.3. Le Principe et démarche.....	32
5.4. L'application de l'AMDEC.....	36
Chapitre II : la production et la distribution des eaux à usage pharmaceutique.....	37
I. Les eaux à usages pharmaceutique.....	38
1. Les exigences réglementaires.....	38
2. L'eau potable : critère de potabilité.....	39
3. Les eaux inscrites à la pharmacopée.....	42
3.1. L'Eau purifiée.....	42
3.2. L'Eau hautement purifiée (aqua valde purificata).....	44

3.3.	L'Eau pour préparations injectables "aqua ad injectabile"	45
4.	Les contaminants de l'eau	47
II.	Les procédés de production des différents types d'eau à usage pharmaceutique	52
1.	L'étape de prétraitement	53
2.	Les technologies de traitement d'eau	59
2.1.	L'osmose inverse	60
2.2.	L'Electrodéionisation (EDI)	62
2.3.	La distillation	64
2.4.	La comparaison entre les différentes méthodes de traitement de l'eau à usage pharmaceutique	67
III.	Stockage et distribution	72
IV.	La Désinfection ; la Qualification ; la Maintenance ; la Surveillance	77
1.	La Désinfection	77
2.	La Qualification	78
3.	La Surveillance du système en continu	81
4.	La Maintenance du système	83

Partie pratique : L'application de la gestion des risques qualité au niveau du système de production et de distribution de l'eau purifiée.....	86
Introduction.....	87
Les Matériels et méthodes.....	92
I. Le Site de travail : laboratoire PHARMA 5 :.....	93
1. La présentation & Historique :.....	93
2. Les produits fabriqués par laboratoire PHARMA5.....	95
3. Les certifications et homologations.....	96
II. Le Système de production et de distribution de l'eau purifiée et l'EPPI au niveau du laboratoire PHARMA 5.....	97
1. La présentation du système de production et de distribution de l'eau purifiée et de l'EPPI.....	97
1.1. L'eau potable et les procédés de prétraitement.....	98
1.2. Choix technologique du laboratoire PHARMA 5.....	100
1.3. Les cuves de stockages et boucles de distribution.....	103
2. L'étude du cas : Systèmes de production de l'eau purifiée.....	104
III. La méthodologie du travail.....	105
1. Le choix de la méthode du travail.....	105
2. La planification d'AMDEC.....	106
3. Le déroulement de l'AMDEC.....	107
3.1. La constitutions du groupe de travail.....	107
3.2. L'étude fonctionnelle.....	107
3.3. L'analyse de défaillance :.....	109
3.4. L'élaboration des grilles de cotation.....	110
3.5. L'évaluation de la criticité des défaillances.....	112
3.6. La hiérarchisation des risques.....	112
3.7. Le traitement des défaillances.....	113
Résultats.....	114
I. Le résultat d'appréciation du risque : les tableaux d'AMDEC.....	115
II. La hiérarchisation des risques.....	124
III. L'application des 5M sur le processus de production et de distribution de l'eau purifiée.....	125
IV. Le résultat du traitement des défaillances.....	133
Discussion.....	136
I. L'aspect pratique.....	137
II. L'analyse et discussion des résultats :.....	138
1. La répartition des modes de défaillances selon les étapes du processus.....	138
2. La répartition des modes de défaillances en fonction de niveau d'indice de criticité.....	140
3. Les modes de défaillances et les 5M.....	143
4. L'actions correctives et préventives proposées.....	144
Conclusion.....	147
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	149
RÉSUMÉS.....	152
BIBLIOGRAPHIE.....	156



INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est un secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation de médicaments utilisés en médecine humaine ou vétérinaire. C'est l'une des industries économiques les plus rentables et les plus importantes au monde. Cette activité est exercée par des sociétés pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologie et reste un moteur important de la croissance de l'économie mondiale. Dans cet environnement économique de plus en plus exigeant, la qualité est devenue un facteur clé pour assurer la pérennité et la survie de l'organisation.

L'organisation donc se trouve face à deux objectifs qui semblent a priori contradictoires : développer l'innovation (nouvelles technologies, démarches, nouveaux produits, procédés, etc.) source inhérente de risques pouvant affecter la qualité des médicaments. Sa sécurité, qui peut mettre en danger la santé publique, et en même temps doit garantir un haut niveau de sécurité aux citoyens. Pour réconcilier ces objectifs, ces risques doivent être maîtrisés et les justifications de cette maîtrise fournies.

Faces à ces défis, les entreprises se dotent d'un système de management du risque, en particulier du risque qualité, afin d'anticiper les dangers potentiels qui guettent l'entreprise.

Les entreprises sont donc devenues conscientes de l'importance de la gestion des risques et optent ainsi pour des stratégies de gestion de risque pour la minimisation de la vulnérabilité et de l'incertitude par le développement des plans d'action préventifs.

Outre, la gestion des menaces permettant d'atteindre les objectifs de l'industrie pharmaceutique en termes de sécurité et de qualité des produits, les autorités réglementaires ont de leur part pris acte de cela, en intégrant dans la dernière version des BPF la notion de l'analyse des risques ainsi qu'une ligne directrice reprenant ICH Q9.

En parallèle, les autorités réglementaires ont manifesté un intérêt croissant pour l'application du management du risque, essayant ainsi d'inciter le secteur à mettre en place de nouvelles initiatives. Afin de démocratiser la pratique, l'ICH a adopté en Novembre 2005 le guide référentiel, « ICH Q9 : *Quality Risk Management* », afin d'appliquer de la gestion du risque qualité au sein de l'industrie pharmaceutique. Sans chercher à faire appel à des experts du management du risque, cette ligne directrice expose les principaux principes du processus et fournit des outils d'analyse des risques et des exemples d'application.

La mise en pratique correcte de ces dispositions permet de garantir la protection des patients et la durabilité de l'entreprise.

À l'instar de toute activité industrielle, la production et la distribution des eaux à usage pharmaceutique comporte nécessairement des risques qui peuvent menacer la qualité du médicament. En effet, l'eau étant l'utilité la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique, qu'elle soit utilisée en tant qu'une matière première, ou bien dans le nettoyage des contenants, des équipements ou des articles de conditionnement primaire. Par conséquent, Elle entre en contact direct ou indirect avec le produit administré au patient. D'où, l'importance de la maîtrise de la qualité de cette matière afin de répondre aux exigences.

À cet égard, Le législateur a établi un cadre réglementaire. D'une part, les bonnes pratiques de fabrication européennes (BPF) définissent les principes à appliquer dans l'exploitation, la maintenance et la surveillance des systèmes d'eau pharmaceutiques, et exigent que ces systèmes soient soumis au processus de qualification. D'autre part, les pharmacopées qui décrivent la qualité physico-chimique et microbiologique requise pour chacune des eaux à usage pharmaceutique. La pharmacopée des États-Unis (USP) et la pharmacopée japonaise (JP) s'alignent à la pharmacopée européenne (PE), pour représenter les normes internationales des eaux à usage pharmaceutique. Ces trois textes s'alignent à citer les procédés autorisés à produire les eaux pharmaceutiques à usage industriel : l'eau purifiée (EP), l'eau hautement purifiée (EHP) et l'eau pour préparation injectable (EPPI).

Dans cette optique sera la mise en pratique d'un processus de la gestion du risque qualité au niveau des systèmes de production et de distribution de l'eau à usage pharmaceutique qui s'avère important pour la maîtrise des risques en anticipant les dangers potentiels menaçant la qualité de ces systèmes ; et évitant ainsi l'altération de la qualité de l'eau à usage pharmaceutique.

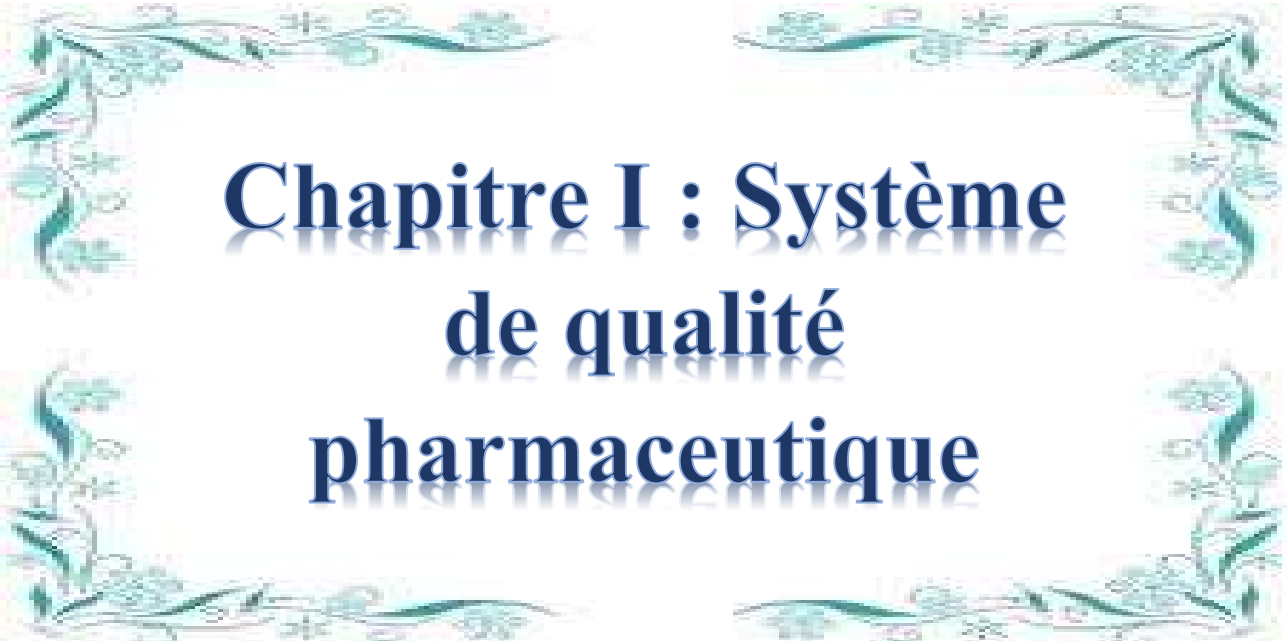
Afin de répondre à l'objectif principal, la présente thèse est structurée comme suit :

Dans la première partie de notre travail nous présentons l'étude bibliographique relative au système qualité pharmaceutique, en mettant l'accent sur la gestion du risque qualité. Par la suite, dans le deuxième chapitre, nous aborderons les exigences réglementaires et analytiques en termes des eaux à usage pharmaceutique ainsi que les procédés d'obtention des différentes qualités d'eau inscrites dans les pharmacopées. La seconde partie est consacrée à l'étude

pratique de la gestion du risque qualité au niveau du système de production et de distribution d'eau purifiée au sein du site industriel PHARMA5.



Partie I : Étude théorique et synthèse bibliographique

A decorative border with green and blue floral and leaf patterns surrounds the central text.

Chapitre I : Système de qualité pharmaceutique

Le titulaire de l'autorisation de fabrication doit fabriquer les médicaments adaptés à l'usage auquel ils sont destinés, conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou à l'autorisation de l'essai clinique, selon le cas, et qui n'exposent pas le patient à des risques dus à une sécurité, qualité ou efficacité insuffisante. L'atteinte de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction et requiert la participation et l'engagement du personnel des différents départements à tous les niveaux de l'entreprise, de ses fournisseurs et distributeurs. Pour atteindre plus sûrement cet objectif de qualité, l'entreprise doit posséder **un système qualité pharmaceutique** bien conçu et correctement mis en œuvre intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité. [1]

I. La notion de qualité en industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique d'aujourd'hui est une industrie en plein essor et importante tant du point de vue de l'innovation que du business. L'enjeu au niveau de la santé publique que représente la production de médicament nécessite de nombreuses réglementations strictes et contraignantes qui ont pour préoccupations premières d'assurer la qualité, la sûreté et l'efficacité des produits et la satisfaction des clients et des consommateurs. C'est pourquoi les industriels n'ont cessés d'améliorer la qualité de leurs services au fil des temps.

La qualité a pris une importance considérable au cours de l'histoire dans l'industrie, à tel point que des outils spécifiques ont été créés pour permettre son management et son amélioration continue.

1. Les définitions de la qualité :

La qualité est un domaine très vaste qui peut être interprété de différentes manières selon le point de vue où l'on se trouve. Que l'on soit client ou producteur, la qualité sera perçue différemment.

Selon *l'Organisation Internationale de normalisation (ISO)*, la qualité est définie comme « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences ». [2]

L'A.F.N.O.R. (Association Française de Normalisation) définit la qualité sous la référence NF X50-109 comme : « un ensemble des propriétés et des caractéristiques d'un produit ou service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites d'un client ». [3]

Au Maroc, les BPF européennes ont été adoptées par le Ministère de la santé et imposées à tout établissement pharmaceutique fabricant des médicaments, par la circulaire N° 36 DRC/10 du 31/07/1995 relative aux modalités d'application des BPF des médicaments. Cette circulaire énonce que : « la qualité des médicaments est assurée par des conditions particulières de leur fabrication, conditionnement, détention et commercialisation conformément aux dossiers agréés par la commission des visas... » Et que : « afin de garantir la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international, l'organisation mondiale de la santé (O.M.S) a établi les principes fondamentaux des BPF des médicaments permettant de vérifier que les spécifications nationales sont conformes à ces principes... » [4].

Dans ce contexte la Pharmaceutical Manufacturers Association (P.M.A.) annonce que, « la qualité des médicaments et produits apparentés est la somme de tous les facteurs qui contribuent directement ou indirectement à la sécurité, l'efficacité, l'acceptabilité du produit. ». Ainsi, un médicament doit donc être avant tout sans danger pour le patient, efficace et assurer le confort du malade lors de son administration. [5]

2. Le management de qualité

Dans l'industrie pharmaceutique, la « Management de qualité » est définie comme l'aspect de management qui détermine et met en place la politique qualité de l'entreprise telle qu'exprimée et autorisée par la direction.

Le *management de la qualité* est défini par la norme ISO 9000 version 2015 comme « un ensemble d'activités coordonnées pour orienter et contrôler un organisme en matière de qualité »

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication BPF « la *gestion de la qualité* est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. ». [1]

La gestion de la qualité dans une entreprise pharmaceutique s'organise autour d'un système Management de la qualité. Ce dernier est l'ensemble des activités par lesquelles l'organisme définit, met en œuvre et revoit sa politique et ses objectifs en termes de qualité conformément à sa stratégie.

Le SMQ d'un organisme est constitué de processus corrélés et interactifs utilisant des ressources pour atteindre les résultats visés et fournir de la valeur. [6]

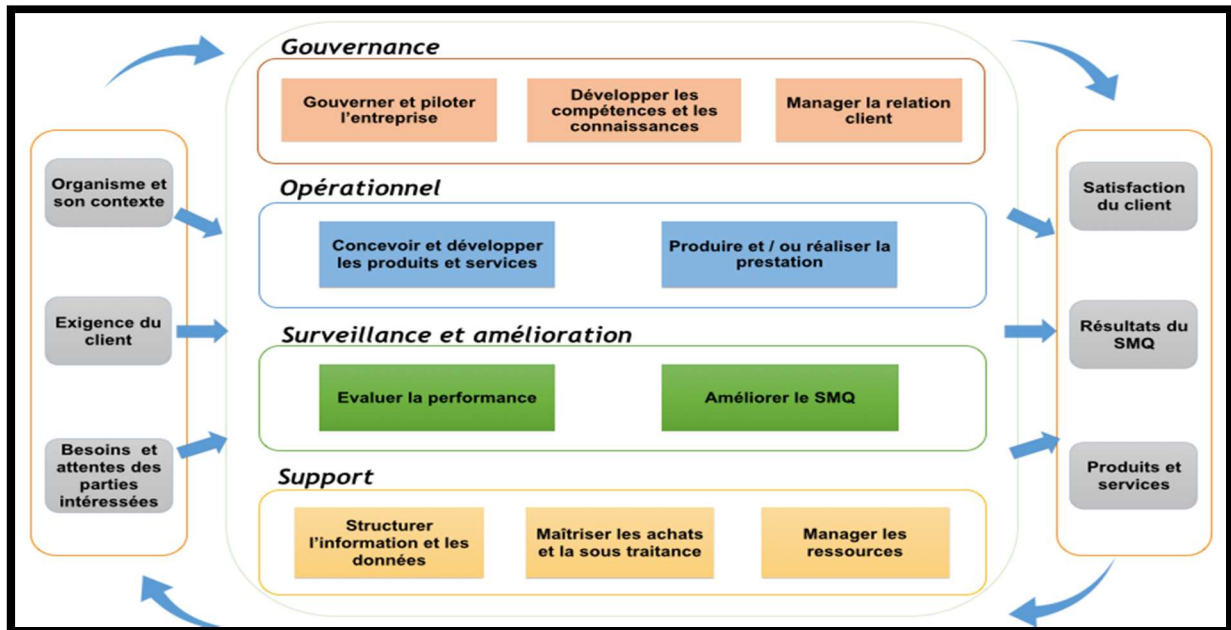


Figure 1 : Processus de système de management qualité [7]

Le SMQ permet à la direction d'optimiser l'utilisation des ressources en tenant compte des conséquences de leur décision à court terme et à long terme.

Un SMQ fournit les moyens d'identifier les actions permettant de traiter les conséquences prévues et imprévues dans la réalisation du produit et du service [8].

Huit principes de management de la qualité ont été identifiés qui peuvent être utilisés par la direction pour mener l'organisme vers de meilleures performances.

- ❖ **Orientation client** : Les organismes dépendent de leurs clients, il convient donc qu'ils en comprennent les besoins présents et futurs, qu'ils satisfassent leurs exigences et qu'ils s'efforcent d'aller au-devant de leurs attentes.
- ❖ **Leadership** : Les dirigeants établissent la finalité et les orientations de l'organisme. Il convient qu'ils créent et maintiennent un environnement interne dans lequel les personnes peuvent pleinement s'impliquer dans la réalisation des objectifs de l'organisme.
- ❖ **Implication du personnel** : Les personnes à tous niveaux sont l'essence même d'un organisme et une totale implication de leur part permet d'utiliser leurs aptitudes au profit de l'organisme.

- ❖ **Approche processus** : Un résultat escompté est atteint de façon plus efficiente lorsque les ressources et les activités afférentes sont gérées comme un processus.
- ❖ **Management par approche système** : Identifier, comprendre et gérer des processus corrélés comme un système contribue à l'efficacité et l'efficience de l'organisme à atteindre ses objectifs.
- ❖ **Amélioration continue** : Il convient que l'amélioration continue de la performance globale d'un organisme soit un objectif permanent de l'organisme.
- ❖ **Approche factuelle pour la prise de décision** : Les décisions efficaces se fondent sur l'analyse de données et d'informations.
- ❖ **Relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs** Un organisme et ses fournisseurs sont interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques augmentent les capacités des deux organismes à créer de la valeur.

Ces huit principes de management de la qualité constituent la base des normes de systèmes de management de la qualité de la famille ISO 9000. [8]

3. L'Assurance de la qualité

L'Assurance de la Qualité est définie comme la « partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites », dans la norme ISO 9000 : 2015.

Selon les BPF , un système d'Assurance de la Qualité approprié à la fabrication des médicaments doit notamment pouvoir garantir que des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement et l'utilisation des matières premières et des produits de conditionnement soient corrects ainsi que tous les contrôles nécessaires des produits intermédiaires ont bien été réalisés, de même que tous les contrôles en cours de fabrication et toutes les validations, le produit fini a été convenablement fabriqué et contrôlé selon les procédures définies. [1]

Pour que l'AQ d'une entreprise fonctionne, il faut que l'adhésion et la participation de tous les acteurs soient totales à la démarche qualité, et cela est fait via une démarche qualité de la direction qui permet de définir une politique et de donner des objectifs à toutes les activités.

Fixer des objectifs a pour but d'atteindre un niveau de qualité élevé, qui doit être maintenu mais qu'il est toujours possible d'améliorer, c'est pourquoi le domaine de l'assurance qualité se doit d'être managé dans le but d'une amélioration continue. Armand V. FEIGENBAUM dit « *Manager la qualité, c'est manager l'entreprise* » [9]

L'Assurance Qualité est donc une démarche visant l'amélioration de la qualité par la détection ou l'éviction des erreurs, leur correction, et l'élimination des causes de récives.

Par souci de simplification, l'amélioration de la qualité a souvent été décrite comme un processus suivant un cycle, illustré par la roue de Deming, ou cycle PDCA.

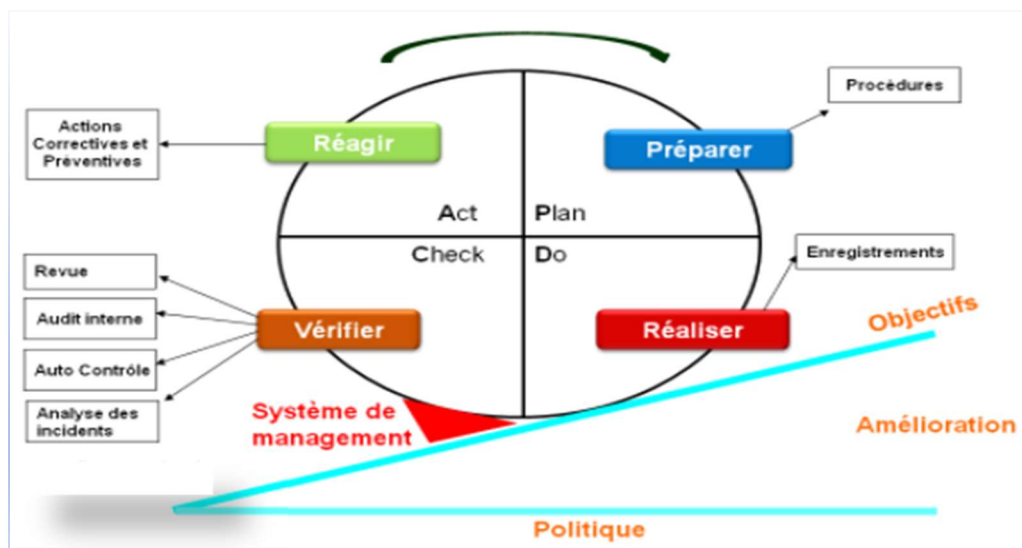


Figure 2 : Schéma de roue de Deming [10]

Le cycle Deming montre comment appliquer les principes de la démarche de l'assurance qualité au processus projet, mais aussi à ses tâches élémentaires.

II. Le Cadre réglementaire en termes de qualité :

Afin d'éviter des problèmes de qualité et d'innocuité des médicaments pouvant engendrer des drames au niveau de la santé publique, les industries pharmaceutiques doivent répondre à une réglementation particulièrement drastique. Des normes internationales ont été établies dans le but d'harmoniser, de standardiser les pratiques à travers le monde.

Aujourd'hui, il existe des normes d'harmonisation et de standardisation des pratiques (telles que celles édictées par l'ICH et l'ISO) afin de faciliter la compréhension et la mise en place des différentes réglementations et des différences qu'il y a entre les États Unis, l'Europe et le Japon. Mais avant d'appliquer ces normes les entreprises se doivent impérativement d'implémenter et de respecter les BPF en vigueur.

1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont les pratiques nécessaires recommandées par les organismes qui contrôlent les autorisations de fabrication des médicaments et des produits pharmaceutiques actifs.

Dans ce cadre la directive 2003/94/CE définit les BPF comme étant « *l'élément de l'assurance qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi et requises par l'AMM de ces médicaments.* » [11]

C'est à la suite du scandale du Thalidomide que ces BPF sont arrivées. Elles ont été créées en 1963 par la FDA aux Etats-Unis. À partir de 1969, l'OMS recommande fortement l'application des BPF par l'industrie pharmaceutique. **À ce moment ce ne sont plus des recommandations de pratiques, mais des obligations de mise en œuvre des pratiques.**

Depuis cette période, les BPF n'ont cessé d'évoluer du fait de l'évolution des pratiques, des processus industriels, de l'intégration de nouvelles technologies et de l'amélioration continue.

Actuellement le guide des BPF, est scindé en trois parties et complété par une série d'annexes.

La Partie I présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments tandis que **la Partie II** s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières.

La Partie III, quant à elle, regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires :

- ✓ Lignes directrices générales liées à la fabrication des médicaments à usage humain.
- ✓ Lignes directrices générales liées à la fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments

- ✓ Documents relatifs aux BPF (ICH Q9, ICH Q10 et Exigences internationales harmonisées pour la certification d'un lot) dont l'application reste facultative.
- ✓ 19 lignes directrices particulières (pour les médicaments stériles, radios pharmaceutiques, des gaz médicaux...) [1]

Les BPF établissent les exigences nécessaires au niveau du système de qualité pharmaceutique, du personnel, des locaux et du matériel, de la documentation, de la production, du contrôle de la qualité, des activités externalisées, des réclamations et des rappels, et des auto-inspections, qui permettent de maîtriser le processus de fabrication, son organisation, son contrôle et son environnement.

Les réglementations liées aux bonnes pratiques de fabrication exigent la mise en place d'une approche de la fabrication tournée vers la qualité, afin de permettre aux entreprises de minimiser ou d'éliminer les cas de contamination, les méprises et les erreurs.

La finalité des BPF est d'effectuer la fabrication d'un médicament par des personnes qualifiées, dans un environnement adéquat, de manière reproductible, pour obtenir un médicament de qualité donc sûr et efficace.

Aujourd'hui tous les laboratoires pharmaceutiques sont obligés de répondre aux BPF pour pouvoir fabriquer un médicament. En plus de toutes les exigences nécessaires à l'application des BPF, depuis 2014, un nouveau concept a fait son apparition, il s'agit de celui de management de la qualité qui fait désormais partie intégrante des BPF. Elles conseillent fortement de mettre en place un système de management de la qualité et une gestion des risques. Pour cela, il faut appliquer des lignes directrices issues de l'International Conference on Harmonization. [12] Beaucoup de pays émettent leurs propres bonnes pratiques de fabrication qui correspondent à leur législation, en Europe nous retrouvons l'équivalent en anglais : Good Manufacturing Practices (GMP).

2. L'Organisation Internationale de Normalisation

L'Organisation Internationale de Normalisation (ISO) est le plus grand organisme de normalisation au monde. C'est un réseau d'instituts nationaux de normalisation de 163 pays, selon le principe d'un membre par pays, dont le secrétariat central, situé à Genève en Suisse, assure la coordination d'ensemble. C'est aussi une organisation non gouvernementale qui jette un pont entre le secteur public et le secteur privé. [13]

Elle élabore des normes internationales qui sont des gages de qualité, de sécurité vis-à-vis d'un processus, d'un produit ou encore d'un matériel. Quand les systèmes fonctionnent correctement et en toute sécurité, c'est qu'ils sont conformes aux normes.

Cela montre l'ensemble des actions prises par l'entreprise afin d'améliorer la satisfaction des clients en répondant à leurs exigences. L'ISO 9001 est devenue une référence internationale pour les exigences de management de la qualité dans les relations interentreprises.

La certification n'est pas attribuée par l'ISO, comme on pourrait le penser.

Il existe des organismes certificateurs. Au Maroc, l'IMANOR (Institut Marocain de Normalisation) assure la certification ISO 9001 dans tous les secteurs d'activité. [6]

L'objectif de cette organisation est de favoriser le développement de la normalisation dans le monde, à cette fin, elle organise la coordination et l'unification des normes nationales et publie des normes internationales ; elle encourage et facilite le développement de normes nouvelles contenant des prescriptions communes, susceptibles d'être utilisées dans le domaine internationale ; elle organise l'échange des informations relatives aux travaux de ses comités membres et de ses comités techniques ; elle coopère avec les organisations internationales et peut notamment effectuer tous travaux de normalisation susceptible de faciliter leur tâche.

En plus que ces normes permettent de garantir certaines caractéristiques des produits et services, notamment la qualité, le respect de l'environnement, la sécurité, la fiabilité, l'efficacité répondant ainsi aux exigences du monde économique et aux besoins de la société. [13]

3. La Conférence Internationale d'Harmonisation –ICH-

Au-delà de l'évolution et de la normalisation de la qualité avec l'avènement des normes ISO, des divergences entre les pratiques et les exigences réglementaires persistaient, montrant ainsi le besoin d'une harmonisation entre les différents pays. [14]

Dans cette optique, L'industrie a donc décidé qu'il était nécessaire d'harmoniser les pratiques, les réglementations du fait des trop grandes divergences existant entre les pays. [12]

L'ICH est née en Avril 1990, au cours d'une réunion de l'EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) à Bruxelles.

L'ICH est composée de six membres fondateurs ainsi que de trois observateurs et de l'IFPMA (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*).

Les membres fondateurs représentent le corps réglementaire et l'industrie pharmaceutique des pays de l'Union Européenne, du Japon et des Etats-Unis.

Ce sont pour la plupart des agences gouvernementales de santé :

- *la Commission Européenne*

- *la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques*

- *le ministère japonais de la santé, du travail et du bien-être (MHLW – Ministry of Health, Labour and Welfare)*

- *l'Association des Fabricants Pharmaceutiques Japonais (JPMA – Japon Pharmaceutical Manufacturer Association)*

- *l'Administration Américaine des Aliments et des Médicaments (FDA – US Food and Drug Administration)*

- *l'association de la Recherche et des Fabricants Pharmaceutiques d'Amérique*

En plus de la présence de ces six membres fondateurs, l'ICH compte aussi, depuis sa création, des observateurs, non votants, en charge d'entretenir un lien entre l'organisation et les pays et régions non membres. Ce sont actuellement :

- l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS ou WHO - World Health Organisation)

- l'Association Européenne de Libre Echange (EFTA - European Free Trade Association), représentée à l'ICH par Swissmedic Switzerland

- le département fédéral de la santé canada, Health Canada.

Enfin, IFPMA est également en étroite relation avec l'ICH, dont elle abrite le secrétariat, depuis ses débuts, afin d'assurer un contact avec les industries en dehors des régions membres.

Depuis sa création, le processus ICH a progressivement évolué, pour répondre d'une façon de plus en plus globale sur le développement des médicaments. Les ICH se déclinent en 4 grandes lignes directrices (guidelines) reprenant les thématiques suivantes :

□ ICH Q □ International Conference on Harmonization Quality : 12 lignes directrices

□ ICH S □ International Conference on Harmonization Security : 11 lignes directrices

□ ICH E □ International Conference on Harmonization Efficacy : 18 lignes directrices

□ ICH M □ International Conference on Harmonization Multidisciplinary : 8 lignes directrices

[15]

Ces lignes directrices permettent d'harmoniser les pratiques dans le monde entier. Les notes explicatives ICH Q8, Q9 et Q10 concernent la qualité.

L'ICH Q8 : explique les principes du Quality by Design. C'est-à-dire la mise en place d'un système qualité dès les étapes de conception. L'objectif est de mieux comprendre le produit et le procédé de fabrication afin d'obtenir plus de souplesse de la part des autorités réglementaires.

L'ICH Q10 « ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system » : explique le système qualité pharmaceutique, la responsabilité de la direction, l'amélioration continue des performances du procédé et de la qualité du produit mais appliqué à l'ensemble du cycle de vie du produit (ce qui va au-delà des exigences des BPF puisque seule la partie médicaments expérimentaux à usage humain s'intéresse au stade de développement du médicament). La vocation de ce texte n'est pas de créer de nouvelles exigences, il reste optionnel. L'ICH Q10 se base sur les concepts de la norme ISO 9001 en prenant en compte la réglementation (en particulier les BPF) dans le but de permettre l'innovation, l'amélioration continue et le renforcement du lien entre les activités de développement et de fabrication et donc de mettre en place un réel système de management de la qualité. [16]

L'ICH Q9 « ICH guideline Q9 on quality risk management » : explique les principes de la gestion du risque qualité, le processus général de gestion du risque qualité, la méthodologie de gestion du risque et l'intégration de la gestion du risque qualité aux activités de l'industrie. L'objectif principal est l'amélioration continue en passant par plusieurs étapes :

- ✚ Compréhension du processus étudié,
- ✚ Identification et analyse des risques,
- ✚ Évaluation et priorisation des risques,
- ✚ Traitement et réduction de l'exposition aux risques,
- ✚ Surveillance et mise en place de compte-rendu de l'efficacité des mesures d'atténuation des risques. [16]

En effet, cette ligne directrice va être détaillée dans le chapitre suivant, comme une référence de la gestion des risques qualité en industrie pharmaceutique.

III. La gestion du risque qualité

L'industrie pharmaceutique est une industrie de procédé, utilisant des équipements et des technologies performantes mais sensibles. Par ailleurs, l'industrie du médicament requiert un haut niveau de qualité du produit fini.

Dans ce chapitre, nous abordons les grands principes et les différents outils de la gestion du risque qualité sont ainsi présentés pour aider à la compréhension et la mise en œuvre de ces concepts. L'étude de la gestion des risques implique nécessairement de définir la notion de « *risque* », notamment au regard de la notion de danger, avant d'essayer de déterminer une classification commune des risques utilisable par toutes les entreprises.

1. La Notion du risque

Les bonnes pratiques de fabrication définissent, le **risque** comme une combinaison de la probabilité d'un dommage et de sa gravité. Autrement dit, le risque est l'association de la probabilité d'apparition (occurrence) d'un événement redouté (incident ou accident) et la gravité de ses conséquences sur une cible donnée.

Cependant que la notion du danger est incluse dans la notion de risque. On a besoin d'identifier le danger pour avoir la connaissance du risque. Sans danger, il n'y a pas de risque.

Ainsi, le risque n'existe que si le danger agit sur une cible. Le danger et la cible sont deux caractéristiques essentielles pour que le risque existe : S'il n'y a pas de danger, il n'y a pas de risque, et s'il n'y a pas de cible, il n'y a pas de risque. [17]

Notons que la notion de risque se distingue de celle du danger. Un **danger** est une situation, condition ou pratique qui comporte en elle-même un potentiel à causer des dommages aux personnes, aux biens ou à l'environnement. Par exemple, une falaise est un danger ; le risque est de tomber de cette falaise. Il s'agit des caractéristiques propres ou propriétés intrinsèques d'un outil, d'un matériel, d'un matériau, d'une substance ou d'une situation matérielle, créant des risques à la santé, la sécurité ou l'intégrité physique d'un individu ou à la sûreté d'une installation. [18]

En s'appuyant sur ces notions précédentes, nous sommes capables d'affirmer qu'un risque est l'expression d'un dommage (caractérisé par sa probabilité et sa gravité) suite à

l'exposition à un danger. Ces deux paramètres permettent de déterminer la criticité du risque, un élément essentiel lors de leurs évaluations.

La complexité de cette notion entraîne des perceptions très différentes selon les individus, selon les entreprises, en fonction de leurs domaines d'activité et du contexte dans lequel ils évoluent. [17]

Cependant, et d'un point de vue purement pratique, l'entreprise ne cherche à classer ses risques que pour en limiter les conséquences néfastes sur son activité.

Pour ce faire, le facteur de criticité, aussi appelé acuité du risque, doit être pris en compte par les entreprises pour analyser et classer leurs risques. C'est une classification facile à utiliser, à mettre en place, et qui reflète l'importance de gérer les risques les plus critiques.

Les risques sont nombreux et transversaux, c'est pourquoi pour diminuer ou limiter la vulnérabilité de l'entreprise, celle-ci se doit d'être extrêmement vigilante vis-à-vis des risques. Au sein des Industries Pharmaceutiques, les risques doivent être maîtrisés pour assurer la qualité des produits et la sécurité des patients, mais aussi pour des raisons réglementaires et économiques. On parle alors de la gestion ou du management des risques. [19]

2. Les Principe de la gestion du risque qualité

La gestion de risque qualité est le processus global et continu de la gestion appropriée des risques qui peuvent affecter la qualité des produits tout au long de son cycle de vie afin d'optimiser sa balance bénéfices/risques. C'est un processus systématique d'évaluation, de contrôle, de communication et de contrôle des risques pour la qualité du médicament. Il peut être appliqué tant activement que rétrospectivement. Par ailleurs, l'utilisation du management du risque qualité peut faciliter la prise de décision en offrant des informations sur le potentiel impact du défaut de qualité constaté, et ainsi favoriser des décisions plus éclairées.

Selon les bonnes pratiques de fabrication un système de GRQ doit garantir que :

- L'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et, au final, est étroitement liée à la protection du patient.
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de GRQ est proportionné au niveau de risque considéré. [1]

Dans le même contexte La Norme internationale ISO 31000 fournit des principes et des lignes directrices générales sur le management du risque. Il est prévu que la présente Norme internationale serve à harmoniser les processus de management du risque dans les normes existantes et à venir. Elle offre une approche commune à l'établissement des normes traitant de risques et/ou secteurs spécifiques, sans toutefois remplacer ces normes. [20]

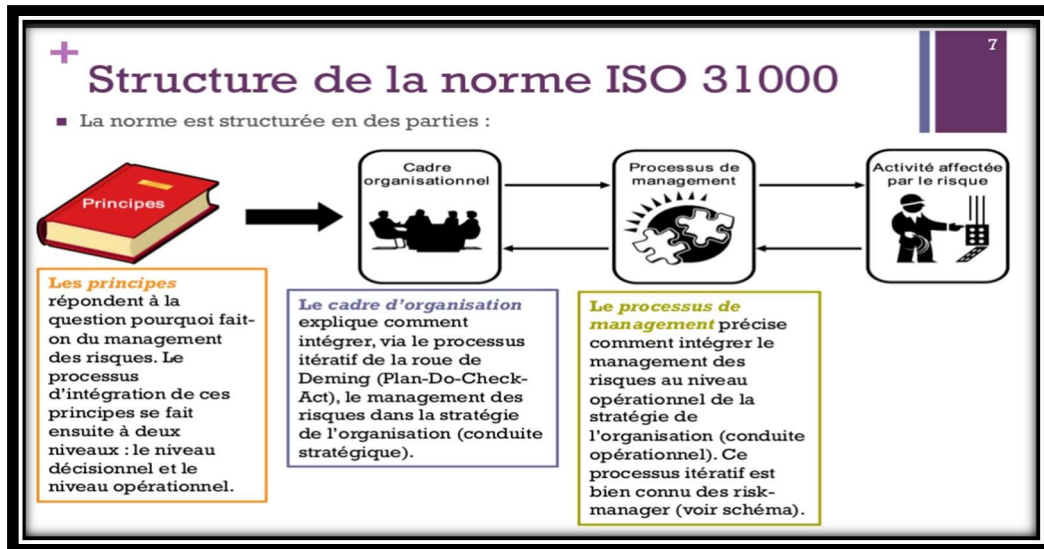


Figure 3 : Le schéma conceptuel de la norme iso 31000 [21]

En effet, selon l'ISO 31000, le succès du management du risque va dépendre de l'efficacité du cadre organisationnel de management qui fournit les bases et les dispositions permettant son intégration à tous les niveaux de l'entreprise. En revanche pour l'implantation d'un système de management de risque efficace au sein d'un organisme, il est indispensable de respecter les 11 principes ci-dessous :

- 1 – « Le management des risques crée de la valeur et la préserve »
- 2 – « Le management des risques est intégré aux processus d'organisation »
- 3 – « Le management des risques est intégré aux processus de prise de décision ».
- 4 – « Le management des risques traite explicitement de l'incertitude »
- 5 – « Le management des risques est systématique, structuré et utilisé en temps utile »
- 6 – « Le management des risques s'appuie sur la meilleure information disponible »
- 7 – « Le management des risques est adapté »
- 8 – « Le management des risques intègre les facteurs humains et culturels »
- 9 – « Le management des risques est transparent et participatif »

10 – « Le management des risques est dynamique, itératif et réactif au changement »

11 – « Le management des risques facilite l'amélioration continue de l'organisation »

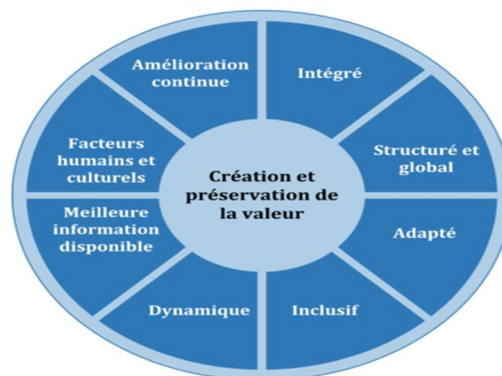


Figure 4 : Principes de management de risque selon ISO 31000 [20]

D'un point de vue industriel, la mise en place d'une démarche de management du risque qualité peut s'avérer nettement bénéfique si elle est correctement menée. La gestion du risque qualité permet de garantir la qualité du médicament au patient en fournissant un moyen proactif d'identifier et de contrôler les potentiels défauts de qualité durant développement et la fabrication. Néanmoins, l'utilisation du management du risque Qualité ne doit pas parer aux obligations de l'industrie de se conformer aux exigences réglementaires. [15]

Le guideline ICH Q9 fournit des exemples d'application potentielle des principes du management du risque Qualité par les industriels et le corps réglementaire.

3. Le Concept de la gestion du risque qualité selon ICH Q9

La Conférence Internationale pour l'Harmonisation, ou ICH, a adopté le 9 Novembre 2005 « l'ICH Q9 : *Quality Risk Management* » (management ou gestion du risque qualité) relative à la gestion des risques au sein des industries pharmaceutiques. La ligne directrice ICH Q9, intégrée en partie III des BPF, Il a pour objectif de formaliser une approche systématique du management du risque qualité. Il sert de base, indépendamment des autres documents qualité de l'ICH, et complète la pratique qualité, exigences, normes, et guidelines existantes dans l'industrie pharmaceutique et son environnement réglementaire. [18]

Néanmoins, depuis l'application de l'ICH Q9, la gestion des risques fait maintenant partie intégrante d'un système de management de la qualité efficace et sûr. La vision de la gestion des

risques qualité de l'ICH Q9 consiste « *développer un système de qualité pharmaceutique harmonisé, applicable tout au long du cycle de vie du produit, et mettant l'accent sur une approche intégrée de la gestion du risque qualité et de la science* ». [22]

Cependant, L'ICH Q9 est utilisé comme une base ou un document explicatif pour permettre aux Industries Pharmaceutiques de prendre les bonnes décisions après avoir correctement évalué les moyens à disposition et ce à moindre coût. L'ICH Q9 fournit un modèle simple de gestion des risques basé sur un processus d'identification, d'évaluation, de contrôle, de communication et de revue des risques qui agit sur la qualité des médicaments tout au long de leur cycle de vie. Il est essentiel de garder à l'esprit que le management du risque est beaucoup plus un comportement à adopter qu'une technique à appliquer. [22]

3.1. Le Processus général de la démarche de la gestion du risque

La gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise/contrôle, de communication et de surveillance des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit. Un modèle de gestion du risque qualité est illustré dans le diagramme (figure) [23] .

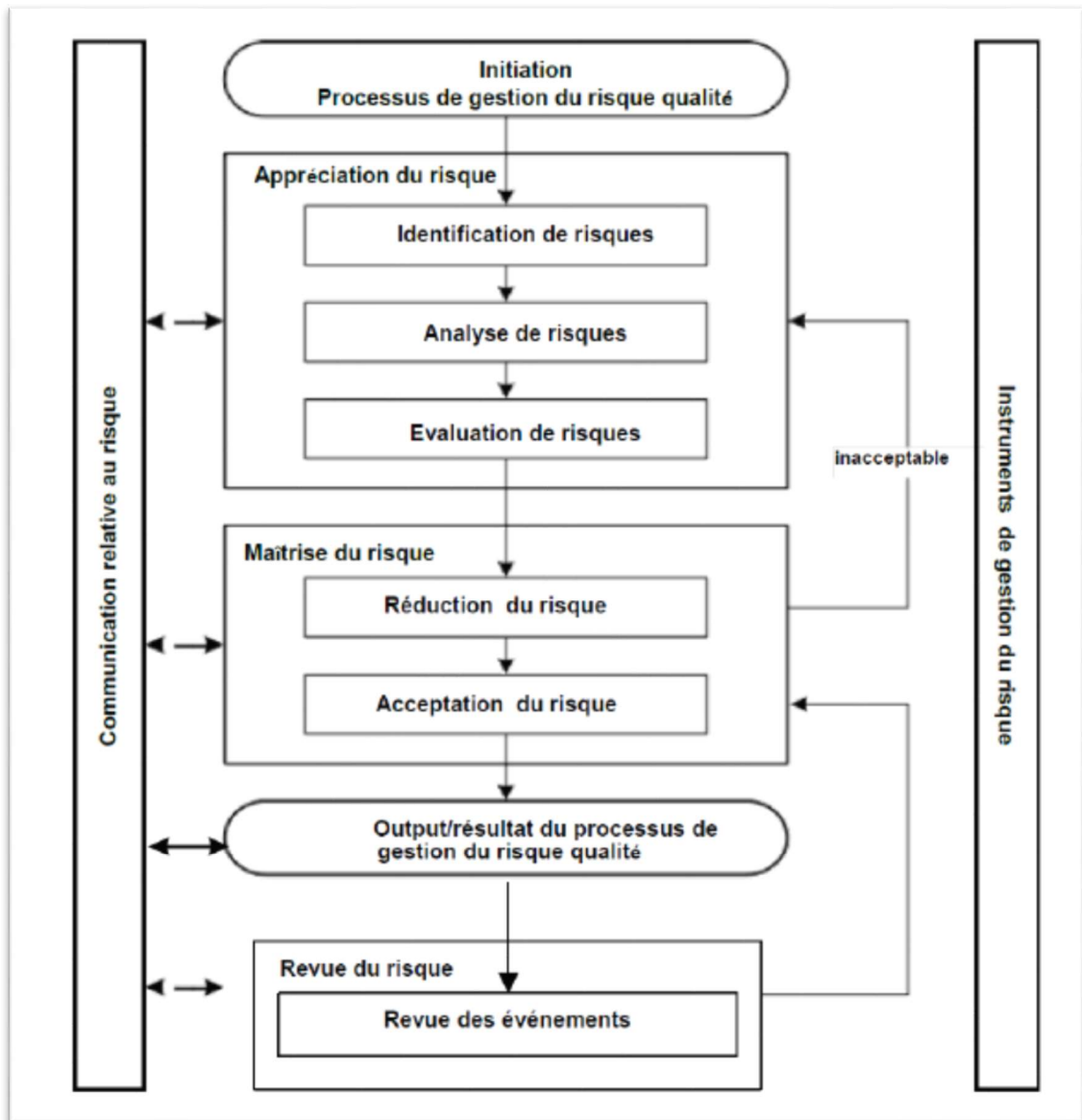


Figure 5 : Le processus typique de la gestion du risque qualité selon l'ICH Q9 [23]

D'autres modèles peuvent être utilisés et il n'est pas toujours approprié ni nécessaire d'utiliser un processus officiel de management du risque (outils ou procédures reconnus). L'usage d'un processus informel de management du risque (outils et procédures internes, empiriques) est tout autant acceptable. De plus, selon la nature du risque, l'accent mis sur chaque élément de la structure peut différer, mais un processus robuste doit prendre en considération tous les éléments, à des niveaux de détails proportionnels au risque spécifique. [23]

3.2. L'Initiation d'un processus de gestion du risque qualité

La gestion du risque qualité devrait inclure des processus systématiques conçus pour coordonner, faciliter et améliorer le processus décisionnel fondé sur les connaissances scientifiques, en lien avec le risque. Les étapes possibles employées pour initier et planifier un processus de gestion du risque qualité peuvent inclure les éléments suivants :

- Définition du risque,
- Collecte des informations contextuelles et ou des données sur le potentiel du dommage sur la santé de l'utilisateur,
- Identification du responsable du projet et des ressources nécessaires,
- Détermination d'un calendrier, de modèles de rapports et d'un niveau approprié de prise de décision. [23]

❖ *Responsabilités :*

L'application réussie de la QRM repose sur la compréhension claire des responsabilités pour tout le personnel impliqué dans les activités de la QRM

Les activités de gestion du risque qualité sont habituellement, mais pas toujours, prises en charge par des équipes pluridisciplinaires. Lorsque les équipes sont formées, elles devraient inclure des experts dans les domaines concernés (par exemple, service qualité, développement commercial, ingénierie, affaires réglementaires, opérations de production, vente et marketing, juridique, statistique et clinique) en plus de personnes compétentes en matière de gestion du risque qualité. [23]

❖ *Création d'un groupe « projet » avec un langage commun*

Une analyse de risques doit être menée par une équipe pluridisciplinaire représentant divers domaines d'activités, diverses compétences. Ainsi, on aura différentes perceptions du danger. L'ensemble des membres de l'équipe doit adopter une définition commune du risque. Les différents membres doivent être en cohésion, le langage utilisé à propos des risques étudiés doit être simple, commun et partagé. Cela permet à tous les acteurs de la démarche d'avoir une même vision des risques, tout en gardant la sensibilité et l'expertise de chacun. [18]

3.3. L'Appréciation du risque

L'appréciation du risque consiste en l'identification des dangers, l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers. La démarche d'appréciation du risque se fait en trois étapes :

- ✓ Étape 1 : Identification du risque. Qu'est-ce qui peut mal se passer ?
- ✓ Étape 2 : Analyse du risque. Est-il probable que ça arrive, peut-on s'en apercevoir ?
- ✓ Étape 3 : Évaluation du risque. Quelles seraient conséquences ? [23]

❖ *L'identification du risque :*

Cette étape consiste à décrire de façon très précise le problème ou la question liée au risque en utilisant des informations pour identifier les dangers afférents à la question liée au risque ou à la description du problème. Ces informations peuvent inclure des données historiques, une analyse théorique, des opinions de personnes bien informées et les préoccupations des parties prenantes. L'identification du risque potentiel aborde la question « Quels problèmes pourraient se poser ? », et incluant l'identification des conséquences possibles. Cette question sert de base aux étapes suivantes du processus de gestion du risque qualité. [23]

❖ *L'analyse du risque :*

Une fois que le danger est identifié, l'analyse du risque sert à estimer le risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. Avec certains **outils de gestion du risque**, la capacité à détecter les dommages (défectabilité) est également un facteur pris en compte dans l'estimation du risque.

❖ *L'évaluation du risque :*

Processus de comparaison des résultats de l'analyse du risque avec les critères de risque prédéfinie afin de déterminer si le risque et/ou son importance sont acceptables ou tolérables. [24]

Dans une évaluation efficace des risques, la fiabilité des données est importante car elle détermine la qualité des résultats. Le fait de révéler les hypothèses et les sources raisonnables d'incertitude renforce la confiance dans ces résultats et/ou aide à identifier ses limites. L'incertitude est due à l'association de connaissances incomplètes relatives à un processus et à sa variabilité prévisible ou non. Les sources courantes d'incertitude sont notamment les lacunes

dans la connaissance en sciences pharmaceutiques et dans la connaissance des processus, les sources de dommage (par exemple, modes de défaillance des processus, sources de variabilité) et la probabilité de détection des problèmes.

Le résultat d'une évaluation des risques est soit une estimation quantitative du risque, soit une description qualitative d'une étendue du risque potentiel. Autrement, le risque potentiel peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualitatifs, comme « haut », « moyen » ou « bas », qui devraient être définis le plus précisément possible. Tandis que dans l'évaluation quantitative du risque est une estimation du risque permettant d'évaluer la probabilité de survenue d'un dommage lié à un contexte susceptible de générer un risque. [23]

3.4. **La Maîtrise/contrôle du risque**

La maîtrise des risques est une activité de prise de décisions visant à réduire ou accepter les risques. Il se produit généralement après l'évaluation des risques et un niveau fondamental vise à réduire le risque à un niveau acceptable. [25]

La maîtrise/contrôle du risque peut se focaliser sur les questions suivantes :

- ☞ Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?
- ☞ Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?
- ☞ Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?
- ☞ La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?

La classification des risques, selon le niveau de criticité établi, sert alors de base pour décider de l'acceptation ou non du risque.

❖ **La réduction du risque :**

La réduction du risque peut comprendre des mesures prises pour diminuer la gravité et la probabilité des dommages. Les processus qui améliorent la détectabilité des dangers et des risques qualité peuvent également être utilisés dans le cadre d'une stratégie de maîtrise/contrôle du risque.

❖ *L'acceptation du risque :*

L'acceptation du risque peut être une décision formelle d'accepter un risque résiduel ou peut être une décision passive dans laquelle les risques résiduels ne sont pas précisés. cette acceptation doit être basée sur une étude bénéfice risque [23]

3.5. **La Communication relative au risque**

Processus itératifs et continus mis en œuvre par un organisme afin de fournir, partager ou obtenir des informations et d'engager un dialogue avec les **parties prenantes** concernant le management du **risque**. Néanmoins que la communication est indispensable tout au long du processus de gestion du risque pour partager les données et éviter la perte d'informations. Ainsi que, le résultat du processus de gestion du risque qualité doit être communiqué et documenté de façon appropriée. [23]

3.6. **Le Revue du risque**

La gestion du risque fait partie intégrante du processus de gestion de la qualité. Un mécanisme de revue et de suivi des événements doit être mis en œuvre.

Les résultats du processus de gestion du risque doivent être revus pour prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience. Une fois un processus de gestion du risque qualité initié, il continue à être utilisé pour les événements qui peuvent avoir un impact sur la décision initiale de gestion du risque qualité, que ces événements soient planifiés (par exemple, résultats de revue des produits, des inspections, des audits, de la maîtrise des changements) ou non planifiés (par exemple, cause/ origine déterminée par les investigations menées sur les anomalies, rappels). [23]

À cet égard, l'entreprise doit rester vigilante à ce que les actions correctives et préventives mises en place ne génèrent pas de nouveaux risques, ou n'augmentent pas l'importance d'autres risques existants, on parlera d'effets rebonds. Il est donc utile de réévaluer le risque, après la mise en place des actions de réduction du risque pour identifier et évaluer les changements induits. La fréquence de revue dépend du niveau de risque. Elle conduit à une nouvelle cotation des risques inhérents à tout le processus considéré, et à réévaluation de leur acceptabilité. [22]

4. Les outils pour la gestion des risques qualité

La gestion du risque qualité appuie une approche scientifique et pratique de la prise de décisions. Elle fournit des méthodes documentées, transparentes et reproductibles pour réaliser les étapes du processus de gestion du risque qualité.

Autrefois les risques Qualité ont habituellement été évalués et gérés en utilisant une variété de moyens informels (procédures empiriques, internes) basés par exemple, sur la compilation d'observations, de tendances et autres informations. De telles approches continuent à fournir des informations utiles qui peuvent être utilisées lors de l'investigation des anomalies, des défauts Qualité, des réclamations, et pour l'allocation des ressources.

En outre, l'industrie pharmaceutique et les autorités compétentes peuvent évaluer et gérer le risque à l'aide d'outils de gestion du risque reconnus et/ou de procédures internes (par exemple, procédures opérationnelles). Il est donc préférable de faire appel à des outils de base propres à l'analyse des risques pour atteindre les jalons successifs du processus, qu'elles peuvent, pour la majorité d'entre eux, être distingués par l'approche inductive ou déductive qu'ils privilégient. [23]

On entend par :

– **méthode inductive** ou « *bottom-up* », une approche qui part de l'analyse de l'élément, du fait particulier ou des causes, pour aboutir à une conclusion générale, à une analyse de l'événement d'ensemble, (notamment HACCP, AMDEC, HAZOP, APR) aux effets ;

– **méthode déductive** ou « *top-down* », une analyse de l'événement final ou des effets pour en déduire des faits particuliers, les causes (AdD).

Il est cependant important de préciser qu'aucun outil ou ensemble d'outils n'est applicable à toutes les situations, et que la méthode choisie doit donc être adaptée au contexte, en s'accordant avec l'un des deux principes essentiels du management du risque Qualité : les efforts doivent rester proportionnels au risque. [15]

La liste non exhaustive ci-dessous récapitule certains de ces outils :

4.1. L'Analyse Préliminaire des Risques

L'analyse Préliminaire des Risques (APR) a été développée au début des années 60 dans les domaines aéronautiques et militaires.

La pratique d'Analyse Préliminaire de Risques est très diversement perçue. Il faut d'abord remarquer que dans la majorité des cas, il s'agit d'Analyses Préliminaire de Dangers (APD), car on considère surtout la gravité des accidents.

Selon la norme CEI 300-3-9, l'APR est une technique d'identification et d'analyse de la fréquence du danger, qui peut être utilisée lors des phases amont de la conception pour identifier les dangers et évaluer leur criticité. Néanmoins, usuellement, l'APR ne se limite pas à la phase d'appréciation des risques (analyse + évaluation), mais elle fournit en sortie des directives de maîtrise des risques, ce qui fait d'elle une méthode de management plutôt que d'analyse des risques. [26]

Dans le même cadre, la ligne directrice ICH Q9 définissent l'analyse préliminaire des risques comme un outil d'analyse basé sur l'expérience et la connaissance d'un risque ou d'une non-conformité, d'une part pour identifier des dangers, des situations de risque ou des événements susceptibles de générer des dommages et d'autre part pour estimer leur probabilité d'apparition pour une activité, un produit, des locaux ou un système donné.

En effet, la démarche de l'APR consiste à :

- 1) identifier de l'éventualité d'apparition d'un risque,
- 2) évaluer qualitative des conséquences possibles sur la santé publique,
- 3) classer le danger en combinant la gravité et de la probabilité d'apparition,
- 4) identifier des mesures correctives possibles. [1]

4.2. L'Analyse des risques et maîtrise des points critiques (HACCP)

L'outil HACCP est l'abréviation de « *Hazard Analysis Critical Control Point* ».

Cette dernière a été développée à la fin des années 60 dans le cadre d'un programme aéronautique, la méthodologie d'Analyse des Dangers et des Points de Contrôle Critiques a longtemps été considérée comme un système de management de sécurité alimentaire. Aujourd'hui, il s'agit d'une méthode scientifique et systématique, proactif, préventif, identifiant les dangers, et destiné à garantir la qualité, la fiabilité et la sécurité d'un produit.

En outre, la démarche HACCP est compatible avec la mise en place de systèmes de gestion de la qualité (par exemple ISO 9000), même s'il apparaît plus simple de commencer par la mise en place de la méthode HACCP pour aller ensuite vers une démarche de maîtrise de la qualité.

Le système HACCP se fonde sur les sept principes suivants :

1. Conduire une analyse des risques, c'est à dire analyser les dangers à tous les stades de la vie du produit et formaliser les mesures préventives,
2. Déterminer les points critiques pour la maîtrise ou points critiques de contrôle (CCP),
3. Établir les niveaux cibles et les limites critiques pour s'assurer que chaque CCP est maîtrisé,
4. Établir le système de suivi de la maîtrise des CCP,
5. Établir les actions correctives à prendre quand le suivi indique qu'un CCP n'est plus sous contrôle,
6. Établir les procédures pour vérifier que le système HACCP est efficace en donnant la preuve de la maîtrise effective des CCP,
7. Établir la documentation concernant les procédures de vérification de la maîtrise des CCP et d'application des principes de l'HACCP. [15] [23]

4.3. L'Analyse des risques et d'opérabilité (HAZOP)

L'outil HAZOP, acronyme des termes HAZard (danger) et OPerability (fonctionnement), est une méthode de revue systématique en groupe de travail permettant d'identifier et d'analyser les dysfonctionnements d'une installation de procédés et la mise en place de mesures compensatoires. Cette méthode d'analyse des risques est la plus utilisée mondialement dans les industries chimiques, pharmaceutiques, notamment lors de la conception d'une nouvelle installation, la modification ou revue d'une installation existante. Cette méthode systématique est particulièrement adaptée pour les études de dangers des installations de procédés industriels.

Le concept d'une analyse HAZOP (cf. IEC 61882) part de l'hypothèse que les risques proviennent de dérives par rapport à la conception ou la conduite des processus. Il s'agit d'une technique de remue-méninges ou « *brainstorming* » visant à identifier les dangers à l'aide de « Mots-clés ». Ces « mots-clés » (par exemple, Non, Plus, Autre que, Partie de, etc.) sont appliqués aux paramètres pertinents du processus (par exemple, contamination, température) pour aider à identifier les dérives potentielles par rapport au déroulement normal du processus

ou à sa conception. Elle est souvent menée par une équipe d'experts en matière de conception ou conduite du processus ou de conception du produit. [1] [27]

4.4. L'AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité

L'AMDEC est un outil permettant une évaluation des modes de défaillance des procédés et de leur effet probable. C'est une démarche logique et de bon sens, admettant qu'aucun système n'est infaillible. Développée par l'armée américaine à partir de 1949, cette méthode était initialement employée comme une technique d'évaluation des défaillances, afin de déterminer la fiabilité d'un équipement et d'un système, puis de classement de celles-ci selon leurs impacts sur le personnel et la réussite des missions pour la sécurité de l'équipement. [18] L'application de cette méthode est décomposée en des étapes telle que décrit dans le paragraphe suivant.

5. AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité

5.1. Définition

L'AMDEC est l'acronyme de « Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leurs Criticités », en anglais FMECA qui signifie, « Failure Mode, Effects and Criticality Analysis). L'association française de normalisation (AFNOR) définit l'AMDEC comme étant une méthode inductive qui permet de réaliser une analyse qualitative et quantitative de la fiabilité et la sécurité et qui permet de recenser les défaillances dont les conséquences affectent le fonctionnement d'un système. En effet, la méthode AMDEC réunit deux types d'analyses : Une analyse qualitative des défaillances, par l'observation du processus et de la relation cause à effet, une analyse quantitative, c'est-à-dire la mesure des défaillances du système par une cotation de trois paramètres que sont la gravité, la fréquence et la détectabilité. Cet outil, participative et préventive, permet au-delà d'estimer le risque et de trouver des causes probables, de mettre en place des actions correctives et surtout de les suivre. [28]

5.2. Les types d'AMDEC

Il existe plusieurs types d'AMDEC suivant le système analysé ; On distingue principalement les trois types la plus répandus :

- ✓ **AMDEC « produit »** : qui permet d'intervenir dès la conception du produit en veillant à ce qu'il remplisse bien les fonctions pour lesquelles il a été conçu. Ce type d'AMDEC dans le but de respecter les contraintes ; déterminer les paramètres importants pour les performances de l'ensemble ; définir les points critiques du produit, au moins, les paramètres de sécurité et de réglementation ; apporter des modifications de conception ; optimiser les séquences de tests et d'essais, et aider à bâtir un plan de validation ; et ensuite commencer à penser aux modalités de fabrication, d'assemblage, de réparation, de transport.
- ✓ **AMDEC « processus »** : qui concerne le produit dans sa phase de réalisation et vérifie l'impact du processus de fabrication sur la conformité du produit, et qui comme objectifs de : définir les points critiques du processus ; proposer des changements sur le processus ; choisir les indicateurs et les moyens de pilotage du processus pertinents ; déterminer des mesures de secours ou des mesures préventives ; élaborer et suivre un plan d'action.
- ✓ **AMDEC « procédé ou machine »** concerne les moyens utilisés dans la fabrication des produits. L'AMDEC procédé a pour objectifs : de faire le lien entre les caractéristiques critiques du produit et les paramètres du procédé ; apporter des modifications sur le procédé et l'optimiser ; définir les points critiques du procédé ; éventuellement proposer des changements en conception ; aider à bâtir ou à valider un plan de contrôle ou de surveillance ; déterminer des mesures de secours ou des mesures préventives ; élaborer et suivre un plan d'action. [28]

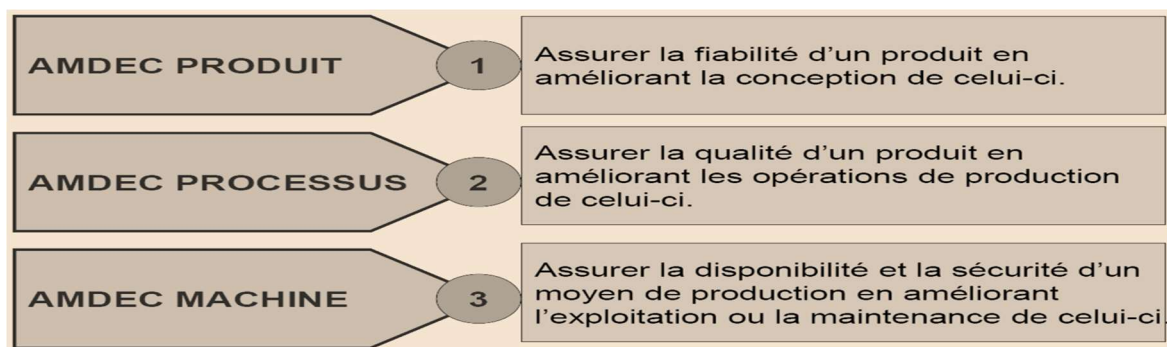


Figure 6 : Les différents types d'AMDEC

Cependant les principes pour mener à bien une méthode AMDEC sont les mêmes quel que soit le type de l'AMDEC.

5.3. Le Principe et démarche

❖ Le principe AMDEC

Le principe de cette analyse consiste à rechercher des défaillances potentielles d'un système depuis les causes potentielles jusqu'aux effets produits. Permettant ainsi d'identifier les dysfonctionnements potentiels, ou « modes de défaillance », et d'évaluer la criticité grâce un indice : IPR qui représente le produit de la gravité G, la détectabilité D, et l'occurrence O. Après avoir coté la gravité des effets, l'occurrence de la défaillance, ainsi que la détectabilité de la défaillance, l'AMDEC permet de mettre en exergue les modes de défaillances prioritaires représentés par l'IPR (Indice de Priorité de Risque) pour ensuite décider **des actions correctives et préventives**.

Pour finir, une **nouvelle cotation des étapes corrigées** grâce aux actions correctives est réalisée. Cette cotation permettra de reclasser les modes de défaillance à traiter en priorité en fonction de leur nouvelle criticité. [19] [22]

❖ Démarche d'AMDEC

La réalisation d'une AMDEC suppose une démarche en 5 étapes à savoir :

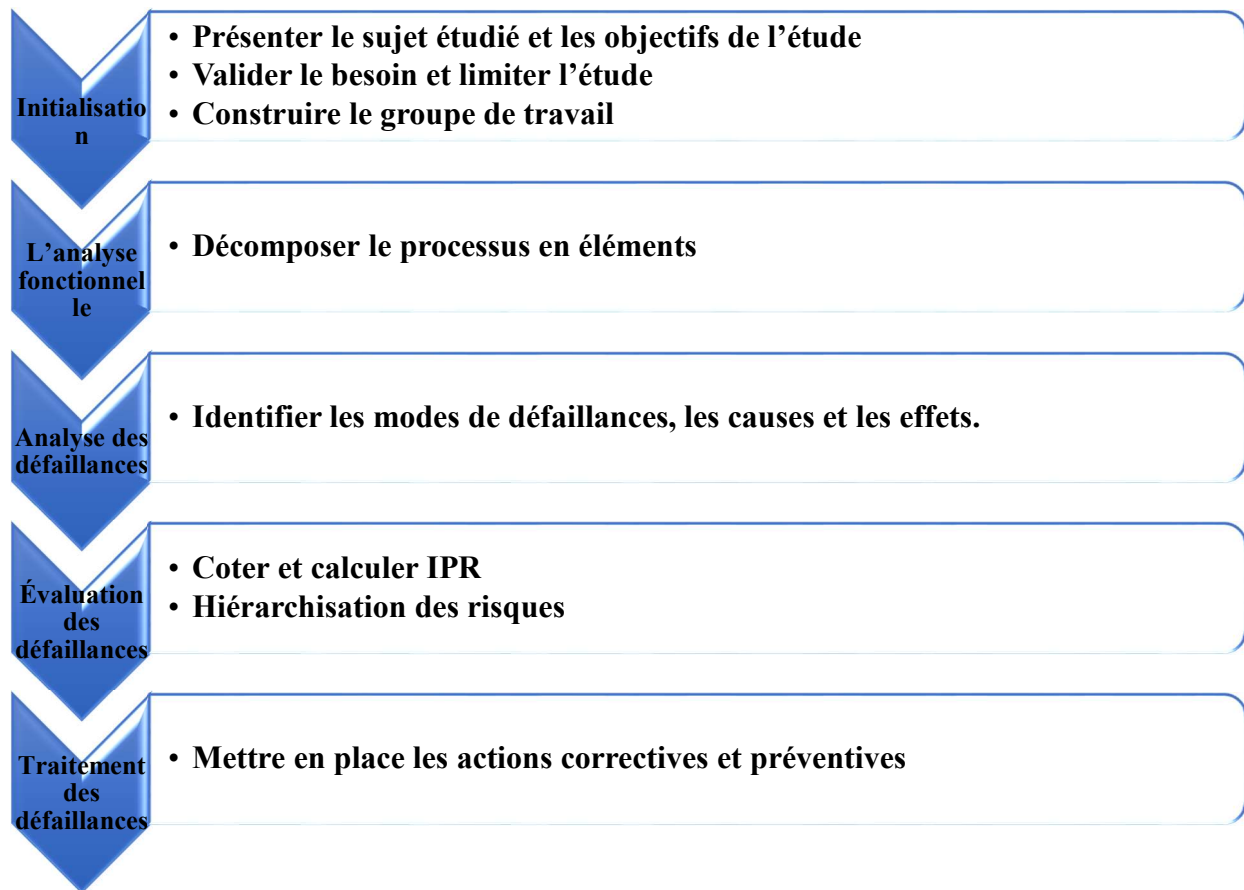


Figure 7 : les étapes de l'AMDEC

Étape 1 : Initialisation

Cette étape d'initialisation permet de valider le besoin en précisant de manière exhaustive le besoin, de le modéliser et de le rendre compréhensible par ceux qui vont le couvrir. Une fois l'étude validée, son périmètre reste à définir avec une description précise du produit, de la phase du projet, ainsi que celle du contexte. En effet, suivant que l'on soit dans un contexte de conception ou opérationnel, les possibilités de remise en cause par l'analyse diffèrent. [15]

Et puisque L'AMDEC est une méthode participative, pluridisciplinaire, elle regroupe l'ensemble des fonctions intéressées par l'AMDEC, par exemple : le bureau d'études, production, industrialisation, méthodes, achats, qualité... dont le but d'apporter la créativité nécessaire pour dénicher les défaillances possibles, c'est le travail de fond et la rigueur pour mettre en forme les fruits du travail créatif et se focaliser sur les points importants. [22]

Étape 2 : l'analyse fonctionnelle

Une défaillance est la disparition ou la dégradation d'une fonction. Donc, pour analyser les défaillances d'un système, il est nécessaire auparavant de bien identifier à quoi doit servir ce système, c'est à dire de lister toutes les fonctions que ce système doit remplir durant sa vie de fonctionnement et de stockage.

Cette analyse conduit à décomposer le système en éléments ou composants unitaires pour lesquels on dispose d'informations jugées suffisantes. Cependant, le niveau de décomposition n'est pas définissable a priori : il dépend du système à étudier, de l'ampleur de l'analyse à effectuer, des renseignements dont on dispose. [30]

Étape 3 : Analyse des défaillances

Cette étape consiste à attribuer à chaque élément décomposé du système un mode de défaillance, la démarche consiste en une recherche :

- ☞ **Des modes de défaillances** : c'est la manière dont le système peut s'arrêter de fonctionner, s'écarter des spécifications prévues initialement, fonctionner anormalement, etc.
- ☞ **Des causes** : il s'agit de l'évènement initiateur susceptible de conduire au mode de défaillance. Elle s'exprime en termes d'écart par rapport à la norme et se répartit par exemple dans les domaines suivants : hommes, milieu, documentation, organisation, technique. Pour identifier les causes de façon exhaustive, (le diagramme cause/effet peut être utilisé).
- ☞ **Des effets** : la conséquence relative à un mode de défaillance sur l'utilisateur. [31] [15]

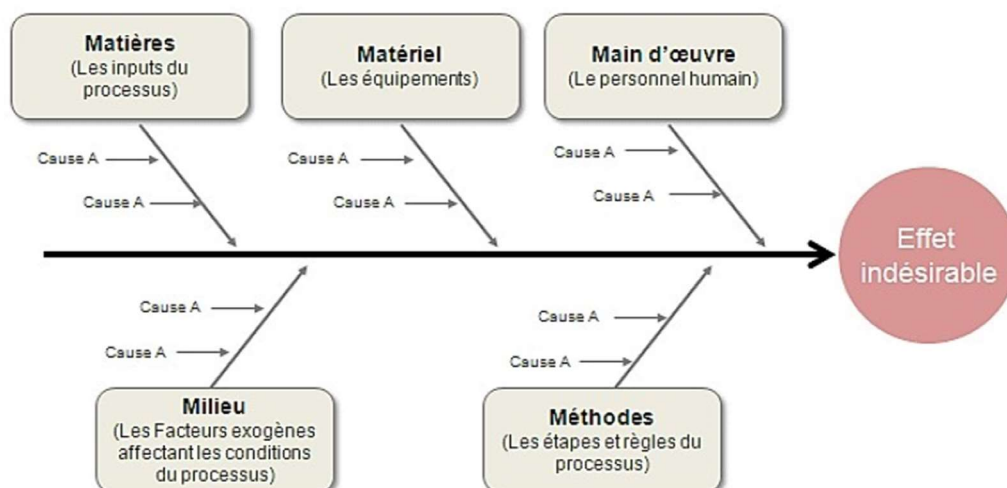


Figure 8 : Diagramme relation cause-effet ou Ishikawa [32]

Étape 4 : Évaluation des défaillances

Il s'agit d'une estimation de l'indice de criticité du trio-cause-mode-effet de la défaillance potentielle. En outre la criticité est une appréciation de l'importance des impacts repérés. Dans le cas de l'AMDEC le mot criticité s'emploie davantage dans le sens gravité des conséquences. Plus la criticité est grande et plus le risque lié aux défaillances potentielles est élevé. La criticité est donc une synthèse de plusieurs paramètres significatifs de l'importance des effets du mode de défaillance étudiée selon certains critères.

F : *La Fréquence d'apparition de la défaillance* : il s'agit de la probabilité de défaillances liées à l'utilisation du produit ou éventuellement en cours de production du produit.

- D : *La détectabilité de la défaillance* : Si le produit en cours de conception a une défaillance potentielle ; le plan de contrôle de conception aura plus ou moins de chance de la révéler.

- G : *La gravité de la défaillance* : il s'agit de l'importance des conséquences que la défaillance pourrait générer lors de son apparition éventuelle en cours d'utilisation du produit ou éventuellement au cours de sa production. [18] [22] [31]

On définit alors un « **niveau de priorité de risque** » (NPR) ou « **indice de criticité** » (C) ou IPR « **indice de priorité de risque** » qui sera le produit de ces trois notes :

$$\text{IPR} = G \times F \times D$$

Plus la criticité est importante, plus le mode de défaillance considéré est préoccupant, alors cet indice permet de déterminer le choix des actions correctives et fixe la priorité entre les actions à entreprendre. Comme il est souvent difficile de modifier la gravité de l'effet sans une modification de la conception, on cherchera à agir prioritairement sur les deux autres notes en diminuant la fréquence d'apparition de la cause et en améliorant les possibilités de détection.

Des grilles de cotations pour chaque paramètre sont constituées. Cela permet d'appliquer le même référentiel de cotation pour chaque défaillance et de positionner la criticité des défaillances les unes par rapport aux autres. Le choix de cotation des paramètres dépendra du sujet d'analyse et des résultats recherchés. Il n'existe pas de mesures universelles de criticité, ce sera l'équipe d'AMDEC qui déterminera les valeurs des trois paramètres clés. [22] [31]

La hiérarchisation de la criticité peut ensuite être formalisée par un histogramme permettant de classer les modes de défaillance et d'organiser leur traitement par ordre d'importance, ce qui permet de décider des actions prioritaires. [15]

Étape 5 : Traitement des défaillances

La finalité de l'analyse AMDEC, après la mise en évidence des défaillances critiques, est de définir des actions correctives ou préventives. Une diminution de la criticité de la défaillance pourra être obtenue en jouant sur un (ou plusieurs) terme(s) du produit **G x F x D**.

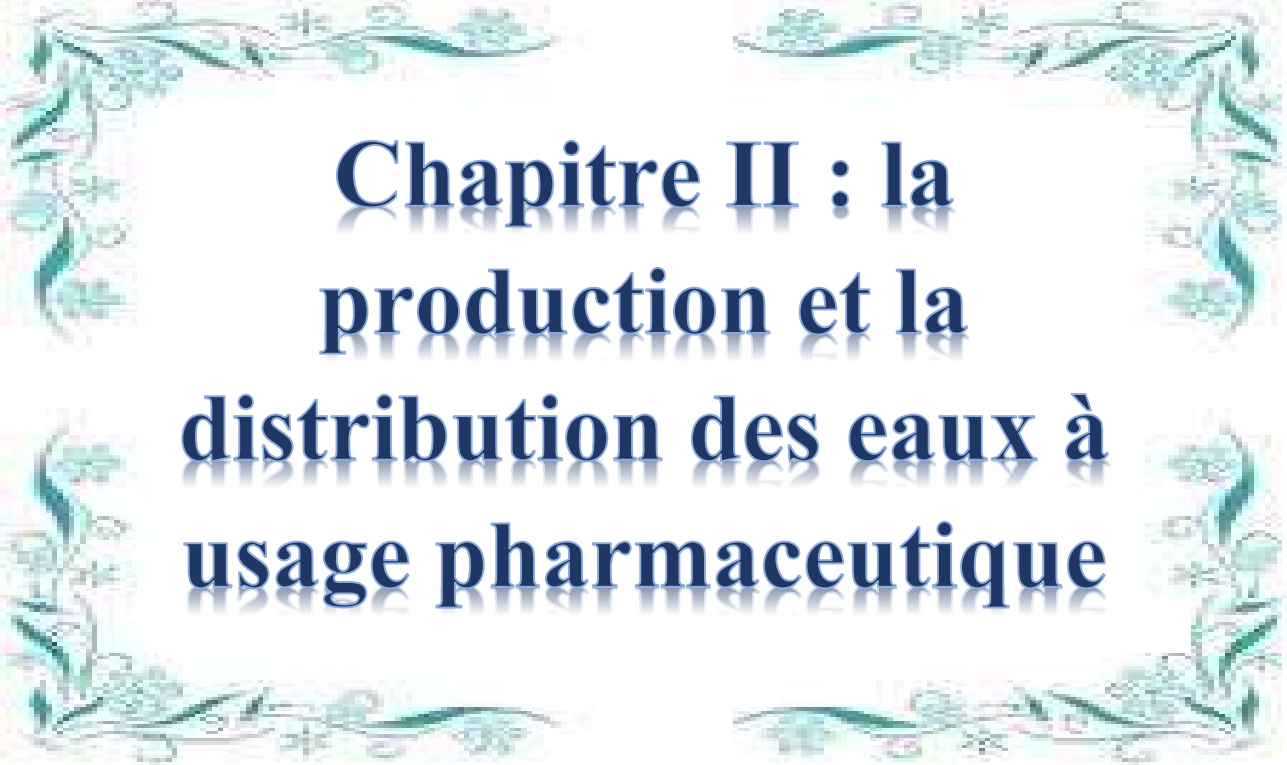
Les actions peuvent être :

- ☞ **Actions correctives** (mesures de secours) : Ces actions n'ont pour mission que de diminuer la gravité des effets si le problème se produit. Il est indispensable de les identifier avant que les problèmes ne se produisent. C'est un des éléments de sortie de l'AMDEC.
- ☞ **Actions préventives** (mesures préventives) : Ces actions ont pour mission de diminuer la probabilité d'apparition (occurrence) des problèmes. Pour mettre en œuvre des mesures préventives, il est indispensable d'identifier, préalablement à l'apparition des problèmes, les causes potentielles qui pourraient les entraîner. C'est un des éléments de sortie de l'AMDEC. [31]

Les actions, pour être efficaces, doivent faire l'objet d'un suivi ; pour cette raison un nouvel indice de criticité est calculé, de la même façon que précédemment mais en prenant en compte les actions prises. Ce nouvel indice est appelé risque résiduel et peut être illustré sous forme du diagramme de Pareto. L'objectif de cette réévaluation est de déterminer l'impact et l'efficacité des actions prises.

5.4. L'application de l'AMDEC

L'AMDEC comme un des outils qui permet d'appliquer la stratégie d'amélioration continue. Il est préférable de l'appliquer : pendant l'étude du produit, le plus tôt possible, dès que les premiers choix sont faits et avant qu'ils ne soient figés définitivement. En outre l'AMDEC est principalement appliquée aux équipements et installations. Dans l'industrie pharmaceutique, cette méthode est donc la plus fréquemment utilisée pour les défaillances et risques associés aux procédés de fabrication. [23]

A decorative border with green leaves and small flowers surrounds the central text.

Chapitre II : la production et la distribution des eaux à usage pharmaceutique

I. Les eaux à usages pharmaceutique

Ce n'est une surprise pour personne, l'eau représente un enjeu capital pour les industries pharmaceutiques, de faite qu'elle représente une des matières premières les plus utilisées en industrie pharmaceutique. Elle est employée essentiellement en tant qu'entrant pharmaceutique dans la production des médicaments, ou des principes actifs destinés à l'industrie pharmaceutique. Elle est, également utilisée en nettoyage des équipements notamment dans les opérations de rinçage final des éléments critiques en contact avec le produit fini. [33]

1. Les exigences réglementaires

Parce qu'elle intervient à la fois en tant qu'un composant de produits et pour les besoins de production, l'eau entre directement ou indirectement en contact avec des substances susceptibles d'être absorbées. D'où un niveau de qualité très élevé qui nécessite de la part des industriels un traitement poussé des eaux de procès. Avec, pour conséquence, de répondre aux contraintes imposées par une réglementation stricte. [34]

Pour cette raison, l'eau pharmaceutique est contrôlée par trois pharmacopées dans le monde : les États-Unis (USP), l'Europe (EP) et le Japon (JP). De plus, la production d'eau est soumise aux bonnes pratiques de fabrication qui découlent des directives européennes.

Aux Etats-Unis, la réglementation est établie par la FDA au travers des current Good Manufacturing Practises, des « guidance for industry » et des « guidance for inspection ». L'eau est qualitativement définie avec les monographies de l'U.S Pharmacopeial Convention.

L'industriel doit se conformer aux normes de l'autorité dont il dépend ainsi qu'aux normes des pays où il exporte. [35]

➤ Recommandations

Des recommandations peuvent être données par des organismes privés sur les modalités de production et de contrôle des eaux à usage pharmaceutique. Ces textes n'ont pas de valeur légale mais permettent des consensus sur l'état de l'art. On peut citer par exemple la SFSTP qui publie des articles sur les méthodologies de production, de qualification et de contrôle qualité des eaux à usage pharmaceutique ; les guides BPF de l'organisation mondiale de la santé « WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations », la parenteral drug association, les normes telles que l'ISO 13408-1 pour le traitement aseptique

des produits de santé, l'association pour les produits propres et stériles (A3P), l'Association pour la Prévention et l'Étude de la Contamination (ASPEC). [35]

Une exigence est toutefois reprise dans chacune des trois pharmacopées : les eaux à usage pharmaceutique ne doivent être générées qu'à partir d'une eau destinée à la consommation humaine, dont une monographie existe uniquement dans la JP. Il faut donc traiter, le cas échéant, l'eau d'alimentation d'un système et la rendre conformes aux critères de potabilité de la FDA de la directive européenne n° 98/83/CE ou de la monographie de l'eau potable selon la JP en fonction de la nationalité de l'autorité de tutelle. [36]

2. L'eau potable : critère de potabilité

L'eau potable est le premier élément de la production d'eau pharmaceutique. Cette eau peut provenir d'un point de collecte traitée par des industriels pour produire de l'eau propre à la consommation humaine. Plus communément, l'eau potable provient des réseaux publics de distribution. Cette dernière ne nécessite pas de traitement supplémentaire par le fabricant, mais nécessite uniquement un contrôle de qualité.

Néanmoins, le point d'utilisation d'eau de l'industriel se trouve au bout de la boucle de distribution. Cette situation est critique, l'eau doit être conforme à toutes les étapes de la distribution jusqu'à l'utilisateur final.

Pour cette raison, des contrôles de qualité sont effectués par des laboratoires d'analyse agréés par le ministère de la Santé. Ces analyses sont réalisées pendant le processus de production d'eau potable après le traitement initial, pendant le processus de stockage et toute au long de la distribution de l'eau potable.

Les standards de référence dans ce domaine diffèrent selon les époques, les pays et, dans certains pays, selon l'autorité responsable de la définition. Le concept de "potabilité" varie à travers le monde, fruit d'un contexte historique, scientifique et culturel local. Si aucune autorité locale ne norme l'eau, les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé font références. L'eau produite quant à elle, est régie par des textes clairs : les pharmacopées et leurs monographies. Elles varient selon l'application qui en est faite. [37]

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), L'eau potable doit être exempte de matières en suspension, micro-organismes pathogènes et produits toxiques. Les recommandations quant aux concentrations en minéraux varient de pays à pays avec toutefois

pour la plupart des minéraux une concentration maximale afin de garantir une eau équilibrée et agréable à boire. [38]

La qualité de l'eau potable est visée par les directives de l'OMS sur l'eau potable, les standards issus de l'organisation internationale de normalisation (ISO), et d'autres organismes régionaux et nationaux. L'eau potable doit être conforme à la réglementation en vigueur établie par l'autorité compétente. [39]

La norme (NM 03.7.001) fixe les exigences auxquelles doit satisfaire la qualité des eaux d'alimentation humaine. Elle est élaborée par le comité technique de normalisation des eaux d'alimentation humaine et éditée et diffusée par le Service de Normalisation Industrielle Marocaine (SNIMA).

Les paramètres physico-chimiques et biologique figurent dans la présente norme sont repris dans le tableau suivant afin de garantir une eau équilibrée et agréable à boire.

Tableau 1 : Spécification des eaux d'alimentation humaine (Normes Marocaine) [40]

Paramètres	Valeur maximale admissible	Commentaires
Paramètres physico-chimiques		
Odeur : Seuil de perception à 25°C	3	
Saveur : Seuil de perception à 25°C	3	
Couleur réelle : Unité Pt mg/l	20	
Turbidité : Unité de Turbidité néphélométrique (NTU)	5	Turbidité médiane ≤ 1 NTU Turbidité de l'échantillon ≤ 5 NTU
Température °C	Acceptable	
Potentiel hydrogène Unités pH	$6,5 < \text{pH} < 8,5$	Pour que la désinfection de l'eau par le chlore soit efficace, le pH doit être de préférence < 8
Conductivité $\mu\text{S}/\text{cm}$ à 20°C	2700	
Chlorures Cl : mg/l	750	
Sulfates SO_4 : mg/l	400	
Oxygène dissous O_2 : mg O_2/l	$5 \leq \text{O}_2 \leq 8$	
Aluminium Al : mg/l	0,2	

Ammonium NH₄ : mg/l	0,5	
Oxydabilité au KMnO₄ O₂ : mg O₂/l	5	La valeur de 2 mg O ₂ /l doit être respectée au départ des installations de traitement
Hydrogène sulfuré H₂S	Non détectable Organoleptiquement	
Fer Fe : mg/l	0,3	
Zinc Zn : mg/l	3	
Nitrites NO₂ : mg/l	0,5	Somme des rapports : (NO ₃) /50 + (NO ₂) /3 ne doit pas dépasser 1. 0,1mg/l de NO ₂ doit être respectée au départ des installations de traitement
Nitrates NO₃ : mg/l	50	
Paramètres bactériologiques		
Coliformes	0UFC/100 ml	Pas de coliformes dans 95% des échantillons prélevés sur une période de 12 mois Pas de résultats positifs dans deux échantillons consécutifs
<i>Escherichia coli</i>	0UFE/100 ml	Les teneurs en chlore résiduel doivent être comprises entre : 0,1 et 1 mg/l à la distribution 0,5 à 1,0 mg/l à la production
Entérocoques testinaux	0UFC/100 ml	
Spores de microorganismes Anaérobies sulfitoréducteurs (<i>clostridia</i>)	0UFC/100 ml	Ce paramètre doit être mesuré lorsque l'eau est d'origine superficielle ou influencée par une eau d'origine superficielle.
Micro-organismes Revivifiables à 22 °C et 37 °C	20UFC/1 ml à 37°C 100UFC/1 ml à 22°C	Variation dans un rapport de 10 par rapport à la valeur habituelle

Ce tableau définit la qualité de l'eau potable, c'est-à-dire l'eau brute qui sert de matière première à l'industrie pharmaceutique.

À ce titre, Il incombe au fabricant de produits pharmaceutiques de s'assurer que la source d'eau destinée au système de traitement de l'eau purifiée, répond aux exigences de l'eau potable. Il est possible que la première partie du système de traitement de l'eau soit utilisée pour

obtenir une qualité d'eau potable, et la seconde partie pour la qualité de l'eau purifiée. Dans ce cas, le moment auquel la qualité de l'eau est rendue potable, doit être identifié et contrôlé. [39]

3. Les eaux inscrites à la pharmacopée

Les pharmacopées définissent l'aspect normatif des qualités précises des eaux destinées à la production de produits pharmaceutiques et leur mode d'obtention. Des seuils d'alerte et d'intervention sont établis en vue de la détection de toute évolution indésirable. Elles décrivent donc les qualités physico-chimiques et microbiologiques requises pour chacune des eaux « monographies », les méthodes d'analyse pour valider leur conformité et leur(s) mode(s) de génération. [41]

Différentes qualités d'eau sont nécessaires selon la voie d'administration des produits pharmaceutiques. On peut trouver ces indications relatives aux différentes qualités d'eau dans les Pharmacopées et d'autres documents associés. [39]

3.1. L'Eau purifiée

Définition : Eau destinée à la préparation de médicaments autre que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogène, sauf exception justifiée et autorisée.

L'eau purifiée en vrac

Production : L'eau purifiée en vrac est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé appropriée à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'autorité compétente.

L'eau purifiée en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganismes et à éviter toute autre contamination. [42].

L'eau purifiée vrac doit être préparée à partir d'une source d'eau au moins de qualité potable. Elle doit répondre aux spécifications en vigueur de la pharmacopée applicable en termes de pureté chimique et microbiologique comprenant des limites d'alerte et d'action appropriées. Elle doit aussi être protégée des recontaminations et de la prolifération microbienne. L'eau purifiée vrac peut être préparée par une combinaison d'osmose inverse (RO), d'électrodéionisation (EDI) et de thermocompression de vapeur (VC). Les niveaux d'alerte applicables aux systèmes d'eau doivent être déterminés à partir de la connaissance de ces systèmes puisqu'ils ne sont pas spécifiés par les Pharmacopées. [39]

Tableau 2 : Critères de qualité de l'eau purifiée selon les trois pharmacopées [43] [42]

Eau purifiée vrac (EPUv)			
	PE10.0	USP 35	JP 16
Mode de production	Toutes les techniques sont autorisées	Toutes les techniques sont autorisées	Échanges d'ions, distillation, osmose inverse, ultrafiltration, combinaison de ces procédés
Eau d'alimentation	Eau destinée à la consommation humaine selon directive n° 98/83/CE	Eau potable selon 40 CFR, part 141 (US-EPA) ou selon EU, JP autorités ou WHO Drinking water guideline	Eau potable selon monographie de la pharmacopée japonaise
Aspect	Liquide limpide et incolore	N/A	Liquide limpide, insipide, inodore et incolore
Carbone organique total	<0,5 mg/L	<0,50 mg/L	N/A
Substances oxydables au KMnO ₄	Coloration légèrement rose	N/A	Persistance couleur rouge
Endotoxines bactériennes	≤0,25 UI/mL	N/A	N/A
Conductivité à 20° C	≤4,3 µS/cm	≤1,1 µS/cm	≤1,1 µS/cm
Conductivité à 25°C	≤5,1 µS/cm	≤1,3 µS/cm	≤1,3 µS/cm
NO ₃ ⁻	≤0,2 ppm	N/A	Testé par colorimétrie Indétectable
Aluminium	≤ 10 ppb	N/A	N/A
Dénombrement de germes Microbiologiques	100 UFC/ml	100 UFC/ml	100 UFC/ml
En jaune, analyse nécessaire uniquement si l'EPuv est destinée aux préparations pour dialyse.			
En orange, soit l'une ou l'autre méthode.			
En vert, test non nécessaire si la conductivité correspond à celle de l'EPPI.			

En comparant les trois monographies (tableau 2), il apparaît des écarts importants entre le choix et le nombre des paramètres testés pour l'EPuv. En effet, l'USP considère la conductivité, le carbone organique total (COT) et le dénombrement de germes comme étant

nécessaires et suffisants pour établir la conformité de l'EPUv si les analyses effectuées sur ces paramètres ne révèlent aucun dépassement des seuils qu'elle indique. En revanche, la PE et la JP requièrent de nombreux autres paramètres. On peut aisément l'expliquer pour la PE qui n'impose qu'une conductivité limite de l'EPUv inférieure ou égale à 5,1 µS/cm à 25 °C comparé au 1,3 µS/cm à 25 °C pour l'USP. [36]

3.2. L'Eau hautement purifiée (aqua valde purificata)

Définition : Appellation codifiée par une monographie de la Pharmacopée Européenne (01/2005 : 1927), désignant une eau de qualité biologique élevée, destinée à la préparation de médicaments pour lesquels l'emploi d'eau pour préparations injectables n'est pas requis.

Production : Obtenue par des procédés appropriés à partir d'une eau destinée à la consommation humaine. Les procédés de production de cette eau comportent, un système d'osmose inverse à double passage, combinée à d'autres techniques appropriées telle l'ultrafiltration et la désionisation.

L'eau hautement purifiée, réservée à l'usage interne des industries pharmaceutiques et non commercialisée, doit satisfaire aux exigences de qualité. En particulier, son mode de production doit garantir que le nombre de germes aérobies viables totaux reste inférieur à 10 UFC/100 ml (déterminé par filtration sur membrane sur milieu R2A d'au moins 200 ml et en incubant à 30-35°C pendant au moins 5 j). [44]

➤ *Suppression de la monographie « Eau hautement purifiée (1927) » de la Pharmacopée Européenne :*

En 2017, des évolutions s'amorcent dans le domaine du traitement des eaux à usage pharmaceutique. À cet égard, la Commission européenne de Pharmacopée (160^e Session, mars 2018) décide la suppression de la monographie *Eau hautement purifiée* de la Pharmacopée Européenne le 1^{er} avril 2019. Cette suppression est une conséquence de la récente révision de la monographie *Eau pour préparations injectables (0169)*, qui autorise désormais, outre la distillation, le recours à des procédés de purification équivalents à la distillation pour produire l'eau pour préparations injectables. La monographie *Eau hautement purifiée* prescrit donc les mêmes exigences qualité et les mêmes méthodes de production que la monographie *Eau pour préparations injectables* et est devenue redondante. [45]

3.3. L'Eau pour préparations injectables "aqua ad iniectabile"

Définition : « Eau pour préparations injectables est une eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicules aqueux (EPPI en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou de préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables) »

Eau pour préparations injectables en vrac

Production : l'eau pour préparation injectables en vrac est obtenue soit à partir d'une eau destinée à la consommation humaine, comme établi par l'autorité compétente, soit à partir d'une eau purifiée. Elle est produite :

- Soit par distillation dans un appareil dont les composants en contacts avec l'eau sont constitués de verre neutre, de quartz ou d'un métal approprié ; également, l'appareil est muni d'un dispositif efficace pour empêcher le primage ;
- Soit par un procédé de purification équivalent à la distillation. Une osmose inverse, en simple ou double passage et couplée à d'autres techniques appropriées comme l'électrodésionisation, l'ultrafiltration ou la nanofiltration, convient. L'autorité de supervision du fabricant est informée préalablement à la mise en application du procédé.

Quelle que soit la méthode de production employée, le bon suivi des opérations et l'entretien correct du système sont essentiels. Afin de garantir l'obtention d'une eau de qualité appropriée, des méthodes validées sont appliquées et un suivi en cours de production de la conductivité électrique, ainsi que des contrôles réguliers du carbone organique total et de la contamination microbienne sont effectués. L'EPPI en vrac est conservée et distribuée dans des conditions visant à empêcher la croissance de microorganisme et à éviter toute autre contamination. [46] L'EPPI vrac n'est pas de l'eau stérile et ne constitue pas une forme pharmaceutique. Il s'agit d'un produit intermédiaire vrac utilisé en tant qu'excipient pour la formulation. L'EPPI vrac est, selon les Pharmacopées, la plus haute qualité d'eau à usage pharmaceutique.

L'EPPI vrac doit répondre aux spécifications des pharmacopées applicables concernant la pureté chimique et microbiologique (incluant les endotoxines) avec des limites d'alerte et d'action appropriées. [39]

Tableau 3 : Critères de qualité de l'eau pour préparation injectable selon les trois pharmacopées [43] [46]

Eau pour préparation injectable en vrac (EPPIv)			
	PE 10	USP 35	JP 16
Mode de production	À partir d'avril 2017, la commission pharmacopée européenne s'aligne à la pharmacopée américaine en autorisant autre technique que la distillation notamment l'osmose inverse couplée à d'autres techniques appropriées	Distillation ou procédés équivalents ou supérieurs en termes d'abattement des endotoxines et de micro-organismes	Distillation, RO/UF (Seulement si source = EPU) Combinaison de ces procédés
Eau d'alimentation	Eau destinée à consommation humaine selon directive N° 98/83/CE	Eau potable selon 40 CFR, part 141 (US-EPA) ou selon EU, JP autorités ou WHO Drinking water guideline	Eau potable selon autorités japonaises Eau purifiée d'après JP si procédé RO/UF
Aspect	Liquide limpide et incolore	N/A	N/A
Carbone organique total	≤0,5 mg/L	≤0,50 mg/L	≤0,50 mg/L (test si RO/UF)
Endotoxines bactériennes	≤0,25 UI/mL	< 0,25 EU/mL	< 0,25 EU/mL
Conductivité à 20°	≤1,1 µS/cm	≤1,1 µS/cm	≤1,1 µS/cm
Conductivité à 25°C	≤1,3 µS/cm	≤1,3 µS/cm	≤1,3 µS/cm
Dénombrement de germes microbiologiques	10 UFC/100mL	10 UFC/100mL	10 UFC/100mL

 **Spécifications d'usage des eaux réglementées**

Le type d'eau qui doit être utilisée dans les différentes étapes de la fabrication des produits pharmaceutiques doit être justifié dans le dossier de demande d'AMM. Dans le choix du type d'eau il faut tenir compte des caractéristiques du produit fini et de l'emploi prévu, ainsi que de l'étape dans laquelle l'eau est utilisée. [47]

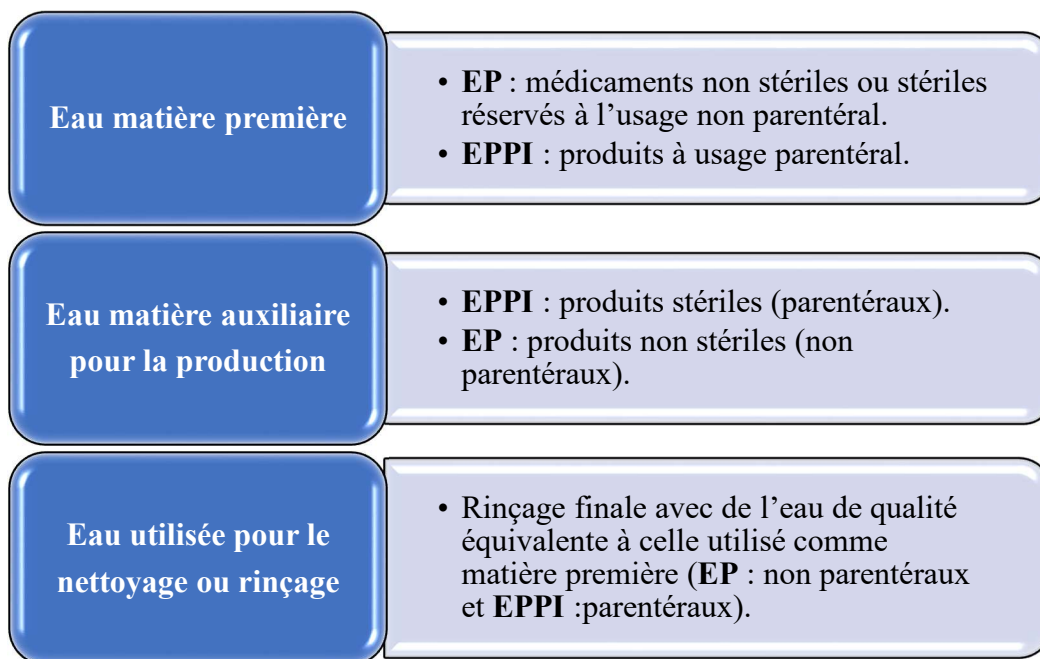


Figure 9 : Spécifications d'usage des eaux règlementées [48]

L'eau à usage pharmaceutique remplit plusieurs fonctions que ce soit pour la production de médicaments ou pour utilisation médicale.

4. Les contaminants de l'eau

La capacité unique de l'eau à dissoudre, dans une certaine mesure, n'importe quel composé chimique et à soutenir pratiquement toutes les formes de vie signifie que l'eau potable disponible contient de nombreuses substances en solution ou en suspension. Contrairement aux autres matières premières, la pureté de l'eau potable varie significativement, à la fois d'une région géographique à l'autre mais aussi selon les saisons. [49]

Toutefois, les paramètres physico-chimiques ou bactériologiques acceptables pour l'eau de boisson ne peuvent pas être tolérés pour les eaux à usage pharmaceutique. D'une part, la composition d'une eau potable utilisée comme matière première influence le choix de procédés de traitement pour obtenir de l'eau à usage pharmaceutique. D'autre part, cette dernière à un niveau d'exigence de qualité supérieur permet de garantir la sécurité sanitaire du patient et la compatibilité avec les procédés de production.

Les exigences sanitaires sont définies par les pharmacopées et seront définies dans le chapitre (3. Les eaux inscrites à la pharmacopée).

Afin de pouvoir prévoir les traitements de purification envisageables, il est indispensable dans un premier temps de classer les principales impuretés qui contribuent des risques liés à la production d'eau pharmaceutique :

◆ ***Particules en suspension :***

La matière en suspension comprend les limons, les débris de tuyauterie et les colloïdes. Les particules colloïdales, qui peuvent être organiques ou inorganiques, sont à l'origine d'une eau trouble, ou de la turbidité de l'eau. Les particules en suspension peuvent colmater les membranes d'osmose inverse et obstruer les colonnes analytiques de fin diamètre, ou encore gêner le fonctionnement des robinets et compteurs.

◆ ***Composés inorganiques dissous :***

Les substances inorganiques sont les principales impuretés de l'eau. Elles apparaissent sous forme de : Sels de calcium et de magnésium qui provoquent une dureté "temporaire" ou "permanente", Dioxyde de carbone, qui se dissout dans l'eau pour donner un acide faible, l'acide carbonique, Sels de sodium, Silicates lessives des lits de cours d'eau sableux, Composés de fer ferreux et ferrique dérivés de minéraux ou de canalisations en fer rouillées, Chlorures des intrusions salines. Ces sels minéraux présents dans l'eau peuvent nuire à la production d'eau à usage pharmaceutique en favorisant l'apparition de composés insolubles. Les résidus de calcium ou de magnésium se déposent sur les surfaces des canalisations ou sur les membranes filtrantes utiles au traitement de l'eau.

Un dépôt d'éléments inorganiques peut diminuer les rendements des traitements, servir de support au développement de micro-organismes et générer un biofilm.

◆ ***Composés organiques dissous :***

Les impuretés organiques de l'eau proviennent : de la décomposition de la matière végétale, de l'agriculture, de la fabrication du papier, des déchets domestiques et industriels. En outre, les matières organiques en phase aqueuse peuvent inclure des composés lessives des canalisations, des réservoirs et des produits de purification. Ces molécules de grandes tailles peuvent colmater les équipements de traitement de l'eau tels que les membranes d'osmose inverse, les résines échangeuses d'ions et plus généralement les procédés fonctionnant par filtration. De plus, certains de ces composés peuvent servir de nutriments et faciliter le

développement de micro-organismes. Ils sont des facteurs favorisant le développement du biofilm.

◆ ***Les micro-organismes :***

Les eaux de surface contiennent de nombreux micro-organismes : virus, bactéries, levures et algues. Néanmoins, depuis que l'eau d'alimentation des laboratoires provient principalement du réseau d'adduction publique, seules les bactéries demeurent un problème pour les systèmes de purification d'eau. La qualité bactériologique typique d'une eau potable est d'une unité formant colonie par millilitre (UFC/ml). Ce faible taux est maintenu par l'utilisation de quantités résiduelles de chlore ou d'autres désinfectants. Une fois ces désinfectants éliminés par la purification, les bactéries ont la possibilité de se développer.

La contamination bactérienne des systèmes de purification non protégés se fait par l'eau brute, par les points de puisage ou par n'importe quelle ouverture. Une fois sur place, les bactéries peuvent sécréter un polysaccharide qui leur permet d'adhérer aux parois des cuves de stockage, aux colonnes d'échange d'ions, aux canalisations et à toutes les zones mortes formant ainsi le biofilm. [50]

◆ ***Le biofilm***

• ***Définition :***

Un biofilm est un ensemble de microorganismes et de microcolonies de cellules filles (actuellement considérées comme l'unité de base structurale et certainement fonctionnelle du biofilm), associés entre eux et/ou aux surfaces et interfaces, et inclus dans une matrice constituée d'exopolymères bactériens, de matière organique et non organique, ainsi que de macromolécules piégées du milieu environnant.

Cette structure facilite l'adhésion de micro-organismes (bactéries, champignons, algues, protozoaires) à la surface d'éléments solides dont les canalisations des réseaux de distribution. Au sein d'un biofilm, les bactéries développent des mécanismes d'adhérence qui leur permettent de se développer sur des surfaces lisses. La matrice permet le développement symbiotique de micro-organismes qui présentent des facilités d'adaptation à leur environnement.

- **La formation du biofilm**

L'adhésion bactérienne et secondairement la formation de biofilms, dépendent de différents facteurs : potentiel du microorganisme, nature et structure du support, nature du milieu environnant. La séquence classique de formation d'un biofilm comporte les phases suivantes : transfert de la bactérie de la phase aqueuse vers le support, adhésion initiale, consolidation par production de polymères et enfin colonisation du support avec maturation du biofilm.

Pendant la phase de maturation, le biofilm croît et acquiert une structure tridimensionnelle par multiplication cellulaire. À maturité et en cas d'un manque d'apport d'éléments nutritifs, des fragments de biofilm peuvent se détacher du support initial. Le flux hydrodynamique à l'intérieur des canalisations (forces de cisaillement) facilite la dispersion des bactéries, à l'origine d'un pic de contamination du fluide. Les bactéries peuvent contaminer à distance les surfaces saines du réseau. [44]

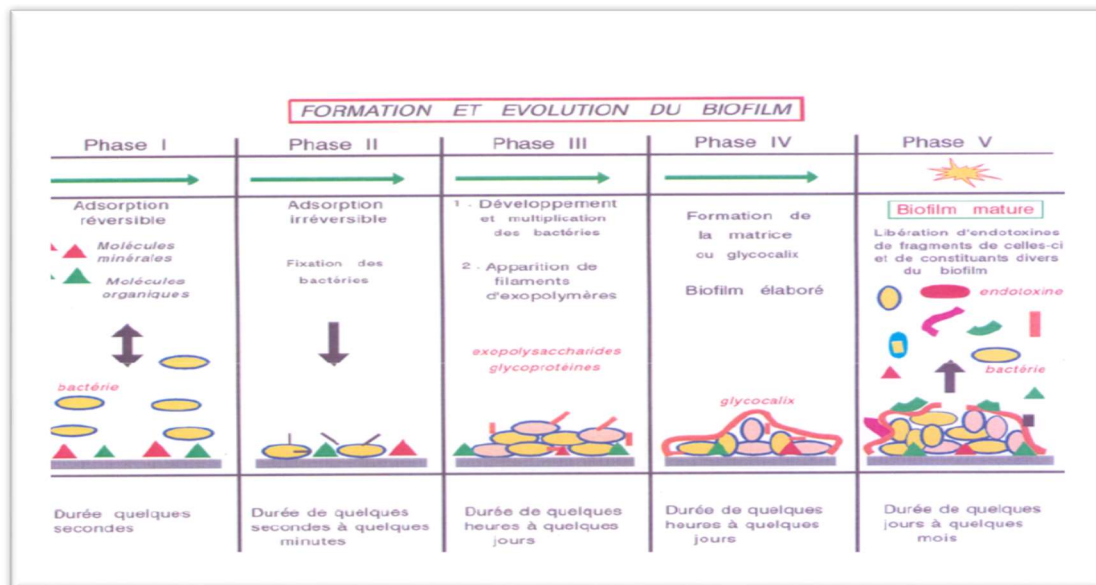


Figure 10 : les phases de formation de biofilm [51]

- **Les conséquences du biofilm sur le circuit de distribution**

Les bactéries présentent des phénotypes modifiés et adaptés à leur environnement. Les micro-organismes sont moins sensibles voire résistants aux traitements désinfectants, prolifèrent et peuvent contaminer les réseaux de distribution lors de relargages. Le biofilm impacte directement la qualité microbiologique de l'eau.

Le biofilm est également responsable des mécanismes d'initiation de corrosion de l'acier inoxydable (matériau utilisé pour les boucles de distribution d'eau à usage pharmaceutique). La composition chimique de la surface varie, la couche passive est déstabilisée. Des éléments constitutifs du circuit peuvent contaminer l'eau distribuée. [35]

Cependant, leurs sécrétions polymériques et les fragments cellulaires de type lipopolysaccharide des bactéries subsistent et peuvent causer des problèmes s'ils ne sont pas éliminés. Ces fragments de parois sont désignés sous le terme de pyrogène (qui donne la fièvre). Une eau destinée aux injections (Eau PPI) doit être apyrogène.

◆ *Les pyrogènes*

Pyrogène est un qualificatif donné aux fragments de parois de cellules bactériennes, signifie "provoquant la fièvre". Lorsque l'on injecte à un mammifère de l'eau contenant des pyrogènes, on observe une élévation de sa température. Ainsi l'eau de qualité pharmaceutique se doit d'être apyrogénique. Il a été également montré que les pyrogènes ont des effets indésirables sur les expérimentations de culture de tissus. Par le passé, les pyrogènes étaient détectés en injectant à des lapins spécialement conditionnés un échantillon d'eau prélevée, et en surveillant une éventuelle augmentation de leur température, mais aujourd'hui ceci a été remplacé par le test LAL (Limulus Ameobocyte Lysate), un test très sensible pour détecter de faibles niveaux d'endotoxines. [50]

◆ *Gaz dissous*

L'eau potable est en équilibre avec l'air et contient donc de l'oxygène et du dioxyde de carbone dissous. Le dioxyde de carbone se comporte comme un acide faible et consomme la capacité des résines échangeuses d'anions. L'oxygène dissous ne pose habituellement problème que lorsque la formation de bulles est gênante. Dans les applications où l'eau purifiée est utilisée dans des récipients ouverts, l'équilibre avec les gaz de l'air se rétablit rapidement. [49]

La figure ci-dessous présente les différents contaminants de l'eau en fonction de leurs tailles ainsi que leurs solubilités.

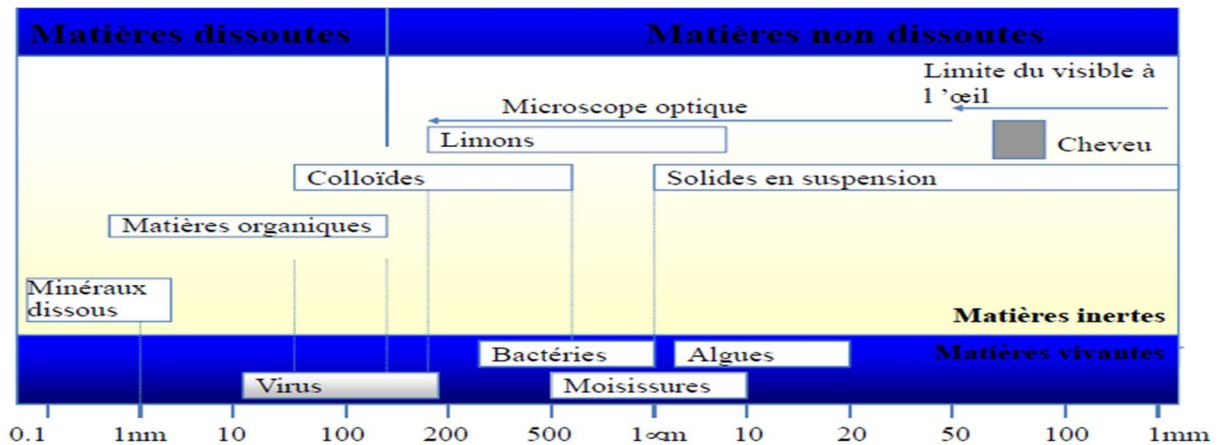


Figure 10 : les différents contaminants de l'eau en fonction de leurs diamètre et solubilité

II. Les procédés de production des différents types d'eau à usage pharmaceutique

La pureté de l'eau est d'une importance cruciale pour les industries pharmaceutiques. Et comme mentionné ci-dessus, l'eau d'alimentation provient du réseau d'eau potable. Cependant, la qualité de l'eau potable mise à disposition n'est pas suffisante pour les utilisations courantes telles que les activités de processus ou de nettoyage. De fait que, le critère de potabilité n'atteint pas les exigences définies par la pharmacopée européenne. Ainsi, les eaux destinées à la consommation humaine peuvent contenir des éléments indésirables, insolubles (en suspension, colloïdes) ou solubles (ions, molécules organiques).

En outre, le niveau de qualité exigée par l'utilisateur (eau purifiée ou eau pour préparations injectables) oriente principalement les choix technologiques. Les coûts de maintenances (préventive et curative), de contrôles et le dimensionnement des installations sont également considérés. [35]

Bref, un système de production d'eau à usage pharmaceutique est défini par une séquence de plusieurs procédés à partir d'eau potable selon les étapes suivantes :

- ❖ **Un prétraitement de l'eau**, avec des systèmes de filtration et des adoucisseurs visant à préserver les équipements en aval (filtres, membranes, résines, colonnes à distillation, etc.) Aussi dans le but de réduire les fréquences de maintenance (remplacement des filtres, régénération des résines, etc.).

- ❖ Une déchloration de l'eau potable sera envisagée. De manière à ne pas endommager les membranes d'osmose inverse et les systèmes d'électrodéionisation,
- ❖ **Une étape de traitement** de l'eau par des techniques de filtration par osmose inverse, par électrodéionisation ionique ou par distillation.

☞ *Les opérations sont donc menées en série : prétraitements + traitements+ affinage.*

1. L'étape de prétraitement

La conception du prétraitement et son dimensionnement ont pour objectif de livrer une eau dans des spécifications appropriées et de manière pérenne à la barrière ultime que constitue le traitement principal. Plusieurs étapes se succèdent donc dans un prétraitement, chacune ayant pour but de modifier une ou plusieurs caractéristiques de l'eau d'alimentation d'un osmoseur, d'un échangeur d'ions, d'une électrodéionisation, d'une ultrafiltration ou encore d'un distillateur. Il faut également veiller dans la conception et l'exploitation du prétraitement à minimiser tout risque de prolifération bactérienne pouvant impacter le traitement final et sa destination.

La figure ci-dessous montre les procédés mis en œuvre en fonction des composés présents dans l'eau que l'on souhaite soustraire :

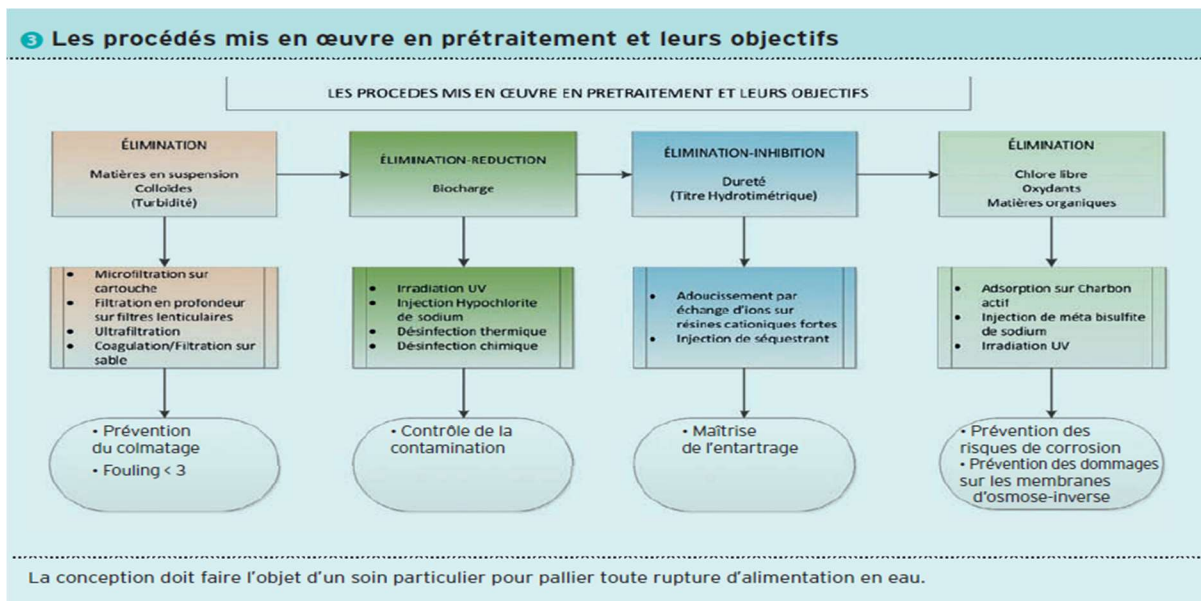


Figure 11 : les procédés de prétraitement [36]

Un soin particulier dans le design et, par la suite, dans le suivi journalier des étapes de prétraitement est à apporter non seulement pour pallier toute rupture d'alimentation en eau du producteur fatale aux consommateurs, mais aussi pour sécuriser l'investissement et le coût d'exploitation du traitement final qui est de loin le plus lourd.

Aussi, une instrumentation adéquate rendant compte de l'efficacité du prétraitement à chaque stade est recommandée. [36]

En règle générale, ce sera un ensemble de :

- Filtration
- Adoucissement
- Déchloration

1.1. La filtration :

Généralement, tout système de purification de l'eau dans l'industrie comprend une première étape de filtration particulière. La filtration est un procédé de séparation dans lequel on fait percoler un mélange solide-liquide à travers un milieu poreux (filtre) qui idéalement retient les particules solides et laisse passer le liquide (filtrat).

On distingue principalement la filtration sur lit filtrant (sable, anthracite, diatomées...) et la filtration frontale ou tangentielle (filtration membrane ou cartouche).

Il existe plusieurs types de filtres utilisés dans la purification de l'eau dans l'industrie :

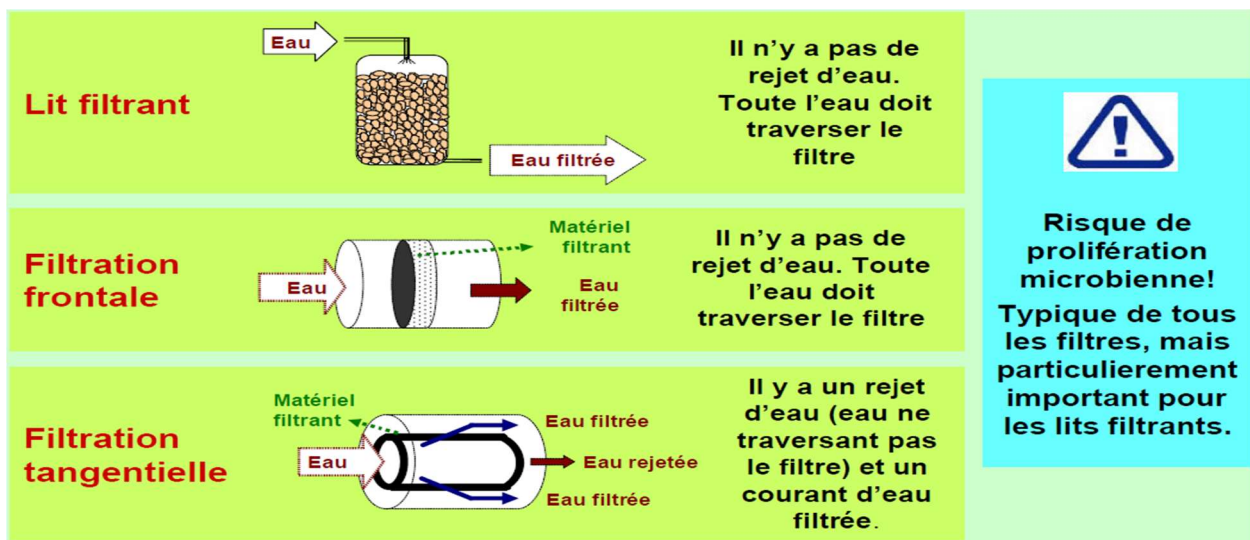


Figure 12 : les différents types de filtration [48]

Ceux qui se distinguent le plus sont : les filtres à sable ou Les filtres en profondeur.

- **Filtre à sable** : On parle génériquement de filtres à sable même si le média filtrant n'est forcément pas du sable. Il peut aussi s'agir d'anthracite ou de sable de vert, ou un autre média filtrant. L'anthracite est plus léger que le sable proprement dit et fournit une couche de préfiltration. Le sable vert est un sable qui est recouvert d'une couche d'oxyde de manganèse et à la propriété d'oxyder le fer dissous dans l'eau, et aussi le manganèse et l'hydrogène sulfureux.

Une fois que ces impuretés ont été oxydées, elles tendent à rester, par adsorption, dans le sable vert. Les filtres avec une couche de sable vert permettent de réduire les concentrations de fer dissous, de manganèse dissous et l'hydrogène sulfuré à moins de 0,01 ppm.

Les filtres à sable contiennent aussi souvent du gravier. Celui-ci n'est en général pas un média filtrant, mais sert à former une couche poreuse au fond du filtre.

- **Les filtres en profondeur** : dressent une barrière physique au passage des particules, ils servent généralement au prétraitement et sont fabriqués en enroulant des fibres autour de tubes creux fendus. À mesure que l'eau traverse la matrice de fibres enroulées en direction du centre du tube, les particules sont retenues par les fibres. Normalement, ce type de filtre élimine la plupart des impuretés de dimension supérieure à la porosité nominale du filtre. Ils sont souvent conçus pour retenir les grosses particules ($> 1 \mu\text{m}$) afin de protéger les technologies utilisées par la suite.

On distingue aussi les techniques de filtration en fonction de Rang d'élimination approximatif :

Tableau 4 : Les techniques de filtration en fonction de taille des particules et le type de filtration [48]

Technique	Rang d'élimination approximatif	Type de filtration
Filtration en profondeur	En dessus de 10 µm (particules)	Lit filtrant
Filtration conventionnelle	En dessus de 10 µm (particules)	Frontale
Microfiltration	De 0,1 à 10 µm (petites particules, protozoaires et bactéries)	
Ultrafiltration	De 0,002 à 0,5 µm (virus, endotoxines, molécules organiques)	Tangentielle
Nanofiltration	Moins de 0,001 µm (cations et anions)	
Osmose inverse	Moins de 0,001 µm (cations et anions))	

- Microfiltration

La microfiltration est la plus ancienne de tous les procédés membranaires, les membranes de microfiltration utilisées dans le domaine de l'eau potable sont capables de retenir des particules plus grandes que 0,1µm. Ces membranes permettent donc de retenir en bonne partie les particules à l'origine de la turbidité. Ces membranes permettent aussi de retenir les bactéries et les kystes de *Giardia Lamblia* et de *Cryptosporidium Parvum*. L'utilisation principale de la microfiltration reste la clarification c'est-à-dire l'enlèvement des particules en suspension. [50]

- Ultrafiltration

L'ultrafiltration est un procédé uniquement physique qui permet d'effectuer des étapes de filtration et de désinfection les deux étapes en une seule. Il s'agit d'une technique membranaire de séparation, les tailles des molécules retenues par l'ultrafiltration vont de 0,002µm à 0,1µm (pollens, algues, parasites, bactéries, virus, germes et grosses molécules organiques) selon la membrane choisie.

La filtration est généralement de type tangentiel, c'est à dire que le fluide circule parallèlement à la membrane, contrairement à la filtration classique qui est dite frontale. La filtration tangentielle permet de limiter l'accumulation de dépôts qui obturent la surface de filtration.

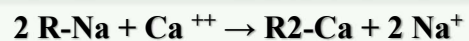
Procédé universel qui peut être utilisé en prétraitement ainsi qu'une technique complémentaire en traitement pour éliminer les endotoxines. [50]

1.2. L'adoucissement :

Procédé de traitement physico-chimique de l'eau froide par résines échangeuses d'ions. L'adoucissement a pour objectif de limiter l'entartrage des canalisations et des équipements de distribution d'eau (dépôt de carbonate de calcium et de magnésium).

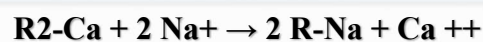
Les ions calcium (Ca^{++}) et magnésium (Mg^{++}) sont remplacés par des ions sodium (Na^+). La minéralisation totale d'une eau adoucie et sa conductivité sont donc très peu modifiées par rapport à l'eau initiale avant traitement. Ce procédé constitue le plus souvent un prétraitement d'une filière de production d'eau purifiée, d'eau déminéralisée, d'eau pour dilution des solutions concentrées de dialyse rénale.

Le principe d'un adoucisseur consiste à faire passer l'eau dure sur un lit de résine cationique, préalablement chargée de sodium (Na), qui échange les ions calcium (Ca^{++}) et magnésium (Mg^{++}), responsables de la dureté de l'eau, contre des ions sodium (Na^+) :



Les adoucisseurs sont présents afin de garantir l'abattement du Titre Hydrotimétrique (TH) qui mesure la dureté de l'eau. La dureté totale correspond à la somme de tous les ions alcalino-terreux présents (Ca^{2+} , Mg^{2+}) indépendamment de l'anion présent. Elle est directement corrélée à la dureté temporaire qui disparaît après ébullition grâce aux ions bicarbonates ou carbonates, et à la dureté permanente liée aux ions sulfates et chlorures.

La saturation de la résine impose la régénération de celle-ci qui se déclenche et se déroule automatiquement selon un processus d'échange ionique à rebours :



- Elle s'effectue avec des pastilles de NaCl.
- Les ions Na^+ se fixent à nouveau sur la résine tandis que les ions Ca^{++} et Mg^{++} sont **évacués à l'égout sous forme de CaCl_2 et de MgCl_2 .**

Les adoucisseurs peuvent subir de nombreux dysfonctionnements : perte d'efficacité, multiplication microbienne (Les résines constituent un support favorable à la prolifération

bactérienne surtout si elles fonctionnent par intermittence), usure avec libération de particules de résines, fuite de saumure. Ils doivent être entretenus soigneusement et régulièrement en fonction du volume et de la dureté de l'eau à traiter (régénération chimique, désinfection, notamment par électrolyse du sel pendant la régénération, changement des résines, nettoyage et désinfection du bac à sel).

La surveillance de l'eau adoucie porte sur :

- _ Le contrôle de l'efficacité de l'adoucisseur : analyse de la dureté,
- _ Le contrôle du risque de corrosion : analyse des chlorures,
- _ La vérification du maintien de la qualité microbiologique : numération des bactéries aérobies revivifiables à 22° et 36°C. [44]

Les résines échangeuses d'ions et leur méthode de régénération et de désinfection doivent faire l'objet d'une procédure d'autorisation d'utilisation du Ministère de la santé.

1.3. La déchloration

La déchloration est une étape de prétraitement nécessaire afin de ne pas endommager les équipements de traitement, en particulier les membranes d'osmose inverse et l'électrodéionisateur.

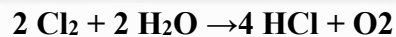
❖ *Déchloration chimique*

La méthode chimique au bisulfite de sodium est couramment utilisée. Le bisulfite de sodium réagit avec les ions chlorures présents en solution selon la réaction :



❖ *Filtration au charbon actif*

Le charbon actif est utilisé en prétraitement pour éliminer le chlore et la chloramine de l'eau d'alimentation, de façon à ce qu'ils n'endommagent pas les membranes filtrantes et les résines échangeuses d'ions. Les filtres au charbon actif possèdent des propriétés d'adsorption et peuvent réduire les matières en suspension en plus le charbon actif réagit chimiquement avec 2 à 4 fois son poids de chlore, pour produire des chlorures.



Cette réaction est très rapide et de petits filtres à charbon peuvent éliminer efficacement le chlore de l'eau.

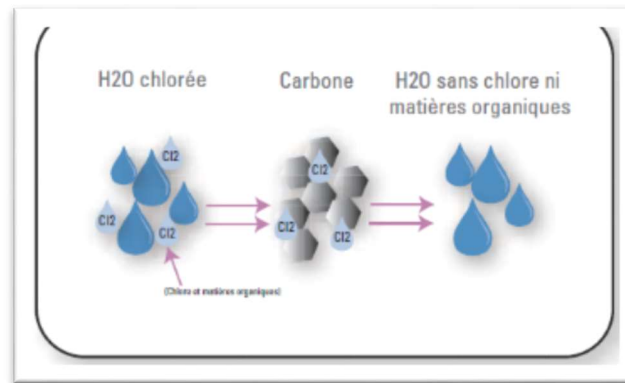


Figure 13 : L'élimination de chlore par le charbon actif [52]

La décomposition de la chloramine par le charbon est une réaction catalytique relativement lente qui produit de l'ammoniac, de l'azote et des chlorures ; de plus grands volumes de charbon sont nécessaires. Le colmatage organique peut réduire l'efficacité du charbon et dépend de l'alimentation en eau locale. Ceci sera pris en considération lors du dimensionnement des unités de charbon.

La grande surface et la forte porosité des charbons actifs ainsi que la matière qu'ils piègent en font un gîte pour les micro-organismes. Il est possible d'atténuer partiellement leur croissance par l'ajout au charbon de biocides insolubles, tels que l'argent. Les lits de charbon actif doivent changer régulièrement pour limiter l'accumulation des bactéries. [49]

Tous les procédés de prétraitement cités au-dessus, ils doivent être sérieusement étudiés, au risque de voir apparaître de fréquents désordres dans les systèmes de traitement en aval, qui sont les principales.

2. Les technologies de traitement d'eau

Le traitement est un ensemble d'opérations pour amener l'eau prétraitée (ou compatible avec les exigences de traitement en aval) à une qualité répondant aux spécifications requises. Il peut être composé d'un ou plusieurs procédés utilisant les techniques membranaires (l'osmose inverse en simple ou double étage, l'ultrafiltration), les techniques par échange d'ions (les résines en lits mélangés ou séparés), une combinaison de ces deux techniques

(l'électrodéionisation) ou la distillation (distillateur à multi-effets ou par thermocompression). [36]

Plusieurs alternatives technologiques donnent accès aux nombreuses qualités d'eaux requises : elles reposent sur des principes physiques, chimiques et thermiques de séparation. Leur choix dépend des considérations économiques incluant les coûts d'investissement, mais aussi et surtout de fonctionnement, sur les contraintes opératoires en exploitation à long terme et sur des éléments moins techniques comme la traçabilité, l'automatisation et la qualité.

Un seul traitement peut rarement satisfaire un cahier des charges. [53]

Dans ce chapitre, nous aborderons les principales technologies de purification de l'eau destinée à l'usage pharmaceutique :

2.1. **L'osmose inverse :**

Procédé de traitement physico-chimique et antimicrobien de l'eau froide, par membrane semi-perméable d'osmose à pression différentielle, pour l'élimination de la majorité des composés présents dans l'eau (particules, colloïdes, ions contaminants organiques y compris endotoxines bactériennes et micro-organismes). Il est le plus souvent mis en œuvre après un adoucissement et une ou plusieurs filtration(s) comme peut constituer le dernier traitement d'une filière de traitement d'eau purifiée. Et par conséquent la conductivité d'une eau osmosée est plus faible que celle de l'eau initiale et sa corrosivité importante. [44]

➤ *Principe de fonctionnement d'RO*

Cette technique est réalisée par le passage d'eau sur une membrane semi-perméable ayant un certain pouvoir de rétention des sels dissous et séparant deux compartiments, l'un contenant de l'eau pure, l'autre une solution saline. Sous l'influence de la pression osmotique, l'eau a tendance à passer vers le milieu le plus concentré, afin de rétablir l'équilibre. En appliquant, au niveau du compartiment salin, une pression légèrement supérieure à la pression osmotique, on peut inverser ce phénomène naturel et produire de l'eau pure.

Une membrane d'osmose inverse est dotée d'une surface microporeuse très fine qui rejette les impuretés, mais laisse passer l'eau. [52]

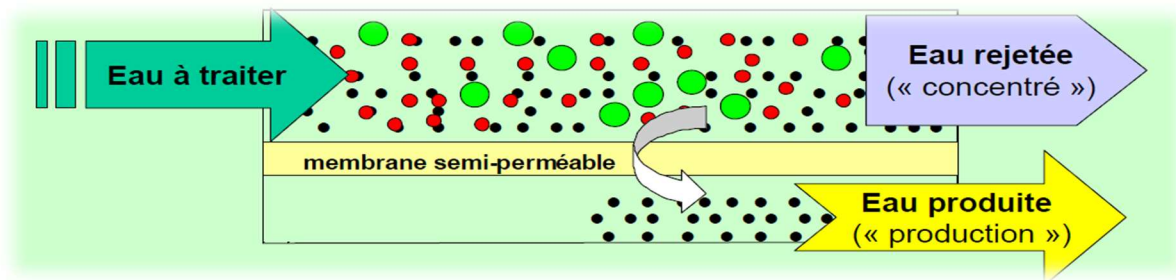


Figure 14 : Purification de l'eau par passage au travers de membranes semi-perméables contre gradient de concentration par action de la pression. [48]

Généralement, l'osmoseur constitue par des membranes organiques et sous forme de modules assemblés en série ou en parallèle ainsi qu'il présente une configuration multi-étagée afin d'optimiser les performances et augmenter le rendement. Ce procédé permet d'économiser une quantité importante d'eau prétraitée. La double osmose inverse consiste à traiter le rétentat d'un premier étage sur un second étage. [53]

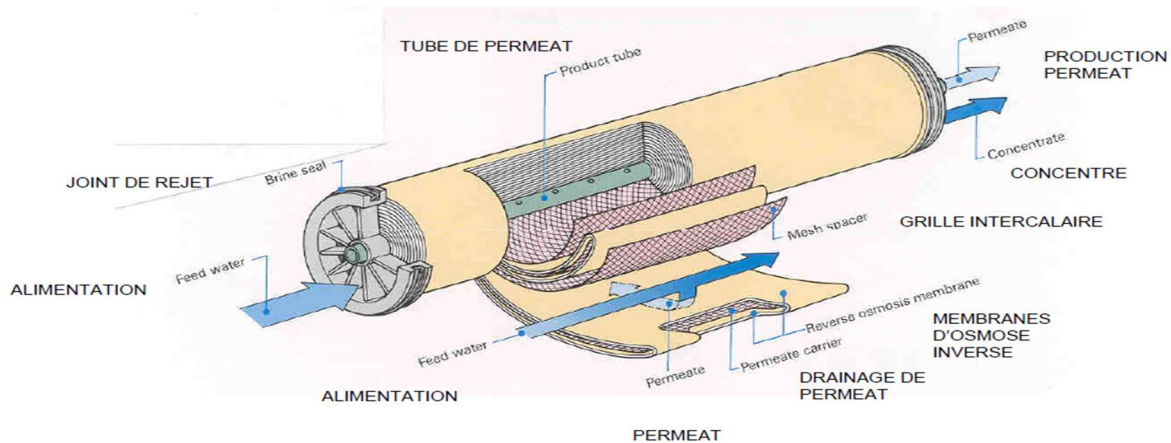


Figure 14 : Membranes d'osmose inverse disposées en spirale dans un module cylindrique. [54]

Plusieurs applications sont possibles dans l'utilisation des osmoseurs :

- Les osmoseurs utilisés en tête sont destinés à la déminéralisation de l'eau potable qui est traitée en parallèle par un passage sur des lits mélangés de résines échangeuses d'ions.
- Les osmoseurs utilisés en tant que filtres terminaux du fait de leur seuil de coupure extrêmement bas. Les membranes formées d'acétate de cellulose ou de polyacrylamide retiennent les éléments non-éliminés par les traitements précédents : matières en suspension,

colloïde, bactéries, molécules organiques avec des masses moléculaires supérieures à 300. Le perméat présente des niveaux de COT très bas de l'ordre de 5 à 15 ppb. [35]

Par contre, les traitements par membranes d'osmose ne doivent pas être considérés comme des traitements stérilisants car malgré leur grande efficacité de filtration, il peut se produire des fuites minimales de micro-organismes, en particulier de virus, et des biofilms peuvent coloniser les canalisations et les réservoirs en aval du traitement.

Les osmoseurs peuvent être le siège de multiplication microbienne, de colmatage ou de rupture. Pour cette raison, ils doivent être entretenus soigneusement et régulièrement en fonction du volume et de la charge minérale et particulaire initiale de l'eau : décolmatage, désinfection et changement de la membrane. Ainsi qu'une surveillance de l'eau osmosée porte sur la conductivité en continu, les dosages de silice et de sodium et la numération des bactéries aérobies revivifiables à 22° et 36°C s'avère nécessaire. [44]

2.2. L'Électrodéionisation (EDI)

L'électrodésionisation (EDI) connue aussi comme CEDI (Électrodéionisation continue « continuous electrodeionization », C'est une technologie hybride de purification qui combine permutation ionique et électrodialyse (des membranes sélectives d'ions avec un courant continu pour éliminer les espèces ionisées de l'eau), pour fournir un procédé de déminéralisation à grande efficacité.

- Elle a été mise au point pour surmonter les limites des unités traditionnelles de désionisation anio-cationique à lits séparés ou mélangés.
- Qualifiée comme technique de « finition » permettant d'améliorer la qualité physico-chimique d'une eau déjà fortement déminéralisée (eau osmosée par exemple).
- L'électrodésionisation peut se substituer efficacement à un second étage d'osmose inverse (réduction de la conductivité d'une eau d'alimentation de 10 μ Siemens/cm à moins de 0,1 μ Siemens/cm). Elle est principalement utilisée comme dernière étape d'une chaîne de traitement d'eau pour hémodialyse.
- Sa capacité à améliorer la qualité d'une eau porte sur les plans de :
 - ✓ La déminéralisation,
 - ✓ La réduction du COT (Carbone Organique Total) et de la silice,

- ✓ La capacité à éliminer des substances organiques chargées négativement comme les endotoxines. [44]

➤ **Principe de fonctionnement de l'EDI :**

L'électrodéionisateur contient une résine échangeuse d'ions, placée entre une membrane d'échange cationique et une membrane d'échange anionique. Seuls les ions peuvent passer à travers cette membrane, l'eau est bloquée.

Lorsque l'eau entre dans le compartiment de dilution rempli de résine, les ions forts sont enlevés du courant d'alimentation par les couches de résine. Ensuite sous l'influence d'un courant continu fort, les ions capturés par ces résines sont alors extraits à travers les membranes attirés par l'action du champ électrique et envoyés vers les électrodes respectives et de charges opposées. Dans cette voie, les espèces fortement chargées sont continuellement éliminées et transférées dans les compartiments adjacents. À l'intérieur des cellules d'EDI les ions sont capturés par les résines, mais les ions hydroxyle et hydrogène créés par action du courant électrique (électrolyse) les régénèrent continûment. [44]

La figure 15 décrit le principe de fonctionnement d'un module d'électrodésionisation.

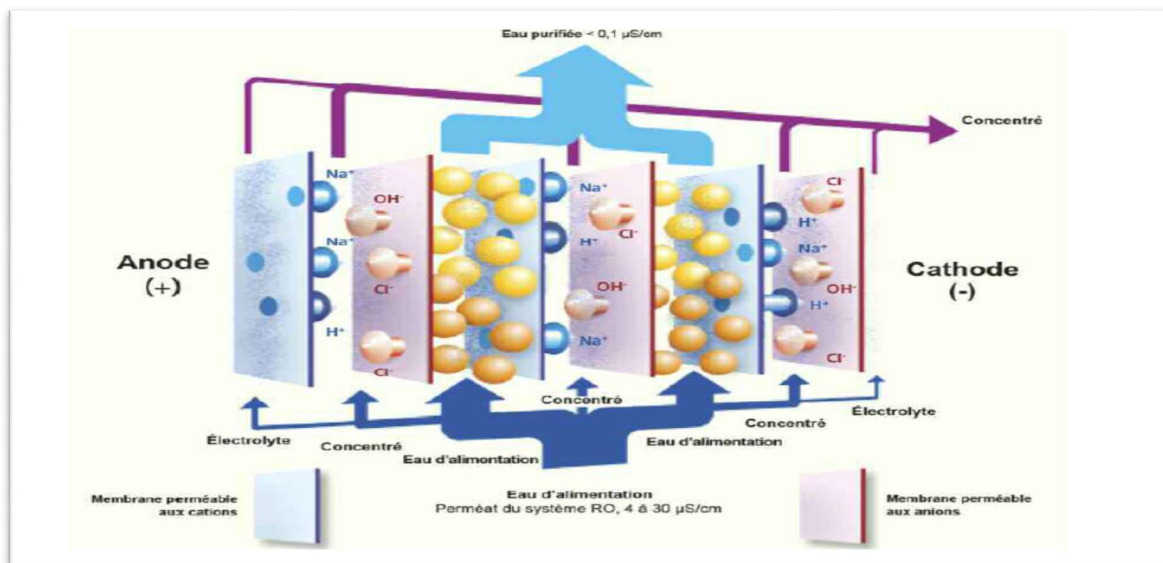


Figure 15 : Le principe de fonctionnement d'un module d'électrodésionisation [52]

2.3. La distillation :

La distillation constitue le plus souvent le traitement physicochimique utilisé par l'industrie pharmaceutique, comme étape ultime d'une filière de production d'eau purifiée ou d'eau pour préparation injectable. C'est un procédé de purification de l'eau par ébullition suivie d'une condensation de la vapeur dans un autre récipient. L'eau évaporée est dégagée des impuretés. En principe, la distillation peut éliminer toutes les catégories de contaminants de l'eau, à l'exception de ceux qui présentent des tensions de vapeur proches de celle de l'eau et des azéotropes. [49]

Les appareils de distillation de laboratoire ne permettent pas une purification adéquate à partir de l'eau d'alimentation non traitée, en cas de précipitation. Ces appareils sont donc le plus fréquemment alimentés en eau est prétraitée par adoucissement, Osmose inverse ou échange d'ions. Sa charge ionique et les teneurs de matières en suspension, organiques ou de colloïdes doivent être les plus faibles possibles. La production d'EPPI par distillation à partir d'eau potable est possible, mais les risques d'entartrage des installations sont importants. L'eau prétraitée est qualitativement proche de l'eau purifiée. [55]

Une conception soignée est essentielle pour réduire le risque de transfert de contaminants moins volatils, par exemple par projection ou par entraînement superficiel ou dans la vapeur. [49]

Cependant, la distillation industrielle est un peu différente que les autres types de distillation, son fonctionnement est continu avec un débit suffisant et le distillateur gagne de l'énergie à partir du recyclage de l'eau de refroidissement.

Différents sont les types de distillateurs que l'on peut trouver au niveau industriel :

❖ Distillateur à simple effet (évaporateur) :

Ce procédé est le plus simple à mettre en œuvre, l'eau est portée à ébullition jusqu'à évaporation à une basse pression (la température d'ébullition de l'eau diminue avec la pression). Puis on récupère la vapeur d'eau qui se condense en se refroidissant. Les gouttelettes d'eau douce sont alors recueillies. Hormis, la technique est peu utilisée aujourd'hui en raison de son faible rendement énergétique, contrairement à la distillation à multiples effets. [55]

❖ Distillateur à multiples effets :

Il est constitué de plusieurs évaporateurs en série que l'on appelle effets. L'échangeur de la première colonne est chauffé par la vapeur industrielle à haute pression jusqu'à ébullition de la colonne d'eau. La vapeur est transférée sur la deuxième colonne où l'on maintient une pression plus faible, en revanche la vapeur issue de la première colonne se condense et transfère son énergie vers l'eau à traiter dans la seconde colonne. Cette eau se vaporise et est dirigée vers la colonne suivante. [56]

En effet, la vapeur produite dans un effet est employée pour chauffer l'eau de l'effet suivant et ainsi obtenir plus de vapeur. Seul le premier effet a besoin de chauffage extérieur. Les suivants sont chauffés par la vapeur de l'effet précédant. La vapeur du dernier effet est condensé en vue d'obtenir de l'EPPI. Cet échelonnement d'effets permet d'atteindre une efficacité thermique majeure. En l'absence de pertes calorifiques, on peut donc réutiliser la chaleur latente à l'infini. En effet, il y a toujours des pertes et le nombre d'effets est limité par des contraintes techniques et économiques. Ce type de distillation est le plus couramment utilisé pour produire de l'EPPI en des grands débits. [48]

Le principe de la distillation à multiples effets est présenté en schéma suivante.

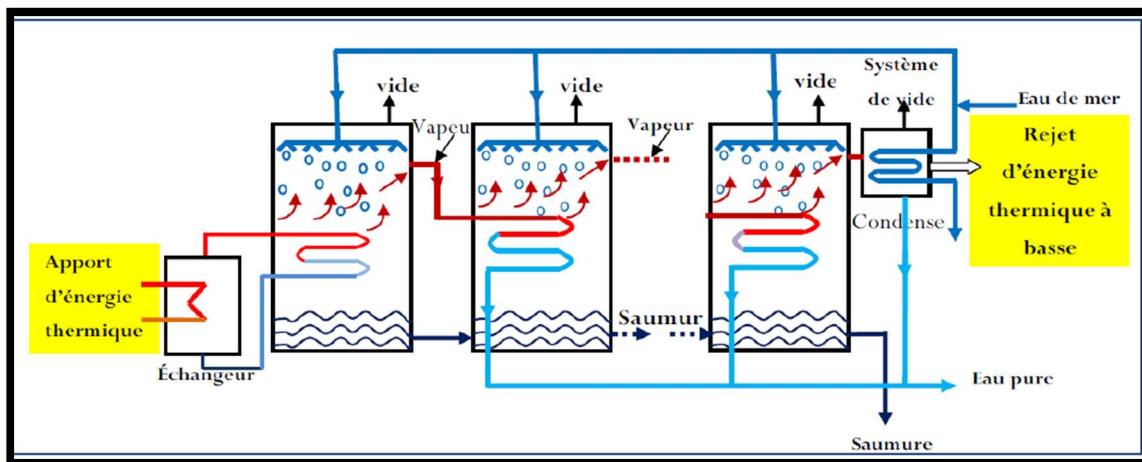


Figure 17 : Schéma de distillateur à effet multiple [57]

❖ La thermocompression :

La technique de distillation par thermocompression est un procédé alternatif pour produire de l'EPPI. Elle est utilisée en routine dans le dessalement de l'eau de mer. Dans ce procédé, la colonne à distillation est couplée à un compresseur pour condenser la vapeur pure produite. Cette technologie est aujourd'hui plébiscitée pour son rendement énergétique meilleur que la distillation à multiples effets [56].

Le principe de la thermocompression est présenté en schéma suivante :

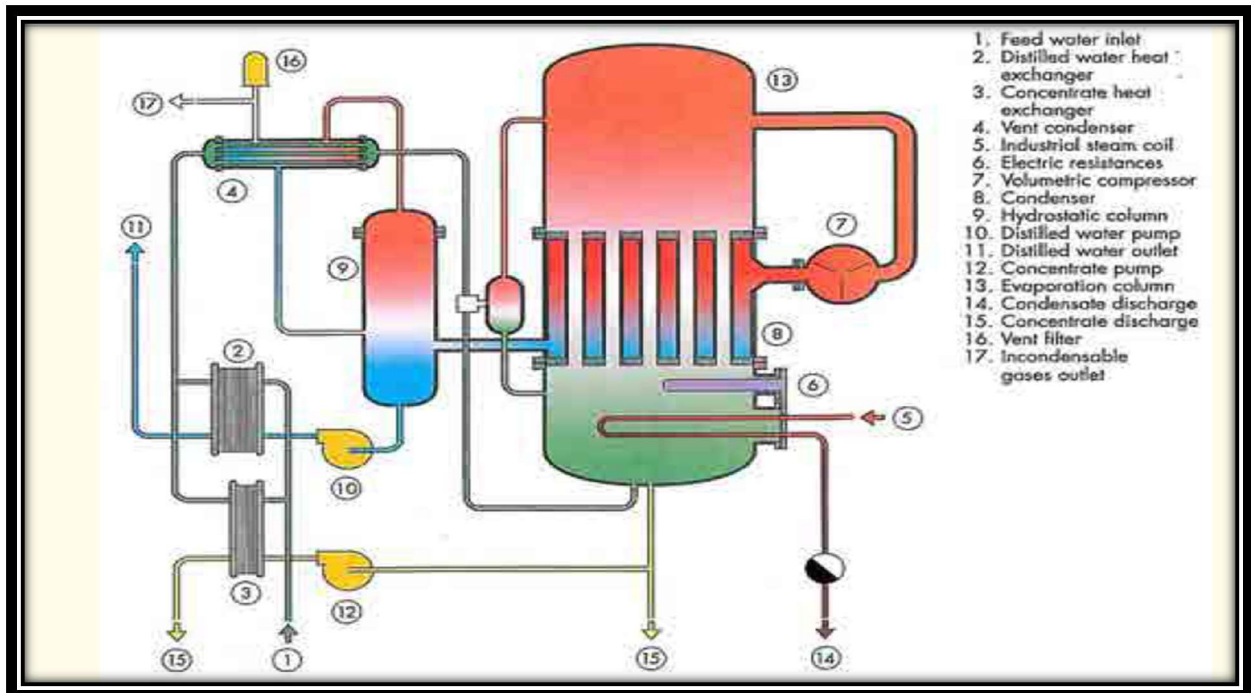


Figure 18 : Schéma de principe de la distillation par thermocompression [43]

L'eau d'alimentation est préchauffée par l'EPPI déjà produite, puis injectée dans la colonne de distillation. Un apport d'énergie au niveau de la colonne vaporise l'eau d'alimentation en tête de colonne. Un compresseur condense la vapeur produite en sortie de colonne. La compression de la vapeur libère de l'énergie sous forme de chaleur et génère de l'eau à l'état liquide, l'EPPI surchauffée est alors réintroduite dans la colonne du distillateur via un échangeur afin de vaporiser l'eau d'alimentation. Dans les distillateurs à thermocompression la vapeur générée est comprimée et de ce fait elle acquiert une température plus haute et peut être employée pour la production de vapeur en cycle continu. Ces distillateurs sont utilisés pour de très grands débits, car ils possèdent un rendement thermique plus élevé. [58]

L'eau obtenue est d'une très grande pureté physico-chimique et microbiologique, sa conductivité est extrêmement faible (Jusqu'à 0,06 $\mu\text{S}/\text{cm}$) et sa corrosivité importante et exempte d'endotoxines. [44]

Un seul traitement peut rarement satisfaire un cahier des charges, pour cette raison on trouve que la majorité des unités de production des eaux pharmaceutique sont constituées d'une série de deux ou plusieurs des procédés de traitement précédemment décrits. En revanche, certains de ces procédés doivent être accompagnés d'autres systèmes comme une ou plusieurs membranes dégazantes, un groupe de dosage de soude ou un générateur d'UV biocides afin d'optimiser leurs performances de traitement.

2.4. La comparaison entre les différentes méthodes de traitement de l'eau à usage pharmaceutique

Le choix des technologies du chaînage d'un producteur dépend, de l'utilisation qui sera faite de l'eau traitée et par conséquent, des spécifications attendues sur sa qualité. Il repose également sur des considérations telles que : le montant du coût total de possession (*total cost of ownership*), la manipulation et le stockage de produits dangereux, le mode de désinfection, l'impact environnemental. En termes de dimensionnement, la capacité de production doit être calculée à partir d'un chronogramme des consommations le plus précis possible.

Des études comparatives sur les différentes technologies de purification se base principalement sur les critères précités au-dessus. De plus, des tableaux de synthèse résumant des vues comparatives des systèmes de traitement sont ainsi présentés :

Tableau 5 : Comparaison entre les différentes méthodes de traitement [59]

Type de traitement	Avantages	Inconvénients	Dimension
Osmose inverse simple	Élimine, à divers degrés, la plupart des contaminants, bactéries, pyrogènes Entretien minime Faible consommation énergétique	Ne retient que 95% de la charge ionique Fonctionnement discontinue à éviter Très sensible au chlore Et aux colloïdes Ne permet pas seule produire de l'eau purifié	Toutes dimensions tous débits
Double Osmose inverse En série	Permet d'obtenir directement de l'eau purifiée	Neutralisation de CO ₂ . Fonctionnement discontinue à éviter Très sensible au chlore Et aux colloïdes Ne permet pas seule produire de l'eau purifié	Toutes dimensions tous débits
Electrodéionisation	Conductivité <0.1µS/cm Élimination efficace des ions Régénération continue et automatique Consommation d'énergie moindre que double osmose inverse En principe pas d'utilisation de soude	Capacité limitée : l'eau d'alimentation doit être de très bonne qualité Obligation d'une osmose inverse en amont Plus cher que double osmose inverse Très sensibles au chlore	0.1 à 50 m ³ /h
Ultrafiltration	Stérilisables à 121°C Moins cher que la distillation Seuil coupure= 6 à 10 KD Très efficaces Installation compacte et modulaire Faible coût d'investissement et d'exploitation	Ne retient pas la charge ionique Ne s'utilise pas seul	Toutes dimensions tous débits
La distillation	Forme de purification de l'eau la plus complète Excellente efficacité sur plan biologique Aucun consommable requis	Coûts (investissements et fonctionnement) Encombrement N'élimine pas les matières organiques volatiles	Toutes dimensions tous débits

Tableau 6 : Comparaison de l'efficacité de différentes technologies de traitement sur les impuretés [56]

	Electrodéionisation	Osmose inverse	Ultra filtration	Distillation
Sels minéraux	+++	++	0	+++
Molécules organiques	+	++	++	+++
Colloïdes	0	+++	+++	+++
Particules non dissoutes	0	+++	+++	+++
Microorganismes et virus	0	+++	+++	+++
Pyrogènes*	0	+++	+++	+++
(0) : pas d'élimination, (+) : élimination faible, (++) : élimination importante, (+++) : élimination totale ou presque totale.				

En outre, ce tableau montre les chaînages possibles pour produire les types d'eaux à usage pharmaceutique en considérant les avantages et les inconvénients :

Tableau 7 : Les solutions de traitement en rapport avec la qualité d'eau attendue [43]

	<i>Les techniques de production</i>	<i>Les avantages</i>	<i>Les inconvénients</i>
L'Eau purifiée vrac (EPV)	-RO/RO :	La technologie membranaire la plus performante au niveau de l'élimination des matières organiques et des microorganismes. Le meilleur rapport qualité prix / performances à l'investissement	Technologie qui peut être insuffisante ou limite dans des cas exceptionnels de mauvaise qualité ionique de l'EDCH disponible Les osmoseurs ne doivent jamais s'arrêter pour maintenir en continu la meilleure qualité microbiologique possible
	RO/EDI :	L'association de ces 2 technologies membranaire et résines dites « lits mélangés » est la plus performante pour l'élimination des matières inorganiques (ions).	Les membranes EDI sont très facilement contaminées par des microorganismes et cette contamination est très difficile voire impossible à éliminer La durée de vie moyenne de ces membranes d'EDI est plus courte que les membranes de RO. La maintenance et le changement des membranes augmentent le coût moyen calculé sur 10 ans. • Ce système ne doit jamais s'arrêter pour maintenir en continu la meilleure qualité bactérienne possible.
Eau pour préparation injectable vrac	Distillation par Thermocompression	Permet de produire de l'EPPIV, Et également utilisée pour produire directement de l'EPV (avec un prétraitement simple quel que soit la qualité de l'EDCH). Cette technologie peut travailler en discontinu (stop and go) sans pertes de performances de qualité ionique et de qualité microbiologique. • Le rendement hydraulique est certainement le plus performant.	• Cette technologie nécessite un investissement important. Malgré cela sa fiabilité et sa robustesse permettent d'avoir le meilleur coût moyen calculé sur 10 ans).
	Distillation par multi-effet ME :	Technologie peut travailler en discontinu (stop and go) sans pertes de performances de qualité ionique et de qualité microbiologique. Le rendement hydraulique n'est certainement pas le plus performant si l'eau d'alimentation est prise en considération.	Ce distillateur doit être alimenté par de l'EPV. Moins performante pour l'obtention du meilleur coût moyen calculé sur 10 ans.
	RO/RO/UF ou RO/EDI/UF	La technologie membranaire la plus performante au niveau de l'élimination des matières organiques et des microorganismes. Faible coût d'investissement	Ce système ne doit jamais s'arrêter pour maintenir en continu la meilleure qualité bactérienne possible

En résumant, selon les orientations déjà présentés dans le tableau au-dessus, Parmi les différentes technologies présentées de façon succincte nous pouvons donner la classification suivante :

❖ **Pour l'Eau purifiée vrac (EPV)**

- La plus performante aussi bien aux niveaux qualités que financières (TCO) est la TC.
- La RO/RO est une excellente solution pour produire l'EPV.
- La RO/EDI reste à proscrire sauf en cas d'impossibilité d'obtention de qualité par RO/RO
- L'échange d'ions suivi d'un osmoseur est utilisable pour des gros débits de production.

❖ **Pour l'eau pour préparation injectable vrac (EPPIV)**

- La plus performante aussi bien aux niveaux qualités que financières est la distillation par Thermocompression (TC).
- La plus utilisée est la distillation par multi-effet
- La RO/RO/UF ou RO/EDI/UF peut présenter des risques au niveau de la qualité microbiologique. [43]

Si de prime abord, l'obtention d'une qualité physico-chimique et bactériologique strictement normée paraît compliquée à partir d'une eau potable par définition variable sur ces mêmes critères, les évolutions réglementaires telles que la révision de la monographie eau pour préparation injectable de la pharmacopée européenne, propose un large éventail de solutions technologiques qui ont chacune leurs avantages et leurs inconvénients. Ceux-ci se présentent tant en coûts d'investissements, qu'en coûts d'exploitation, en robustesse, en TCO (Total Cost of Ownership). Il apparaît alors indispensable de structurer une réflexion autour de ce thème. [37]

Une fois que l'eau a été purifiée selon une méthode appropriée, elle peut être utilisée directement, ou, plus souvent, dirigée vers une cuve de stockage pour être ensuite distribuée aux points de puisage. Les chapitres suivants décrivent les spécifications et les exigences de stockage, de distribution de l'eau à usage pharmaceutique. [39]

III. Stockage et distribution :

Il s'agit des moyens mis en œuvre pour permettre la mise à disposition de l'eau aux points de soutirage tout en maintenant sa qualité. On inclut également cuves, pompes, échangeurs thermiques, tuyauteries, vannes et accessoires, générateurs de rayonnement UV, générateurs d'ozone (par électrolyse). [59]

L'illustration suivante présente les principaux éléments de système de stockage et distribution :

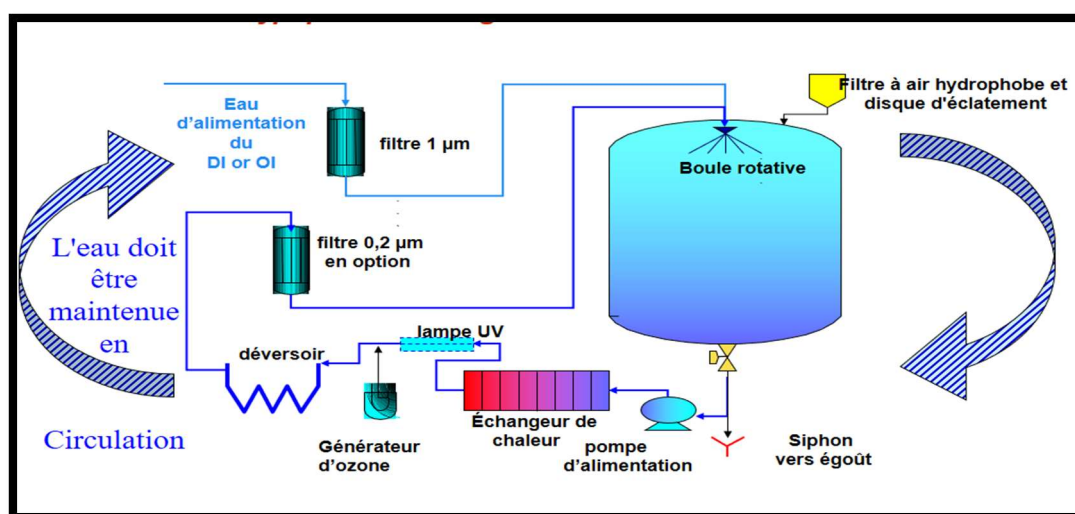


Figure 19 : Schéma typique de stockage et de distribution de l'eau pour usage pharmaceutique

1. Les Cuves de stockages

La cuve de stockage d'eau utilisée dans un système a plusieurs fonctions importantes. La conception et le dimensionnement de cette cuve doivent tenir compte des points suivants :

- Les équipements installés ne doivent pas induire la possibilité de perte de confinement.
- Les surfaces des cuves ainsi que les soudures doivent avoir une rugosité adéquate.
- La protection contre les contaminations extérieures est assurée par la présence d'un filtre évent 0,22 µm ou par inertage à l'azote (éventuellement filtré sur 0,22µm). [59]

- Les rugosités des surfaces internes des cuves contenant de l'eau purifiée en vrac froide ou de l'eau hautement purifiée en vrac froide doivent avoir une valeur inférieure ou égale à 0,8 μm , sans polissage mécanique sauf pour les soudures, puis passivée.
- Dans le cas de l'eau pour préparations injectables en vrac, la cuve est électropolie, puis passivée. La rugosité est inférieure ou égale à 0,8 μm .

Cependant, pour éviter l'introduction de gaz carbonique (CO_2) contenu dans l'air, ce qui entraîne une dégradation de la qualité ionique des eaux à usage pharmaceutique stockées, il est nécessaire de le piéger à l'aide d'un mélange de produits chimiques (dihydroxyde de calcium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de sodium, violet d'éthyle) ou d'un inertage à l'azote. [60]

La capacité de la cuve de stockage doit être déterminée sur la base des exigences suivantes :

- ◆ La nécessité de fournir une capacité tampon entre la capacité nominale de production d'eau de l'équipement et les variations de la demande instantanée aux points d'utilisation.
- ◆ La nécessité de maintenir l'équipement de production en mode semi-continu de manière à éviter de stresser cet équipement par des séquences trop fréquentes de démarrage et d'arrêt.
- ◆ La capacité de stockage doit être suffisante pour pallier les conséquences d'un évènement tel qu'une petite panne ou l'indisponibilité du système de production durant un cycle de régénération ou de désinfection.

Au moment du calcul du dimensionnement de cette capacité de stockage il convient de prendre en compte le besoin d'eau relatif à l'achèvement d'un cycle de fabrication, le besoin de recirculation de l'eau pour éviter ou minimiser toute stagnation ou toute autre demande de ce genre. [39]

Les points suivants doivent être pris en compte pour une maîtrise efficace de la contamination :

- ◆ L'espace supérieur d'une cuve de stockage est une zone à risque où l'air entre en contact avec les gouttelettes d'eau (de condensation) à des températures qui favorisent la prolifération des microorganismes. On doit considérer l'utilisation de boules d'aspersion ou d'autres dispositifs pour mouiller les surfaces que ce soit en utilisation normale, en désinfection chimique et/ou thermique.

- ◆ Les piquages sur la cuve doivent être disposés de manière à éviter les zones mortes où les microorganismes pourraient nicher.
- ◆ Lorsqu'il existe des soupapes de sécurité ou des disques de rupture sur les cuves (pour les protéger d'une sous/surpression), ces dispositifs doivent être de conception sanitaire. Les disques de rupture doivent être fournis avec des indicateurs externes de rupture pour s'assurer que la perte d'intégrité du système est détectée. [39]

2. Les pompes :

Les eaux à usage pharmaceutique produites, puis stockées sont véhiculées dans la boucle de distribution à l'aide de la pompe. Ces pompes sont de qualité alimentaire, totalement vidangeables, monoétage. Elles peuvent aussi être équipées d'un système de décontamination ou de stérilisation en place. Dans le cas de l'eau PPI, elles sont stérilisables. [59]

Les pompes de recirculation doivent être d'une conception sanitaire avec des joints appropriés pour empêcher la contamination du système. Lorsque des pompes de secours sont installées elles doivent l'être en évitant les zones mortes.

Une attention particulière doit être apportée pour éviter la contamination des systèmes dotés de pompes montées en parallèle, en particulier s'il peut y avoir de l'eau stagnante dans la pompe qui n'est pas utilisée. [39]

3. Les échangeurs thermiques :

L'échangeur retenu doit permettre un isolement optimal entre le liquide caloporteur et l'*EP Vrac* ou l'*EPPI Vrac*. Il existe deux grands types d'échangeurs :

➤ *Échangeur tubulaire :*

- ✓ Cet échangeur tubulaire « droit » utilisé par l'industrie pharmaceutique est totalement vidangeable, équipé de joint agréé FDA et ne présente aucun risque de contamination croisée.
- ✓ Il est réalisé en 316L (1.4404 en standard). Cet appareil est parfaitement adapté pour refroidir ou réchauffer les boucles et les points d'utilisations, d'eau purifiée en vrac, d'eau hautement purifiée en vrac et est fortement recommandé pour l'eau pour préparations injectables en vrac.

- ✓ L'eau à usage pharmaceutique circule toujours dans le faisceau de tubes en étant turbulent. Le fluide caloporteur circule à l'extérieur des tubes contenant l'eau à usage pharmaceutique et en sens inverse d'écoulement
- ✓ Il est préférable d'utiliser un échangeur tubulaire double plaque sans zone de rétention et vidangeable sur la boucle principale (la double plaque permet de visualiser une fuite). La maintenance est très aisée. [60]
 - **Échangeur à plaques double paroi :**
 - ✓ Un échangeur à plaques se compose d'une série de plaques 316L présentant des orifices destinés au passage des deux fluides entre lesquels le transfert de chaleur s'effectue. Un joint par plaque en EPDM agréé FDA assure l'étanchéité.
 - ✓ Les deux fluides ne sont pas en contact. La surveillance est possible par mesure de pression ou de conductivité
 - ✓ Les échangeurs à plaques sont utilisés pour le prétraitement en amont du producteur. Les échangeurs à plaques « double paroi » sont utilisés aux points de soutirage de la boucle d'eau purifiée en vrac quand l'encombrement des échangeurs tubulaire est trop important. Attention ces échangeurs doivent être positionnés correctement pour être totalement vidangeable. [60]

4. La boucle de distribution

La distribution d'eau (purifiée, hautement purifiée et eau pour préparation injectable vrac) doit être effectuée à l'aide d'une boucle recirculée en permanence. [39]

La boucle est un système dynamique dans laquelle l'eau à usage pharmaceutique circule pour éviter toute stagnation et alimente les différents utilisateurs à partir des points d'utilisation connectés aux points de soutirages de la boucle. [60]

La boucle doit être dimensionnée pour que le régime de circulation de l'eau soit turbulent, c'est-à-dire à une vitesse de 1 à 3 m/sec au départ et 1 m/s au retour de la boucle. Ceci est à adapter pour être assuré que l'on ne descend jamais sous 0,5 m/s. En effet un régime laminaire (vitesse égale à zéro aux parois) augmente les risques d'adhésion des microorganismes en cas de contamination. [59]

5. Les vannes :

Les vannes utilisées dans le domaine de la production et de stockage d'eau à usage pharmaceutique :

- ✓ Ne doivent pas avoir de zone de rétention,
- ✓ Doivent minimiser les pertes de charge,
- ✓ Doivent maintenir la qualité des eaux à usage pharmaceutique véhiculées,
- ✓ L'état de surface doit être cohérent avec celui des autres équipements. [60]

L'utilisateur établit son choix en fonction des besoins :

- Vanne membrane pour les réglages de débit, les prélèvements et les vidanges.
- Vanne papillon alimentaire, sans zone de rétention, pour les isolements (vanne de barrage).
- La vanne à boule est à proscrire car en position fermée elle emprisonne de l'eau qui stagne, source future de contamination microbiologique. [59]

6. Les accessoires:

Manomètres, débit mètres, thermomètres, instrumentation :

- Sont montés sur clamp ou tout système de raccordement parfaitement aseptique et agréé comme tel,
- Ont un état de surface identique aux autres éléments,
- Sont fournis avec leur certificat matière
- Sont fournis avec leur certificat d'étalonnage, aucune zone de rétention ne doit être tolérée. [60]

Dans un concept d'Assurance de la Qualité, tout dispositif ou installation ne doit être mis en service que si l'on a apporté la preuve qu'il répond au cahier des charges qui a motivé son acquisition et si l'on s'est assuré que la qualité initiale peut être maintenue au-delà de l'installation par des opérations de Désinfection ; Qualification ; Maintenance ; Surveillance. [44]

IV. La Désinfection ; la Qualification ; la Maintenance ; la Surveillance

Les systèmes de production, de stockage et de distribution d'eau (eau purifiée, eau hautement purifiée et eau pour préparation injectable vrac) doivent comprendre des dispositifs de contrôle de la prolifération microbienne ou de désinfection, en usage normal comme après une modification ou après une intervention de maintenance. Les techniques employées doivent être choisies au moment de la conception du système et doivent tenir compte des interactions possibles entre matériaux et techniques de désinfection. [39]

1. La Désinfection :

Est une opération au résultat momentané, permettant de se débarrasser des microorganismes indésirables présents dans les installations traitées, conformément aux objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux microorganismes présents au moment de l'opération. [59]

Le terme de désinfection est employé lors d'un traitement chimique (désinfectant) ou physique et s'applique à 3 domaines : désinfection du matériel et des surfaces, désinfection des mains (peau non lésée) et désinfection de l'eau. En ce qui concerne l'eau, deux types d'applications doivent être distinguées :

- La désinfection de l'eau par traitement continu (ex : injection continue de désinfectant, ozone, traitement par rayonnement ultraviolet) qui a pour objet d'améliorer la qualité de l'eau pour un usage donné,
- La désinfection du réseau qui peut se faire par un traitement « choc » (ex : fortes concentrations en désinfectant) et nécessite l'arrêt de l'usage. Ceci renvoie aux différents traitements et produits qui peuvent être utilisés (chloration, peroxyde d'hydrogène, acide per acétique, choc thermique). [44]

Dans les cas des systèmes de production et distribution des eaux à usages pharmaceutique, nous citons principalement :

1.1. **L'ozonation :**

L'ozone O₃, possède un pouvoir désinfectant très grand, plus efficace que celui du chlore. Il est instable et se décompose naturellement en oxygène. Son action n'est donc pas durable dans le temps, on parle dans ce cas de l'absence de l'effet de rémanence.

Le principe général de l'ozonation des eaux réside dans les propriétés de la molécule de trioxygène à réagir avec la matière organique en générant des molécules de plus faible masse moléculaire, Ainsi que la destruction de l'enveloppe des bactéries, des virus, endotoxines bactériennes, et la réduction du COT en CO₂, pour éviter toute formation de biofilm. [60] [58]

1.2. **La photo-oxydation (Ultraviolet) :**

Ce traitement consiste en une irradiation de l'eau par un rayonnement ultraviolet. Il appartient à la catégorie des traitements biocides de transformation, à l'opposé des traitements physiques de rétention, et il a pour objectif de transformer des microorganismes vivants en micro-organismes non viables et pour décomposer et photo-oxyder les contaminants organiques en espèces polaires ou ionisées pour pouvoir les éliminer ensuite par échange d'ions.

Les sources UV des systèmes de purification d'eau de laboratoire sont des lampes à mercure à basse pression. Le rayonnement d'une longueur d'onde de 254 nm possède la plus grande action bactéricide, elle endommage la DNA et RNA polymérase, elle empêche la réplication à faibles doses ; des doses plus élevées sont biocides.

Les chambres et lampes UV doivent être conçues de manière à fournir un dosage suffisant d'UV pour inactiver les micro-organismes. [49]

La durée de vie des lampes est d'environ 8000 heures. Il est très difficile de mesurer son efficacité sur les micro-organismes, mais efficace pour l'élimination de l'ozone. [60]

2. La Qualification

Les systèmes de traitement, de production, de stockage et de distribution de l'eau, doivent être validés et entretenus de façon planifiée. **[BPF Europe : Annexe 1, 36]**

Cette ligne directrice des BPF précise qu'il est nécessaire lors de la mise en place d'un nouvel équipement ou d'une nouvelle installation de respecter les étapes de qualification ou de validation.

En outre, les BPF établissent que les spécifications concernant les utilités doivent être définies dans un CCU et/ou une description fonctionnelle. La ligne directrice demande aussi que les

éléments essentiels relatifs à la qualité soient intégrés à ce stade, et tout risque associé aux BPF doit être réduit à un niveau acceptable. Le CCU est donc le point de référence tout au long du cycle de validation. [61]

Les systèmes d'eau purifiée sont « des systèmes d'impact directs ». Par conséquent les étapes à considérer dans la qualification doivent inclure :

2.1. La qualification de conception

Les BPF déclarent que la qualification de la conception (QC) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences formulées dans les cahiers des charges de l'utilisateur doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception. [61]

Donc une qualification de conception a pour but d'apporter la preuve documentée qu'une étude systématique des besoins et des contraintes associées au processus, a été menée afin d'atteindre les objectifs fixés au préalable. [62]

2.2. La qualification d'installation (QI)

Cette étape consiste en la vérification de la présence et du positionnement des différents composants, de leur identification et de leur conformité aux spécifications définies préalablement par le cahier des charges.

Les BPF définissent que la QI doit comporter au moins les éléments suivants :

1. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications.
2. Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis.
3. Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur.
4. Étalonnage des instruments.
5. Vérification des matériaux de construction [61] [62]

2.3. La qualification opérationnelle (QO)

À travers la qualification opérationnelle, c'est la fonction dynamique de l'appareil qui est vérifiée. Chaque fonction de l'équipement doit être opérationnelle conformément aux spécifications préalablement définies dans le cahier des charges.

À ce regard les BPF demandent à ce que la QO comporte au moins les éléments suivants :

1. Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu.
2. Tests confirmant les limites supérieures et inférieures d'utilisation. [61]

2.4. La qualification de performance (QP)

Pour la qualification de performance, l'industriel doit imaginer un plan qui mettra l'installation sous surveillance sur une période de temps donnée.

Dans ce contexte, les BPF attendent de la part des industriels que la QP doive comporter au moins les éléments suivants :

1. Tests utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée.
2. Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles. [61]

Des recommandations sur les tests sont fournies dans le document "Qualification des systèmes de traitement et de distribution de l'eau à usage pharmaceutique" de la SFSTP. Les tests décrits sont répartis en 3 phases :

Tableau 8 : Les tests de différentes phases de la qualification de performance. [61]

Périmètre	Commentaires
Phase 1 : "Démarrage"	Il s'agit de la première phase de la qualification de performance de la boucle d'eau. Durant toute cette période, <i>l'eau purifiée ne peut être utilisée lors de la fabrication d'un produit.</i>
Phase 2 : "Surveillance rapproche"	Il s'agit de la seconde phase de la qualification de performance de la boucle d'eau. Durant toute cette période, <i>l'eau purifiée peut être utilisée lors de la fabrication d'un produit</i> si les résultats des prélèvements de la phase 1 répondent aux critères d'acceptation. Comme le décrit le document "Qualification des systèmes de traitement et de distribution de l'eau à usage pharmaceutique" de SFSTP : "les prélèvements et les analyses sont identiques à la première période".
Phase 3 : "Fiabilité à long terme"	Il s'agit de la dernière phase de la qualification de performance de la boucle d'eau. Durant toute cette période, <i>l'eau purifiée peut être utilisée lors de la fabrication d'un produit.</i> Durant cette phase ou en fin de phase, on pourra : <ul style="list-style-type: none"> · Mettre en évidence des fluctuations de la qualité de L'eau · Définir des seuils d'alerte et seuil d'action · Définir des fréquences des nettoyages / désinfections · Établir un plan de contrôle et d'échantillonnage de routine · Établir le planning de maintenance préventive

À la fin de la phase 3 du protocole de qualification du système d'eau pharmaceutique, une revue de ce système doit être entreprise. Après cette revue, un plan de surveillance de routine doit être établi selon les résultats de la phase 3. [39]

3. La Surveillance du système en continu

La surveillance doit inclure la combinaison de données de surveillance obtenues avec des instruments en ligne (avec des systèmes d'alarme appropriés et qualifiés) pour des paramètres tels que le débit, la pression, la température, la conductivité et le carbone organique total, et des tests d'échantillon hors ligne pour les paramètres physiques, chimiques et microbiologiques. [39]

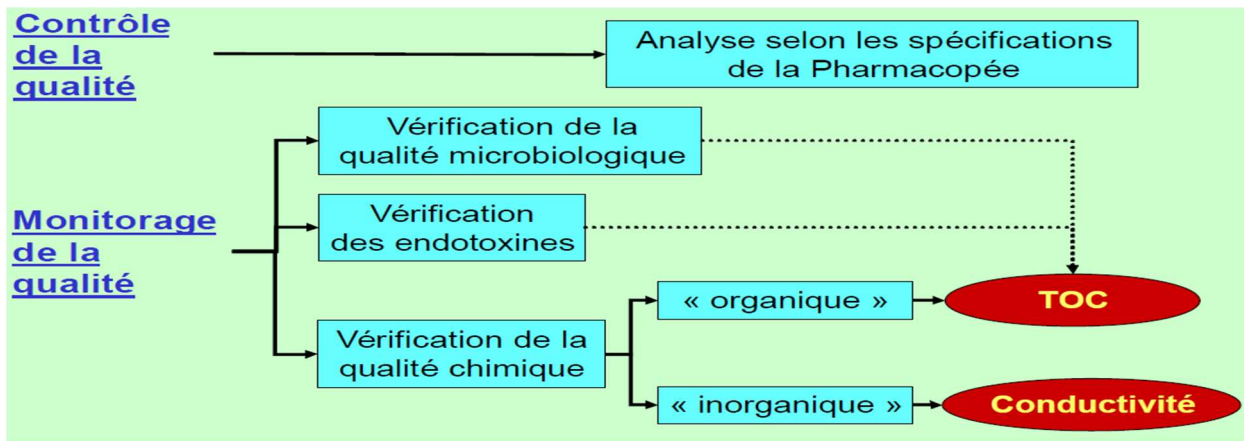


Figure 20 : Système de surveillance des installations de production et de distribution d'eau à usage pharmaceutique [48]

3.1. L'Instrumentation, monitoring

Les analyses dans l'eau à usage pharmaceutique s'inscrivent dans un contexte réglementaire, dicté par les pharmacopées et les guides de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF et GMP). Les fabricants d'instrumentation ont travaillé pour développer des analyseurs en ligne performants afin de suivre certains paramètres en continu.

Ainsi, l'Annexe 15 des Bonnes Pratiques et le PAT (Process Analytic Technologie) vont dans le sens préférentiel de l'analyse en continu des paramètres clés, puisqu'ils permettent un suivi 24h/24h et augmente la réactivité en cas de dérive. Ces mesures permettent de valider en continu la qualité de l'eau à usage pharmaceutique dans les boucles de distribution. [63]

Les paramètres contrôlés en ligne doivent faire l'objet d'un traitement instantané de données qui pilote ensuite les opérations de régulation et de maintenance. [53]

L'emploi d'une instrumentation en ligne est de plus en plus répandu voire encouragé par les autorités car les mesures effectuées « au fil de l'eau » ne sont pas impactées par d'éventuelles contaminations inhérentes au prélèvement ou au stockage avant mesure au laboratoire.

C'est pourquoi des chaînes de mesure en continu de conductivité, température ou encore de COT sont installées en sortie de tous les producteurs, assurant le suivi en ligne de ces paramètres et conditionnant le remplissage du stockage. Les plus exigeants ajouteront un débitmètre qui validera le régime turbulent dans la tuyauterie d'alimentation du stockage. [36]

3.2. Le Contrôle au laboratoire :

Plusieurs contrôles obligatoires ont été mis en œuvre par les différentes pharmacopées afin d'assurer la qualité requise à l'eau, que ce soit du point de vue physico-chimique et microbiologique. La pureté des eaux pharmaceutiques est quantifiée par la concentration en différents constituants naturels de l'eau (anions, cations, métaux, endotoxines, bactéries, virus, substances oxydables...). [58]

Tout d'abord les échantillons doivent être prélevés aux points de puisage ou à d'autres points dédiés si les points de puisage ne peuvent pas être utilisés. En plus tous les échantillons d'eau doivent être prélevés selon une même méthode décrite dans les procédures de production. Il doit y avoir une procédure appropriée de rinçage et de drainage. [39]

Des tests doivent être effectués pour s'assurer que la pharmacopée en vigueur et que les spécifications de l'entreprise sont atteintes. Si nécessaire, cela peut inclure la qualité microbiologique de l'eau. Les données de la surveillance doivent faire l'objet d'analyses de tendance (la tendance doit normalement être de + 2sigmas). Des limites d'alerte et d'action appropriées doivent être établies en se basant sur l'historique des données.

Toute tendance à un dépassement répété des limites d'alerte doit déclencher une investigation approfondie de la cause d'origine et être suivie d'actions correctives appropriées. [39]

4. La Maintenance du système

La maintenance est « l'ensemble des actions dont le but est de maintenir ou de rétablir un bien dans un état spécifié ou en mesure d'assurer un service déterminé » (AFNOR NF EN 13306).

Dans la perspective de maintenir des installations toujours aussi performantes au cours du temps et dans un objectif de qualité de l'eau distribuée, la maintenance préventive des réseaux de distribution d'eau est primordiale car elle réduit la probabilité de défaillance. Elle est systématique si elle est effectuée selon un échéancier établi ou conditionnelle si elle est subordonnée à un type d'événement prédéterminé (par exemple, la mesure d'un phénomène de dégradation).

La maintenance préventive s'inscrit dans un cadre organisé. Le programme de maintenance n'est réalisable que si l'on assure la concordance entre d'une part les temps d'arrêt des installations nécessaires à la maintenance, aux contrôles et aux nettoyages et d'autre part l'utilisation de

l'eau. À cet effet, une concertation des équipes techniques et du personnel soignant est nécessaire. [44]

La maintenance préventive doit être préférée à la maintenance corrective. Cette dernière est effectuée après défaillance technique ou problème de contamination. Elle implique, outre les opérations de dépannage et réparation ou traitement et les contrôles de requalification qui peuvent être lourds, une immobilisation des installations qui en réduit la disponibilité, d'autant plus que ces actions ne peuvent être programmées à l'avance. Elle traduit le manque de fiabilité d'un système et/ou une maintenance préventive insuffisante.

À ce titre les BPF déclarent que, les systèmes d'eau pharmaceutique doivent être entretenus selon un programme de maintenance maîtrisé et établi par écrit qui prend en compte les points suivants :

- Une fréquence de maintenance définie pour les éléments du système ;
 - Un programme d'étalonnage ;
 - Des procédures (SOP) pour les tâches spécifiques ;
 - Un contrôle des pièces de rechange approuvées ;
 - L'émission d'un plan et d'instructions de maintenance claires ;
 - La revue et l'approbation des systèmes pour leur utilisation à l'achèvement des travaux
 - L'enregistrement et la revue des problèmes et des défauts notés pendant la maintenance.
- [39]


En revanche des guides pratiques de maintenance sont aussi diffusés, notamment par le Ministère de la santé (téléchargeables à partir de www.sante.gouv.fr)

- ☞ Guide technique de l'eau dans les établissements de santé
- ☞ Guide pratique Legionella et tours aérorefrigérantes,
- ☞ Guide d'accès à la réglementation et aux recommandations relatives à la construction et au fonctionnement technique des établissements de santé
- ☞ Recommandations pour l'élaboration et la mise en œuvre d'un programme de gestion des risques dans les établissements de santé. [44]

Lors de l'installation d'une boucle d'eau purifiée, l'industriel doit interpréter les contraintes réglementaires pharmaceutiques souvent très théoriques imposées par les BPF et jongler avec différentes sources d'informations afin de pouvoir élaborer un plan de validation/qualification.

En concluant, l'industriel devra comme le demandent les BPF être vigilant et s'assurera du maintien en l'état qualifié de son installation. Il pourra utiliser les différents outils existants dans un établissement pharmaceutique comme :

- Le suivi des maintenances et la procédure de gestion des anomalies qui avertira l'industriel des problèmes que peut rencontrer l'installation et de l'ensemble des actions correctives mises en place durant l'intégralité de son cycle de
- Les revues périodiques qualité qui donneront une vision d'ensemble des process de fabrication et par conséquent aussi celui de la production et de la distribution d'eau purifiée. Elles donneront une garantie supplémentaire sur la maîtrise de l'installation sur la période étudiée.
- La procédure de gestion des modifications qui permettra d'évaluer les changements effectués sur la boucle et de vérifier si cela modifie le statut "qualifié" de l'installation. Le guide des BPF préconise l'utilisation de l'analyse de risque. L'ICH Q9 (voir Partie III des BPF) est un outil parfait pour déterminer quels modèles d'analyse de risque, il est possible d'utiliser. [61]



Partie pratique :
**L'application de la gestion
des risques qualité au
niveau du système de
production et de
distribution de l'eau
purifiée**

A decorative border with floral and leaf motifs in shades of green and blue, framing the central text.

Introduction

Le rôle des fluides utilités dans n'importe quel processus industriel est crucial. Plus spécifiquement pour les processus dits propres, souvent utilisés dans le domaine de la biotechnologie, alimentaire et pharmaceutique. En effet, la qualité des utilités « propres » est essentielle pour le bon fonctionnement global du processus, ainsi que pour garantir les propriétés finales des produits en question. L'eau est utilisée pour la production des médicaments, le nettoyage des équipements notamment dans les opérations de rinçage final des éléments critiques en contact direct avec le produit, ainsi que pour d'autres fonctions.

Les utilités propres, c'est-à-dire l'eau purifiée (*PW-purified water*), l'eau pour préparation pour injectable (*WFI-water for injection*) et la vapeur pour préparations injectables (*SFI-steam for injection*), sont considérées comme une matière première aussi importante. En raison de leur importance dans tous les processus, ils sont identifiés comme un système à part entière et ils sont traités comme un fluide processus. Par conséquent, une maîtrise du système de production et de la distribution de l'eau à usage pharmaceutique en termes de qualité s'avère primordial, en vue de répondre aux recommandations et des normes d'acceptation définies dans diverses pharmacopées.

Dans cette optique, le département de management qualité auprès de laboratoire pharmaceutique « PHARMA5 » a adopté une démarche de **la gestion des risques qualité au niveau de système de production et distribution de l'eau à usage pharmaceutique** afin d'assurer la qualité et la reproductibilité de ce système. En effet, cette démarche proactive permet un haut degré d'assurance de qualité en industries pharmaceutiques. Grâce au processus d'analyse, d'évaluation, de contrôle, de communication et de revue des risques qualité associée à un processus, l'entreprise s'assure qu'elle a mis en place un système équilibré lui permettant de gérer les risques au quotidien.

La logique qui préside à cette partie est la suivante : nous commencerons la partie pratique par une présentation de l'industrie pharmaceutique qui fait l'objet de notre étude, en décrivant ainsi les systèmes de production et distribution d'eau à usage pharmaceutique. Ensuite, la deuxième section expose la méthodologie de recherche choisie pour cette analyse des risques appliquant la méthode *AMDEC* (Analyse des Modes de Défaillances de leurs Effets et de leur Criticité), outil de gestion des risques qualité fortement recommandé par le référentiel international ICHQ9 et la méthode de référence au sein de laboratoire *PHARMA 5*. Cette méthode adaptée, à notre

champ d'application, a permis, d'une part d'analyser le processus, en identifiant et en déterminant les modes de défaillances, les causes et les effets qui leur sont associés. D'autre part, de hiérarchiser les risques qui lui en sont relatifs à travers la cotation de la criticité, dans le but de mettre en œuvre des actions qui peuvent être formalisées sous forme des procédures opérationnelles et des standards du travail. Par la suite nous représenterons les résultats issus de cette analyse qui feront l'objet d'une discussion selon le contexte de notre étude.

➤ **Contexte et Problématique :**

Le laboratoire PHARMA 5 connaît une perpétuelle évolution suite à la demande croissante du marché et la diversification des gammes imposées par ses clients, ainsi que l'implantation de plusieurs unités de production afin de satisfaire les besoins de ses clients et d'assurer une amélioration de sa production. En effet, l'implantation de ces unités est accompagnée d'une mise en place des stations de traitement d'eau supplémentaire afin de combler l'augmentation en consommation des eaux pharmaceutiques.

Ces stations ont recours à des systèmes de traitements définies par une séquence de plusieurs procédés en fonction des modes de production de l'eau (à chaud ou à froid/ procédé membranaire ou distillation), en exploitant différentes technologies. D'où la complexité de ces installations de production et de distribution de l'eau à usage pharmaceutique qui peut être une source des risques menaçant la qualité d'eau produite. En revanche, cette complexité peut entraîner une certaine ambiguïté dans l'adaptation et la généralisation des procédures et les instructions du travail préexistantes, ce qui pourrait entraîner une difficulté de maîtrise de qualité d'eau à usage pharmaceutique.

Dans cette perspective, afin de contrôler la qualité de l'eau conformément aux recommandations des BPF et à la Pharmacopée Européenne, il est très important de mener des recherches analytiques et une démarche de la gestion des risques qualité au niveau de ces systèmes de production et de distribution d'eau pharmaceutique.

Cependant, en vue de mieux visualiser la problématique, nous nous sommes servis de l'outil QQQQCP afin d'explorer toutes les dimensions de l'approche de gestion de risque qualité ce qui va permettre de mieux cerner et clarifier notre étude :

Données d'entrées : besoin de maîtrise du risque relatif à la qualité au niveau du système de production et de distribution de l'eau purifiée.

Qui ?

**Émetteur : l'équipe d'AMDEC
Récepteur : laboratoire PHARMA5**

Quoi ?

Réalisation d'une analyse des risques relative aux systèmes de production et de distribution d'eau purifiée.

Où ?

Au niveau des stations de production et de distribution d'eau purifiée

Quand ?

Au Quotidien

Comment ?

En utilisant l'AMDEC comme outil de gestion de risque qualité décrit dans l'ICH Q9

Pourquoi ?

Pour maîtriser les risques qualité menaçant l'eau pharmaceutique, satisfaire les exigences en vigueur et de garantir la conformité du produit final.

Données de sortie : la mise en œuvre des actions préventives et correctives pour les éventuels risques affectant la qualité d'eau produite par le système de production et de distribution de l'eau purifiée.

Figure 21 : Périmètre du projet en appliquant OOOOCP

➤ **Objectifs :**

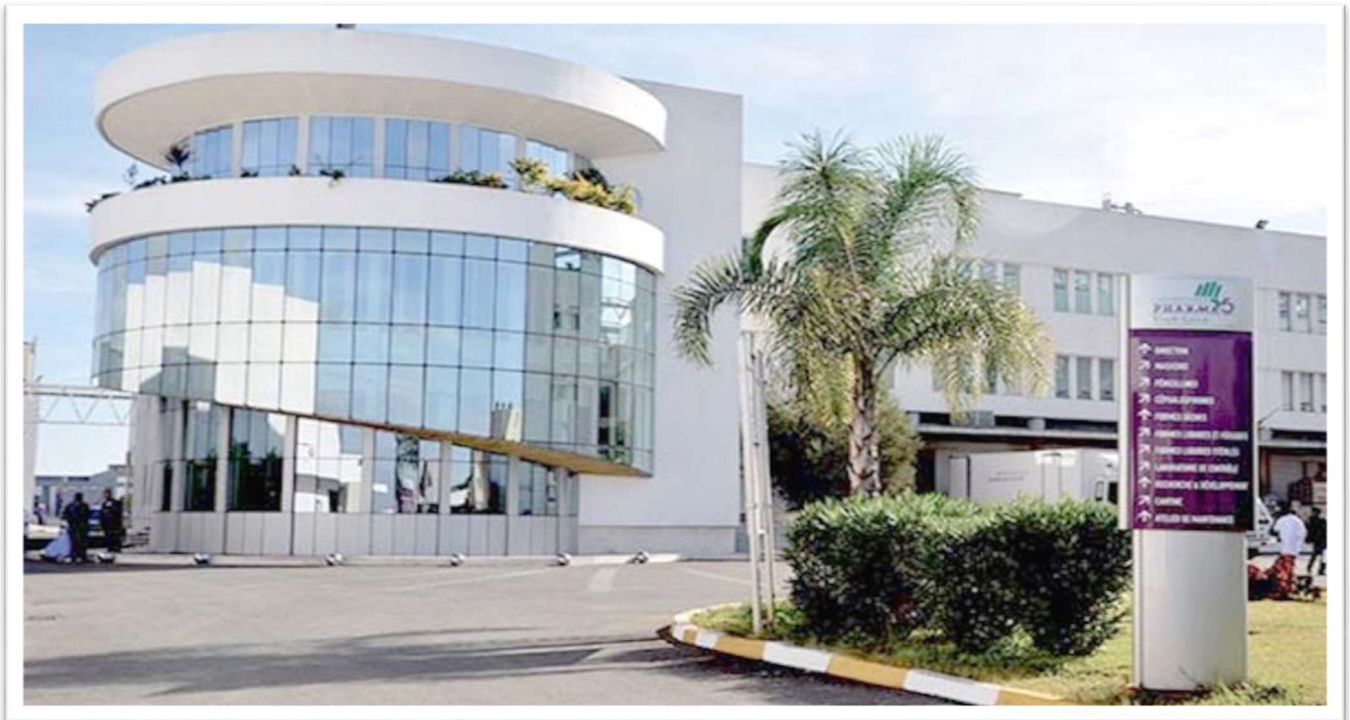
Le but de ce travail sera d'identifier et d'évaluer tous les risques dans le processus de production d'eau pharmaceutique, ainsi que sa distribution jusqu'à son utilisation par le biais d'une méthode d'analyse de risque : la méthode AMDEC décrite dans le guide ICH Q9. Visant ainsi d'anticiper la survenue des risques en identifiant tout d'abord les défaillances susceptibles de gêner le bon fonctionnement de systèmes de production et de distribution de l'eau purifiée, ils seront évalués afin de reconnaître leurs criticités en fonction du degré de gravité des conséquences, de la probabilité d'occurrence de chaque défaillance et le degré de leurs détectabilités.

En outre, une fois que les risques sont hiérarchisés, il convient de déterminer un plan d'action incluant les actions préventives pour les risques dépassant un seuil de criticité prédéfini. Puis d'élaborer une veille stratégique destinée notamment à vérifier l'applicabilité et le suivi des actions préconisées.

A decorative border with a repeating floral and leaf pattern in shades of green and blue, framing the central text.

Les Matériels et méthodes

I. Le Site de travail : laboratoire PHARMA 5 :



1. La présentation & Historique :

Le laboratoire pharmaceutique PHARMA 5, 100% marocain présent dans 40 pays en Afrique et au Moyen-Orient. Il est le numéro 1 des industriels pharmaceutiques marocains en Afrique francophone avec 50% de parts de marché.

Fondé en 1985 par le Dr Abdallah LAHLOU FILALI, le laboratoire Pharma 5 est un des acteurs Africains leader dans le domaine du Développement et de la Fabrication de médicaments génériques.

La volonté de son fondateur a toujours un engagement ayant pour finalité de démocratiser l'accès aux médicaments. L'enjeu était double : produire un médicament conforme aux standards internationaux, avec le souci constant de l'efficacité, de la sécurité et de l'éthique en plus de l'offrir aux malades et aux professionnels de la santé à un prix accessible. D'où l'obligation pour le fondateur du laboratoire de focaliser ses efforts sur le processus de fabrication, tout en développant une politique des ressources humaines axée sur l'émergence des compétences.

Dès son démarrage, le laboratoire se positionne dans la production des médicaments génériques. Grâce à des investissements continus dans un outil de production à la pointe de la technologie et à des ressources humaines qualifiées, le laboratoire Pharma5 met à la disposition des patients plus de 400 spécialités pharmaceutiques, réparties en plusieurs familles thérapeutiques, avec plus de 50 millions de boîtes de médicaments vendues par an et 800 millions d'unités produites par an, fournisseur n°1 des hôpitaux Marocains en médicaments, Pharma 5 est la marque de médicaments Marocaine la plus vendue au Maroc et en Afrique, Pharma 5 est aujourd'hui un acteur majeur du secteur pharmaceutique au Maroc. Avec plus de 1200 collaborateurs, le groupe occupe une place de leader dans le développement et la production de médicaments génériques au Maroc, en Afrique et dans la région MENA.

- En 2015, les Laboratoires Pharma5 ont mis sur le marché un premier médicament **anti-hépatite C (SSB)** 100% marocain, après plusieurs mois de développement. Il s'agit d'une grande première nationale et régionale grâce à un partenariat entre le Ministère de la santé et le laboratoire PHARMA 5.
- En octobre 2017, Pharma 5 a mis sur le marché « **Tefovir® Pharma 5** » : Premier générique 100% marocain pour la prise en charge de l'hépatite B.

Un site spacieux a été installé à la zone industrielle Ouled Saleh de Bouskoura avec une surface de 23000 m² sur lequel la production a commencé en 2005, il est composé de :

- **Unité des pénicillines orales et stériles** : comprimés, gélules, poudre pour suspension buvable (sachets et flacons) et poudres pour préparation injectable.
- **Unité des céphalosporines** : formes stériles injectables et formes sèches orales.
- **Unité des formes liquides et pâteuses** : suspensions buvables, sirops, gouttes buvables, suppositoires, ovules, crèmes, pommades et gels.
- **Unité des formes sèches** : comprimés, gélules, poudres pour suspension buvable (sachets et flacons).
- **Laboratoires de contrôle qualité : physico-chimiques et microbiologiques**
- **Unité de recherche & développement.**
- **Plateforme de stockage et de distribution : MP, AC et PF**

- **Zones techniques des utilités pharmaceutiques** : stations de traitement d'eau, systèmes d'HVAC et la production de l'air comprimé...

Chiffre clé :

- + de 35 ans au service du patient
- Croissance annuelle moyenne à 2 chiffres depuis plus de 10 ans
- + de 100 Millions de de chiffre d'affaires en 2018 20% du CA Global à l'International sur plus de 40 pays
- + de 400 spécialités dans 25 aires thérapeutiques : une gamme très riche 800 millions d'unités de médicaments produites par an 15 unités de production à la pointe de la technologie
- 1200 collaborateurs
- Fournisseur Numéro 1 des hôpitaux marocains
- 50 millions de boîtes de médicaments vendues par an
- N° 1 Marocain des unités produites au Maroc
- N° 1 Africain à l'export

2. Les produits fabriqués par laboratoire PHARMA5

PHARMA 5 est caractérisé par la fabrication d'une large gamme de produits (400produits), englobant les principales classes pharmacologiques. Les unités de l'usine sont séparées sur la base de leur forme galénique. Au-dessous est la liste des principales classes pharmacologiques fabriquées au sein des laboratoires PHARMA 5 :

Antibiotiques	Analgésique- antipyrétique
Antituberculeux	Anti-inflammatoires
Antibiotiques-Antiparasitaires	Antihistaminique H1
Antifongique systémique	Les neuroleptiques
Antifongique Mucolytique	Antidiabétiques oraux
Anti-infectieux	Les anxiolytiques
Corticoïdes	Anticonvulsivant

3. Les certifications et homologations

La volonté première des laboratoires PHARMA 5 a toujours été de contribuer à l'accès aux soins pour tous. Il s'agit de mettre à la disposition des patients un médicament à prix raisonnable, sans pour autant négliger la qualité. Un grand pourcentage du chiffre d'affaires est réservé au département qualité et des efforts sont récompensés par des certifications et des homologations internationales.

❖ **CERTIFICATION Bonnes Pratique de Fabrication**

Certificat BPF : PHARMA 5 est certifié pour l'ensemble des lignes de production, pour les activités de fabrication, conditionnement et vente en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication. Ce certificat a été renouvelé en mars 2019 par le Ministère de la Santé Marocain.

❖ **CERTIFICATION ISO 9001 : système du management de la qualité**

Certificat ISO 9001 version 2015 : PHARMA 5 est certifié pour toutes les activités de développement, fabrication, contrôle qualité, stockage, distribution, commercialisation et marketing des médicaments, depuis 2011 et renouvelé la dernière fois en juillet 2017 par l'organisme de certification SGS. Le système de management de la qualité de PHARMA 5 est audité et jugé conforme aux exigences de la norme

❖ **HOMOLOGATION SAUDI FDA : Autorisation d'exporter vers l'Arabie Saoudite**

Homologation SAUDI-FDA : PHARMA 5 est certifié par l'organisme d'homologation Saudi Food & Drug Authority sur toutes les activités de fabrication depuis 2010, en conformité avec les GMP. Ce certificat a été renouvelé en Août 2019

Premier et seul laboratoire marocain à être homologué Saudi FDA pour une unité de production basée au Maroc avec des produits 100% fabriqués au Maroc

❖ **HOMOLOGATION GCC : Autorisation d'exporter vers les pays du Golfe**

Homologation GCC : PHARMA5 est certifié depuis 2013 par l'organisme d'homologation « Cooperation Council for the Arab States of the Gulf », en conformité avec les GMP. Ce certificat est valable pour toutes les lignes de production des formes générales et pénicillines.

Premier et seul laboratoire marocain à être homologué GCC pour une unité de production basée au Maroc avec des produits 100% fabriqués au Maroc.

Autorisation d'exporter vers : Arabie Saoudite, Émirats Arabes Unis, Qatar, Kuwait, Sultanat d'Oman et Bahreïn

❖ **TESTS PTS : *Système d'essais d'aptitude physico-chimiques et biologiques***

- Participation depuis 2009
- Tests analytiques inter-laboratoires organisés par l'EDQM à l'échelle internationale
- Démarche entièrement volontaire mesurant la fiabilité du laboratoire de contrôle qualité
- Processus de test à l'aveugle
- Fournissent une mesure externe des capacités de contrôle



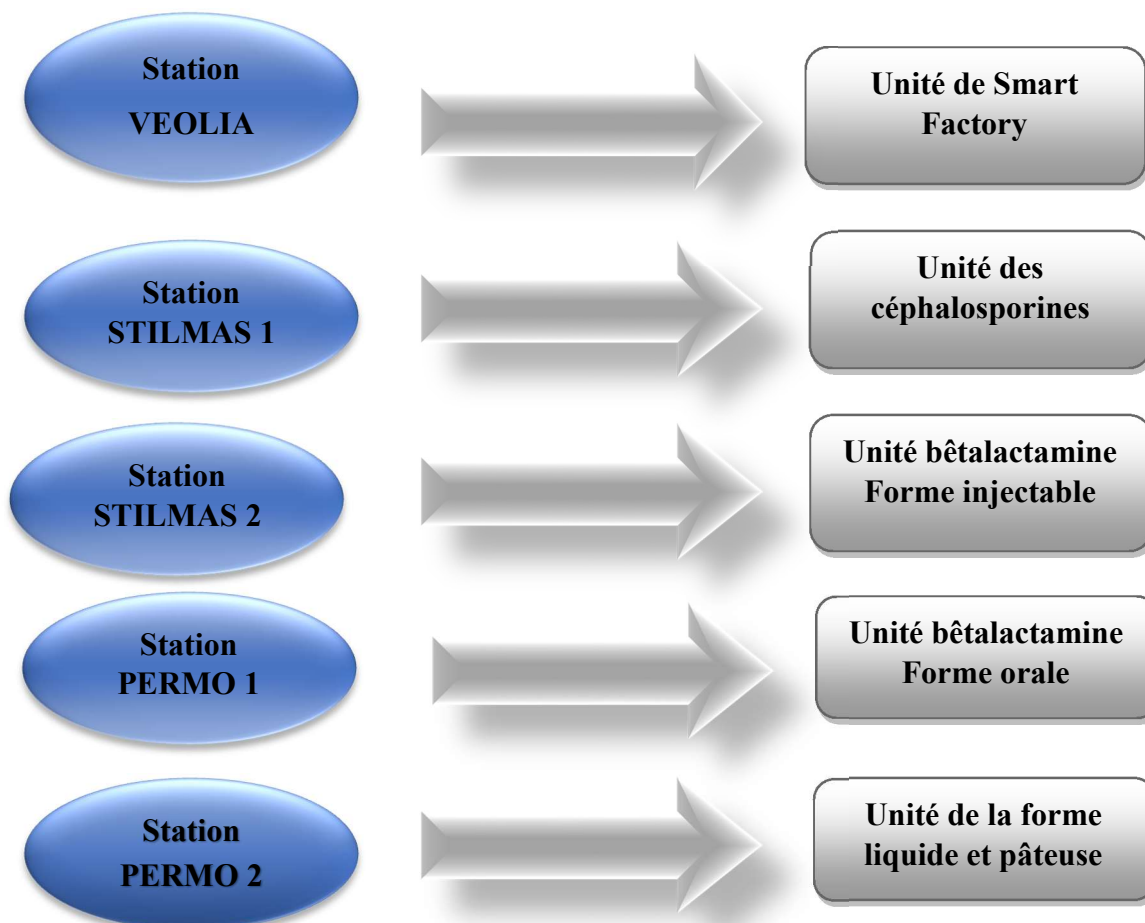
Figure 22 : Certifications internationales

II. Le Système de production et de distribution de l'eau purifiée et l'EPPI au niveau du laboratoire PHARMA 5

Conformément à la thématique de la présente thèse, nous avons consacré ce chapitre aux présentations du système de production et de distribution des eaux pharmaceutiques au niveau du laboratoire PHARMA5.

1. La présentation du système de production et de distribution de l'eau purifiée et de l'EPPI

Le laboratoire PHARMA5 dispose d'un système de production et de distribution d'eau pharmaceutique, qui se compose de quatre stations de purification d'eau, qui sont équipées de différentes technologies en fonction de la qualité de l'eau requise. Ces stations fournissent des unités de production selon le schéma suivante :



- Les stations de production de l'eau purifiée : **Station VEOLIA ; Stations PERMO (1 et 2)**
- Les stations de production de l'eau pour préparation injectable : **Stations STILMAS (1 et 2)**

Il est à préciser que la station de traitement d'eau STILMAS1 produit à la fois l'eau purifiée et l'eau pour préparation injectable par le même procédé de traitement d'eau.

Selon les exigences reprise dans les pharmacopées : la production des eaux à usage pharmaceutique doit être obligatoirement à partir d'une eau destinée à la consommation humaine.

1.1. L'eau potable et les procédés de prétraitement

L'eau potable, utilisée pour la production des eaux à usage pharmaceutique, provient des réseaux publics de distribution de l'eau de ville auprès de la société « LYDEC ». Cette eau est ensuite stockée dans une bache à eau alimentant les stations du traitement d'eau. Néanmoins,

cette eau nécessite un contrôle de la qualité (contrôle microbiologique et physico-chimique) qui permettra d'assurer que la qualité de l'eau entrante est conforme aux spécifications établies et de ce fait, n'engendre pas de difficulté sur l'efficacité du producteur de l'eau à usage pharmaceutique. En effet, ce stockage de l'eau de ville permet de garantir l'approvisionnement continu des stations en eau de ville dans les cas où il y a des problèmes au niveau de réseaux publics.

La bache à eau est équipée de plusieurs dispositifs permettant d'assurer la conformité de cette eau à savoir : un filtre à sable (dans le but de diminuer la charge en matière en suspension), un analyseur du chlore et un injecteur d'une solution de chlore en cas de besoin selon les limites prédéfinies (afin de maîtriser la qualité microbiologique de l'eau).

Le principe consiste à faire subir à l'eau brute successivement des étapes de prétraitement et de traitement avant son utilisation pour la production des eaux pharmaceutique.

➔ **Les procédés de prétraitement :**

Généralement, tout système de traitement de l'eau dans l'industrie comprend une première étape de prétraitement, nous citons les principaux procédés exploités dans le système de production d'eau à usage pharmaceutique au sein de PHARMA 5.

C'est la succession des opérations suivantes :

- Filtration sur un **filtre à sable** pour la rétention des matières en suspension.
- Une filtration sur des **cartouches à 10µm** permettant de piéger les matières en suspension.
- Adoucissement sur deux **adoucisseurs** en parallèle avec un fonctionnement en Duplex (Un en attente ou régénération et un en production) afin de diminuer la dureté de l'eau par l'élimination des ions alcalinoterreux (Ca^{2+} , Mg^{2+} ...).
- Une filtration sur **cartouche à charbon actif** adsorbe le chlore libre présent dans l'eau de ville.
- Une filtration sur **cartouches à 1µm** permettant de protéger l'osmoseur contre le colmatage.

Ces étapes de prétraitement sont suivies rigoureusement avec des systèmes de contrôle en continu en ligne (monitoring) à savoir :

- ◆ **Un analyseur du chlore libre** en ligne permettant de protéger les membranes d'osmose et l'électrodéionisateur.

- ◆ **Un analyseur de dureté** en ligne permettant de protéger les membranes d'osmose, et l'électrodéionisateur.
- ◆ **Les manomètres** : permettant de contrôler la pression et le débit
- ◆ **Une mesure de pH** permettant de mesurer le pH.

L'eau ainsi produite est stockée au niveau de la cuve intermédiaire de l'eau prétraitée.

La figure suivante illustre toutes les étapes de prétraitement :

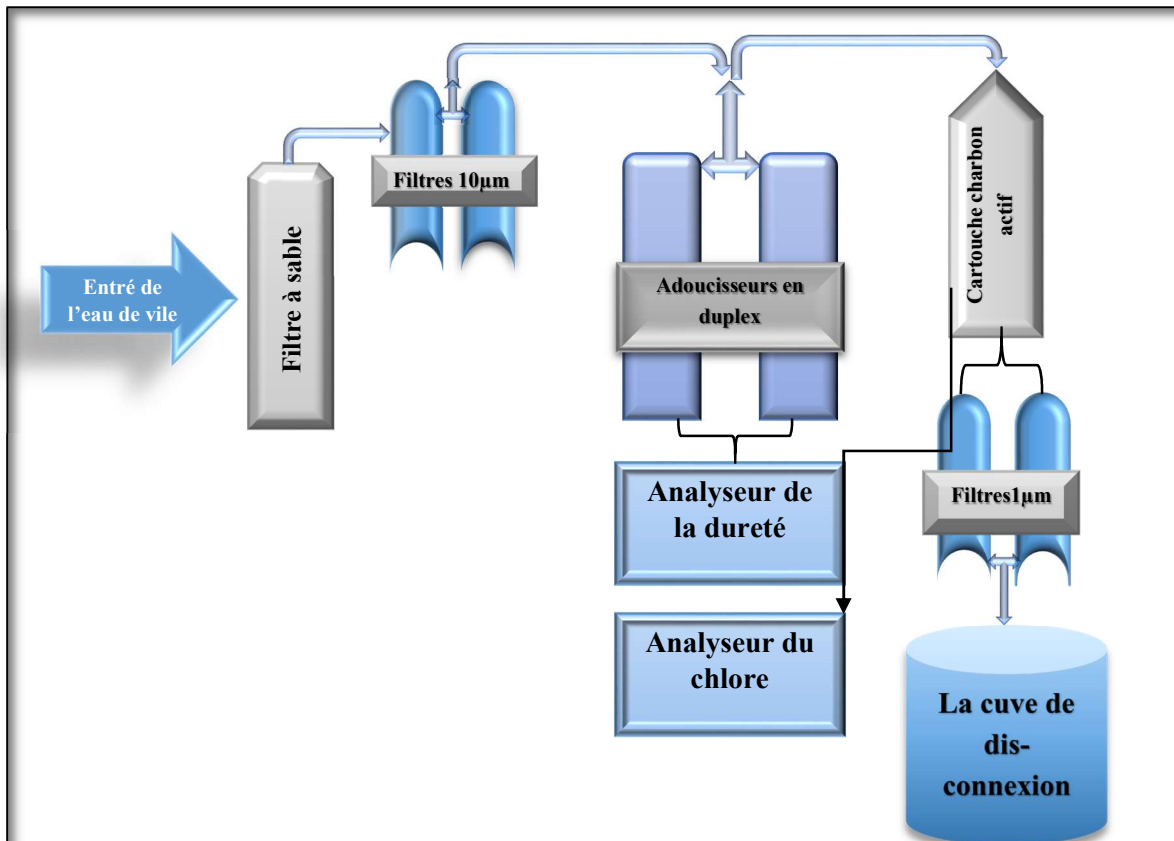


Figure 23 : Schéma illustratif des principales étapes du prétraitement

1.2. Choix technologique du laboratoire PHARMA 5

Plusieurs alternatives technologiques sont exploitées par le laboratoire PHARMA5 donnant accès aux nombreuses qualités d'eaux requises.

Nous décrivons ci-après les chaînages mises en œuvre au niveau de chaque installation de production d'eau pharmaceutique équipée de procédés modernes.

- **Station VEOLLIA** : la production de l'eau purifiée par cette installation faisant appel à un procédé hybride constitué d'un couplage de deux procédés membranaires, (**l'osmose inverse et l'électrodéionisation**).



Figure 24 : Image représentative d'un osmoseur couplé à un électrodéionisateur

- ↪ **L'osmose inverse** : par le moyen d'un simple osmoseur avec plusieurs étages.
- ↪ **L'électrodéionisation** : à l'aide d'électrodéionisateur pour éliminer les contaminants restant dans l'eau après traitement par l'osmose inverse (un module de déionisation de 24 cellules, permet de finaliser la déminéralisation de l'eau osmosée). Ce dernier est composé d'une anode et d'une cathode et il est alimenté par un champ électrique qui permet de piéger et de faire migrer les différents ions contenus dans l'eau osmosée.
- **Station PERMO** : cette installation comprend **la biosmose**, qui résulte de l'association en série deux systèmes d'osmose inverse, comme technique de production de l'eau purifiée. Le traitement de l'eau en double osmose inverse ou appelée communément la biosmose, afin de :
- ↪ Augmenter le degré d'épuration des contaminants et donc la qualité de l'eau purifiée
 - ↪ Limiter les risques liés à une défaillance d'un des osmoseurs.

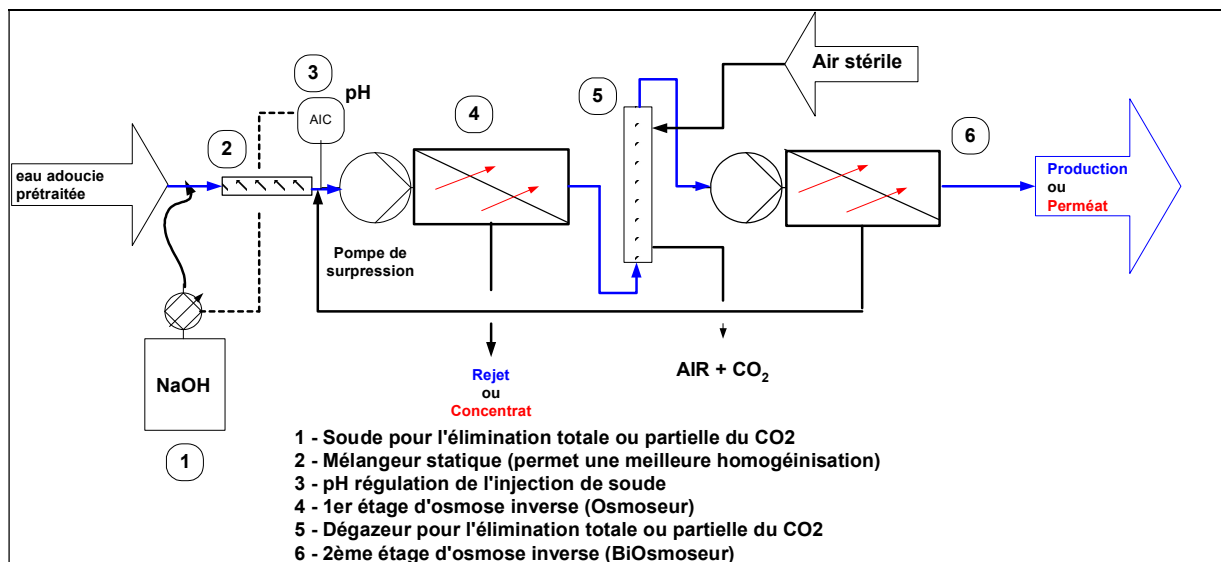


Figure 25 : Principe de bi osmoseur

➤ **Station STILMAS 1&2 :** ces deux stations ont recours à deux différents types de distillation à savoir :

↳ **La thermocompression (STILMAS 1) :**

L'eau osmosée entrante au niveau du thermo compresseur est à température ambiante, car à cette étape nous n'avons pas encore de source d'énergie. En mode marche du thermo-compresseur, la vapeur pure est donc produite et occupe la partie supérieure du thermo-compresseur. En fait, l'eau entre dans la colonne d'évaporation où elle est convertie en vapeur, l'eau tombe en couches minces sur les parois pour être vaporisée, tandis que l'excédent non encore vaporisé retombe au fond de colonne pour être recirculé. Un ventilateur aspire cette vapeur et la compresse pour en récupérer le condensat, qui deviendra soit de l'EPPI soit de l'EP selon la demande.

Comme nous avons déjà précisé cette installation sert à la production de l'eau purifiée et de l'eau pour préparation injectable et par conséquent, si on veut de l'EPPI la vanne pneumatique s'ouvre pour réduire considérablement la quantité d'eau osmosée qui sert de refroidisseur au niveau de l'échangeur et permettre d'avoir de l'EPPI à une température élevée. En fait, la seule différence entre l'EPPI et l'EP est seulement la température (EP<50°C et l'EEPI>81°C).



Figure 26 : Le Thermo compresseur

La distillation à multiples effets (STILMAS 2) : il permettra la production de L'EPPI (à partir de l'eau purifiée) par l'intermédiaire de deux distillateurs multi-effets cette technique a été retenue en raison de son rendement et de la qualité de l'EPPI délivrée.

1.3. Les cuves de stockages et boucles de distribution

L'installation spécifique à l'eau purifiée et l'eau pour préparations injectables réalisée sur le site de PHARMA5 comprend les équipements, les organes de contrôle et de mesures permettant de stocker et de distribuer l'EP et l'EPPI vers les points de puisage conformément aux BPF. Chacune des stations précitées équipées par des moyens de stockage et distribution de l'eau pharmaceutique aux points de consommation dans les différentes unités du site.

Au niveau de la station VEOLIA :

L'eau produite est acheminée dans une cuve de stockage de **5m³** avec un mode d'ozonation en continu, cette dernière est équipée d'un filtre évent 0.2 µm, d'un piège à CO₂.

La boucle de distribution assure l'acheminement de l'eau purifiée aux points d'utilisations réparties sur l'ensemble de l'unité de production. De plus, elle assure la circulation continue de l'EP stockée, tout en maintenant un débit constant et un régime d'écoulement turbulent en retour de boucle.

En outre, la boucle de distribution est munie d'un système de surveillance et maintien de la qualité de l'eau notamment : ozoneur de type électrolytique, des lampes UV, un débitmètre à ultra-son, deux thermomètres, une mesure de conductivité, une mesure d'ozone et de COT (Carbone Organique Total), un échangeur de refroidissement tubulaire. Ceci afin d'éviter le risque d'altération de qualité d'eau sur le plan microbiologique ou physico-chimique.

Au niveau de la station PERMO :

Les installations PERMO disposent des cuves de stockage de **7m³** avec un mode d'ozonation, ces cuves permettant l'alimentation de deux boucles de distribution aux points de puisage correspondants au niveau des unités de production dépendantes de cette station. Ces boucles sont menues d'un générateur d'ozone, des lampes d'UV afin de garantir une bonne qualité microbienne de l'eau au départ de la boucle.

Au niveau de la station STILMAS.

L'installation comprend une boucle d'EP avec une cuve de stockage de **2m³** et cinq points de puisage et une boucle d'EPPI avec une cuve également de **2m³** avec trois points de puisage, ainsi qu'un analyseur en ligne pour mesurer le COT (Carbone Organique Total).

- ↳ La désinfection des boucles de distribution ainsi que la cuve de stockage de l'EP se fait par sanitisation (Traitement thermique au minimum à 70°C de façon périodique).

2. L'étude du cas : Systèmes de production de l'eau purifiée

Afin de garantir la fiabilité des résultats de la démarche de gestion des risques qualité au niveau du système susmentionné, il faut définir un périmètre du projet faisant l'objet de l'analyse du risque tout en ciblant le système le plus vulnérable.

Dans cette perspective, dans notre étude, nous nous concentrerons uniquement sur les risques qui affectent le système de production et de distribution d'eau purifiée, compte tenu de l'historique des anomalies du ce système, de ses spécifications et des éventuels facteurs de vulnérabilité qui peuvent en faire le plus sujet aux risques.

Parmi ces spécifications, nous citons :

Production à froid : La température de l'eau est un indicateur important, facile à mesurer, pouvant avoir une incidence sur la qualité de l'eau. La distribution d'eau froide peut constituer un facteur favorisant la multiplication de la flore bactérienne ; ce qui impose plus de vigilance de la part des parties concernées (laboratoire de contrôle ; les techniciens de maintenance ...)

Procédés membranaires : l'efficacité de ces procédés en purification de l'eau à usage pharmaceutique a été prouvée dans l'historique, néanmoins la mise en service quotidien de ces techniques révèle une certaine fragilité qui nécessite une surveillance particulière (maintenance, contrôle microbiologique changement des membranes, désinfection ...) afin de garantir leur reproductibilité et efficacité au fil du temps.

A noté que les technologies exploitant ce type des procédés nécessitent plusieurs interventions périodiques ainsi que des plans de maintenance bien établies et documentés.

Les modes de désinfection : comme nous l'avons déjà précisé ces systèmes sont à froid, donc pour prévenir tout risque de contamination des systèmes de désinfection sont mis en place, cependant ces systèmes sont souvent soit des traitements chimiques qui sont des opérations longues nécessitant un arrêt de la production soit des modes d'ozonation qui doivent être maintenue en continue pour maintenir son efficacité.

↳ Tous ces éléments ainsi cités peuvent constituer des aléas, assimilés à des risques menaçant le bon fonctionnement du système de purification d'eau à usage pharmaceutique. Ces éléments vont être un point de départ pour déployer une démarche de la gestion des risques qualité au niveau de ces systèmes de production et distribution d'eau à usage pharmaceutique.

III. La méthodologie du travail

Avant de commencer à décrire la méthode de gestion du risque qualité utilisée, il fallait d'abord de se rappeler, que même si le plus souvent des solutions aux problématiques courantes sont trouvées de façons intuitives sans recourir à une méthodologie spécifique, la démonstration a fait ses preuves que le manque de méthodes est toujours une source d'éparpillement et de perte de temps. En revanche, l'adoption d'une approche structurée et d'une méthode bien précise reposant sur des outils bien décrits permet de résoudre tous les points de la problématique, d'exploiter au maximum les capacités de l'équipe et ainsi faciliter la résolution de problèmes et la recherche des solutions.

1. Le choix de la méthode du travail

La procédure générale de gestion des risques utilisée au sein du laboratoire PHARMA5 inspirée du guide ICH Q9 et les BPF, est devenue un standard d'expertise sous la supervision

et l'approbation de la pharmacienne responsable. À cet effet nous allons recourir à l'AMDEC comme outil de gestion du risque pour traiter notre problématique à savoir l'influence de chaque risque sur l'ensemble du système de production et distribution de l'eau purifiée permettant ainsi de classer facilement ces risques en fonction de leur criticité et de prioriser les actions à mettre en place.

Le laboratoire pharmaceutique PHARMA 5, adopte la méthode d'analyse du risque AMDEC (analyse des modes de défaillances de leurs effets et de leurs criticité), en vue de son efficacité pour prévenir les risques potentiels liés à un produit ou à un processus de production, prenant en compte les expériences et les compétences de chacun des membres du groupe impliqués dans le processus de production.

Le type d'AMDEC choisi a été l'AMDEC – Processus, comme relaté dans la partie théorique de notre travail, l'AMDEC-Processus s'applique à des processus, elle est utilisée pour analyser et évaluer la criticité de toutes les défaillances potentielles d'un produit engendré par un processus.

2. La planification d'AMDEC

La planification des études de gestion de risque au sein du laboratoire pharmaceutique Pharma5 est faite selon un plan annuel qui est élaboré, finalisé puis approuvé par le comité de gestion du risque qualité. Le classement de ces études est basé sur une analyse de criticité tenant compte de plusieurs paramètres à savoir : nombre de déviations, de réclamations internes et externes, des résultats d'audits et des données des inspections précédentes.

L'ensemble d'une grosse étude AMDEC se déroule en principe sur 2 à 3 mois maximum à partir de 5 à 7 réunions d'une demi-journée. Notre expérience nous a montré qu'il était impératif de limiter dans le temps et en nombre de réunions les études AMDEC. Une AMDEC trop longue lasse les participants et rend difficile l'organisation d'une prochaine AMDEC sur un autre sujet. Une AMDEC faite trop rapidement ne fait apparaître que les modes de défaillances évidents. Pour trouver le bon compromis, il est impératif de limiter le champ de l'étude.

En règle générale, nous préconisons de ne s'intéresser qu'aux parties nouvelles par rapport aux produits déjà maîtrisés dans l'entreprise. On peut éventuellement adjoindre à l'étude les parties qui traditionnellement posent des problèmes. Mais il faut prendre garde à ne

pas noyer l'AMDEC en redécouvrant « le fil à couper le beurre ». Une des grandes difficultés de l'animateur est la gestion du temps. Il est inutile de laisser le groupe discuter pendant dix minutes sur une note 5 ou 6 alors que visiblement le mode de défaillance étudié aura un NPR inférieur au seuil. L'animateur doit être capable d'accélérer sur les parties visiblement maîtrisées par l'entreprise et de se focaliser sur les points plus nouveaux et plus délicats.

3. Le déroulement de l'AMDEC

3.1. La constitution du groupe de travail

Toujours dans la mise en place, il nous paraît important de noter que l'AMDEC a une spécificité marquée, c'est une méthode de travail de groupe.

Une implication des personnes engagées est nécessairement primordiale dans le but de garantir l'atteinte de l'objectif tracé dans les délais prévus et avec l'efficacité et l'efficacité souhaitées.

Afin de réaliser cette démarche de gestion du risque une équipe AMDEC pluridisciplinaire a été créée, elle est constituée :

- ◆ Responsable du département Management Qualité.
- ◆ Coordinateur qualité
- ◆ Responsable des Utilités Pharmaceutiques
- ◆ Responsable de Qualification et Métrologie
- ◆ Responsable de laboratoire contrôle Qualité

Lors de cette démarche j'ai eu la chance d'intégrer cette équipe qui m'a confié la responsabilité de l'animation de toutes les étapes de ce processus.

3.2. L'étude fonctionnelle

En vue d'assurer la fiabilité des résultats, la réalisation d'une AMDEC doit avant tout s'inscrire dans une démarche d'analyse du système. En effet, celle-ci aura permis d'identifier les fonctions, les contraintes d'utilisation et d'environnement, les paramètres critiques à mettre sous contrôle ainsi que le périmètre sur lequel l'AMDEC doit être réalisée sera identifiée. Le découpage du procédé en étapes fonctionnelles facilite la vision globale de celui-ci et sa communication ; il permet également la formation des utilisateurs en incorporant des informations clés dans un diagramme illustrant les principales étapes fonctionnelles ce qui nous

a permis la représentation de processus de production et distribution de l'eau à usage pharmaceutique de façon simple et claire.

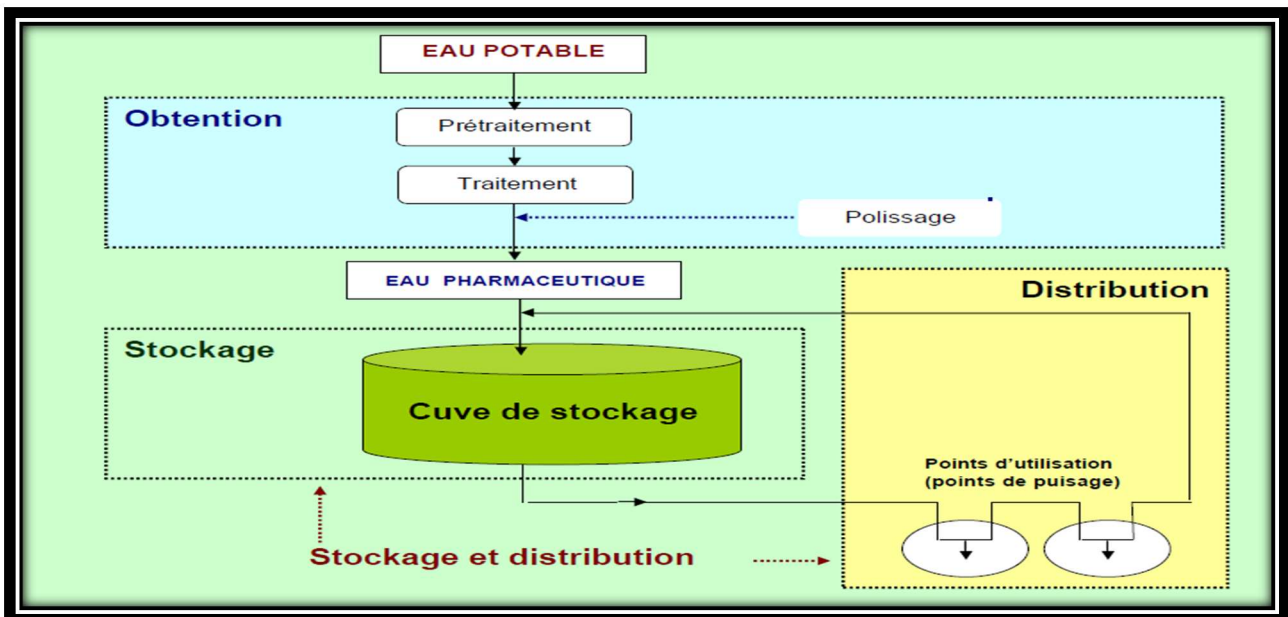


Figure 28 : Organisation générale de système de production et distribution de l'eau purifiée

Sur le plan pratique pour atteindre notre objectif, nous avons tout d'abord commencé par une période de formation pour assimiler le processus et collecter des données nécessaires pour bien comprendre le fonctionnement ainsi que les différents éléments du système et une analyse de ces informations.

Les tâches qui m'ont été confiées durant cette période :

- ✓ Une lecture analytique des procédures spécifiques décrivant le fonctionnement des différentes stations, permettant d'avoir une idée sur l'ensemble du système de traitement d'eau.
- ✓ Assister aux différentes activités accomplies par les techniciens chargés des stations de traitement d'eau : les contrôles périodiques (journalier ; hebdomadaire ; bimestriel), la maintenance (changement des cartouches et filtres, changement des consommables ...), la désinfection et le nettoyage. Ce qui m'a permis de se familiariser avec les terminologies techniques relatives aux systèmes de traitement d'eau et ainsi connaître les différents éléments des installations et leurs rôles.

- ✓ Un séjour au niveau du laboratoire de contrôle microbiologique et physicochimique afin de patrouiller l'ensemble des étapes des procédés spécifiques de contrôle de l'eau purifiée en vrac notamment les prélèvements et les analyses microbiologiques et physicochimiques d'eau purifiée, qui obéissent à des instructions de travail prédéfinies.

Ces différentes tâches constituant le corps de notre analyse fonctionnelle, ont été jalonnées les unes par rapport aux autres afin d'assimiler le processus de traitement et distribution d'eau purifiée et de collecter l'ensemble des informations s'y référant tout en les adaptant avec la démarche de la gestion du risque qualité via la méthode AMDEC.

3.3. L'analyse de défaillance :

À l'issue de l'étude fonctionnelle, qui nous a permis de dissocier l'activité en étapes élémentaires de processus, nous avons entrepris d'identifier de manière systématique les modes de défaillances potentielles pouvant survenir à chaque étape de processus. À cet effet, nous nous sommes appuyés essentiellement sur des outils de qualité à savoir les brainstormings et les approches 5 M (Méthode, Milieu, Matière, Matériel, Main d'œuvre),

- Brainstormings ont été réalisés plusieurs fois afin de déceler toutes anomalies potentielles de la part de toute personne dont la fonction fait part du système de production et distribution d'eau purifiée.
- L'outil de réflexion 5M, consiste à classer les modes de défaillances répertoriés en fonction de leur imputabilité aux 5M, à savoir : Main d'œuvre, Matériel, Méthode, Milieu et Matière. L'analyse de ces 5M conduit à prendre en compte la relation cause effet au sein d'un processus. Une fois une hypothèse décelée au sein d'une étape, l'analyse successive de ces 5M permet de mettre en évidence et de visualiser rapidement les points critiques du processus.

Puis, l'équipe s'appuie sur différentes sources afin d'optimiser le résultat de cette analyse à savoir :

- ◆ Le retour d'expérience, historique des écarts de fonctionnement et les non-conformités relatives au système de production et distribution d'eau purifiée,
- ◆ Le support documentaire : documentations techniques, rapports de qualification, procédures opérationnelles, instructions de travail, cahier de route de l'installation, bulletins d'analyses

microbiologiques et physicochimiques, fiches de relevé journalier des paramètres, rapports d'analyses des tendances des résultats de contrôle...)

Cette étape nous a permis de cartographier l'ensemble des risques potentiels qui pourraient menacer la qualité de l'eau purifiée produite, suite à une mauvaise surveillance, ou suite à une mise en œuvre erronée des instructions de travail ou suite à des circonstances techniques liées à la conception de l'équipement, dans les différentes étapes de processus mis en jeu. Ces différents risques identifiés et analysés ont été par la suite répertoriés dans le tableau d'AMEDC (tableau 13).

3.4. L'élaboration des grilles de cotation

Après avoir dressé les modes de défaillances menaçant le processus étudié, nous sommes passés à leur appréciation afin de les prioriser pour mettre en place des actions spécifiques.

À cette fin, nous avons estimé la criticité de chaque défaillance identifiée en se basant sur les critères suivants :

- La sévérité de l'effet /conséquences sur la qualité du produit ou « **Gravité** » G
- La fréquence d'apparition du mode de défaillance ou son « **Occurrence** » O
- La probabilité de non-détection ou « **Défectabilité** » D

Afin de rationaliser l'évaluation, des grilles de cotation de chaque critère ont été élaborées par une réflexion conjointe du groupe de travail pour pouvoir mieux estimer la criticité de la défaillance repérée.

Les grilles de cotation utilisées dans notre étude du système d'eau purifiée sont :

Tableau 9 : Grille de cotation de la Gravité : quelle est la gravité relative des effets ?

<i>Valeur</i>	<i>Description</i>	<i>Critères</i>
25	Catastrophique	Effets avec risque sérieux sur la conformité de l'eau utilisée en production /ou peuvent initier un rappel de lot / produit stratégique en rupture de stock pas d'alternatives. Effet avec impact sur la qualité / efficacité du produit ou la conformité réglementaire.
16	Critique	Effets qui peuvent causer une non-conformité de l'eau utilisée en processus Possible impact sur le produit /enregistrement d'un produit
9	Majeur	Effets ne causent pas de risque sérieux sur la qualité d'eau à usage pharmaceutique, défaut causant l'arrêt de station Conséquences qui montrent un non maîtrise des processus et qui peuvent avoir impact sur d'autres produits.
4	Mineur	Effets ne causent pas de risques sur la santé, pas d'impact sur la qualité du produit. Conséquences qui affectent les opérations quotidiennes.

Tableau 10 : Grille cotation de la Fréquence : Quelle est la probabilité relative d'apparition des causes

Probabilité		Proposition de fréquence	
9	Fréquent	Est apparu plusieurs fois dans l'expérience ou le contrôle final est requis.	1 fois par Semaine ou plus
7	Modéré	Est apparu quelque fois dans le contrôle. Un système monitoring est requis pour éviter le défaut	1 fois par mois
5	Occasionnel	Est apparu quelques fois dans le contrôle mais si les étapes sont suivies et contrôlées le potentiel d'apparition du défaut est minime.	1 fois par an
3	Rare	Est apparu une à deux fois dans l'expérience mais jamais lors du contrôle final.	1 fois tous les 10 ans
1	Improbable	Le défaut n'est jamais encore apparu selon l'expérience mais c'est théoriquement possible	>10 ans

Tableau 11 : Grille cotation de la Détection : Quelle est l'efficacité relative des contrôles ?

5	Non détecté	Pas de possibilité de détecter le défaut pas de contrôle visuel, technique, manuel
4	Juste détectable	Le défaut peut être détecté lors des audits (absence de système de détection mais la détection est possible lors des audits, contrôle, spots et auto inspection)
2	Bonne détectabilité	Le défaut est détecté par un seul système de détection manuel validé (mesure directe du défaut, système monitoring) Une procédure est en place permettant de détecter le défaut par ex monitoring)
1	Haute degré de détectabilité	Le défaut est immédiatement identifié par un ou plusieurs systèmes de détection indépendants et 100% fiable (détection par un système automatique validé qui mesure le défaut ; et deux ou plusieurs systèmes de détection manuels validés)

3.5. L'évaluation de la criticité des défaillances

Une fois que l'équipe de gestion des risques qualité a utilisé les grilles de cotation préétablies pour attribuer des paramètres de chaque risque, la seconde étape consiste à quantifier ces risques en calculant l'indice de priorité du risque IPR, encore appelé indice de criticité C de la défaillance considérée par cette formule :

$$\text{Criticité (IPR)} = \text{Gravité (G)} \times \text{Occurrence (O)} \times \text{Détectabilité (D)}$$

En outre, l'indice de criticité est donc le produit des scores obtenus pour l'occurrence, la détection et la sévérité d'une défaillance considérée. Il répond à la question : quelle est la priorité des points listés ?

3.6. La hiérarchisation des risques

Après avoir identifié la criticité de chaque mode de défaillance. Il convient de les hiérarchiser afin de déterminer les priorités de maîtrise au sein de processus de production et de distribution d'eau purifiée.

En fonction des scores de criticité obtenus, nous nous sommes servis de l'échelle de priorité des risques définis en interne comme suit :

Tableau 12 ; Échelle de priorité des risques selon leurs criticités

Cotation	Type de risque	Action
≥140	Critique	Immédiat
100-139	Majeur	À planifier en priorité
<100	Mineur	À planifier non prioritaire

Par ailleurs, la fixation de limites d'acceptabilité permet de mieux déterminer et prioriser les stratégies de traitement des risques. Un seuil d'acceptation du risque, appelé aussi un indice de criticité tolérée (IPRt), est défini en interne comme étant inférieur ou égal 140.

3.7. Le traitement des défaillances

Suite à l'évaluation et l'hierarchisation des risques menaçant la qualité de l'eau purifiée produite par les stations d'eau au niveau du laboratoire PHARMA 5, des mesures correctives et préventives ont été définies afin de réduire l'indice de criticité de ces risques à un niveau acceptable.

La réduction de criticité par des actions visent à :

- ↳ La réduction de la probabilité d'occurrence ;
- ↳ Augmentation des moyens de détection ;
- ↳ La réduction de la gravité de la défaillance.

Sur la base des recommandations des principes de gestion des risques qualité, les mesures correctives et préventives ont été proposées en fonction du niveau de risque estimé. Les suggestions sont ensuite soumises à l'approbation du responsable qualité du site.

De plus, les résultats du processus ci-dessous seront présentés et intégrés sous forme de tableaux et de graphiques pour simplifier son analyse et son interprétation.

A decorative border with a repeating floral and leaf pattern in shades of green and blue, framing the central text.

Résultats

Le déroulement de ce processus par les équipiers projet (ou le « Risk manager ») permet de renseigner une fiche risque qui décrit, pour chaque risque, les caractéristiques qui lui sont propres (identité, probabilité de survenue, gravité des impacts, etc.)

I. Le résultat d'appréciation du risque : les tableaux d'AMDEC

La formulation des données de l'analyse des modes de défaillance ; leurs effets et leur criticité été rubriqués dans un tableau inextricable en matière d'information, afin de faciliter la lecture (voir tableau13).

Tableau 13 : Résultats de l'AMDEC-processus

Appréciation du risque lié à la Qualité					
Identification				Analyse du risque	
Étape de processus Ou activité	Équipements Et Matériels	N° Risque	Risques ou modes de défaillance	Cause	Effet
L'Entré et stockage de l'eau de vile Et sa distribution	La Bâche à eau Filtre à sable et système de chloration L'analyseur de chlore	1	➤ L'altération de qualité d'eau potable au cours du stockage	<ul style="list-style-type: none"> - Contamination durant le stockage. - Les variations saisonnières de l'eau potable. - Le non-respect de la fréquence de nettoyage de la bâche. - Consommation faible de l'eau de ville. - Colmatage de filtre à sable - Système de chloration défectueux. 	<ul style="list-style-type: none"> - Colmatages des systèmes de filtration en prétraitement - Épuisages rapides des cartouches. - L'arrêt de traitement - Charge élevée en microorganisme, (d'où la formation des biofilms) - Colmatage des filtres. - Un effet corrosif sur l'acier inoxydable (chlore)
			<p style="text-align: center;">La teneur en chlore hors normes</p> <p style="text-align: center;">>0.2 mg/l</p> <hr/> <p style="text-align: center;"><0.17 mg/l</p>		

Étape de processus	Matériels	N R	Risques ou modes de défaillance	Cause	Effet	Détection Contrôles en place	⊕	⊖	⊙	IPR
<i>Les étapes de Prétraitement</i>	Filtre à sable	2	➤ Saturation de filtre	<ul style="list-style-type: none"> - Sable de mauvaise qualité - Grande consommation de l'eau purifiée - Non-vérification hebdomadaire du lavage contre-courant - Non-respect de la fréquence de changement de filtre 	<ul style="list-style-type: none"> - Filtration inefficace - Favorisation de colmatage des filtres en aval (10 µm) 	<ul style="list-style-type: none"> - Relevé journalier de la pression - Fréquence de changement de filtre à sable 	9	3	1	27
	Filtre cartouche à 10µm	3	➤ Risque de colmatage de filtre	<ul style="list-style-type: none"> - Forte charge en matière en suspension et contaminants - Non-respect de fréquence de changement de filtre. 	<ul style="list-style-type: none"> - Filtration inefficace - Impacter les systèmes en aval - Diminution de débit 	<ul style="list-style-type: none"> - Relevé journalier de la pression - Fréquence de changement 	9	3	2	54
	Les adoucisseurs	4	➤ Régénération n'est pas effectuée ou n'est pas efficace	<ul style="list-style-type: none"> - Problème au niveau de programme automatique de régénération de résine. - Changement n'est pas effectué. - L'approvisionnement en sel n'est pas suffisant. 	<ul style="list-style-type: none"> - Passage de l'eau dure (dureté hors norme > 1°F) - Précipitation des carbonates au niveau des canalisations - L'altération de système de traitement en aval à savoir les systèmes membranaires. - Perd d'efficacité 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoring : Analyseur de la dureté - Relevés journalier de la pression - Contrôle visuel de bac à sel 	9	3	1	27

<i>Étape de processus</i>	Matériels	N R	Risques ou modes de défaillance	Cause	Effet	Détection Contrôles en place	(G)	(O)	(D)	IPR
<i>Les étapes de Prétraitement</i>	Cartouche de charbon actif	5	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Saturation de cartouche ➤ Décoloration insuffisante ➤ Risque de relargage de fines particules de charbon 	<ul style="list-style-type: none"> - Le non-respect de fréquence de changement de cartouches - Cartouche de charbon actif de qualité insuffisante 	<ul style="list-style-type: none"> - L'altération de système de traitement en aval à savoir les systèmes membranaires par le chlore. - Colmatage des filtres 1μ en aval de cartouche par les particules 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoring : - Analyseur du chlore libre - Les manomètres - Fréquence de changement de cartouche 	9	3	2	54
	La pompe de la soude	6	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dysfonctionnement de la pompe 	<ul style="list-style-type: none"> - Manque de maintenance préventive 	<ul style="list-style-type: none"> - Non maîtrise de pH de l'eau - Déviation de la valeur du COT 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoring : - pH mètre - Analyseur du COT - Alarme entraînant l'arrêt de station 	9	3	1	27
	Filtre de cartouches à 1μm	7	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Colmatage du filtre ➤ Défaillance d'intégrité du filtre 	<ul style="list-style-type: none"> - Saturation des cartouches - Le non-respect de fréquence de changement - Mauvais nettoyage périodique 	<ul style="list-style-type: none"> - Formation de biofilm - Colmatage de système membranaire en aval 	<ul style="list-style-type: none"> - Lecture de la pression - Fréquence de changement de filtre 	16	5	4	320

Étape de processus	Matériels	N° R	Risques ou modes de défaillance	Cause	Effet	Détection Contrôles en place	(G)	(O)	(D)	IPR
<i>Stockage tampon et Retour mini boucle</i>	La cuve tampon	8	➤ Formation de biofilm au niveau de la cuve	<ul style="list-style-type: none"> - Les traitements en amont insuffisants - L'absence de désinfection en amont de la cuve tampon - La désinfection par lampe ultraviolette insuffisante - Non-respect de la fréquence changement de la lampe UV 	<ul style="list-style-type: none"> - Devenir une source de contamination non maîtrisée. - Contamination ou colmatage du système membranaire en aval par le biofilm 	- Fréquence de nettoyage de la cuve tampon	16	5	4	320

Étape de processus	Matériels	N ° R	Risques ou modes de défaillance	Cause	Effet	Détection Contrôles en place	(G)	(O)	(D)	IPR
<i>Systeme de traitement</i>	L'osmoseur : Osmose inverse	9	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Encrassement organique ➤ Contamination bactérienne 	<ul style="list-style-type: none"> - Défaillance du prétraitement (activité microbienne importante dans le circuit en amont) - Fonctionnement intermittent du système - Non-respect du programme du nettoyage 	Effet commun : Augmentation de la conductivité Diminution de taux de conversion. Baisse du débit perméat Accroissement du passage des sels (Baisse qualité eau produite) Augmentation de fréquence de changement des membranes	Relevé journalier ; La pression Conductivité Débit Température Au niveau de laboratoire de contrôle : Contrôle périodique des paramètres physico-chimiques et microbiologiques	16	5	2	160
			<ul style="list-style-type: none"> ➤ Encrassement minéral 	<ul style="list-style-type: none"> - Alcalinité trop importante - Défaillance du prétraitement (adoucisseur, pompes doseuses) - Mauvais réglages des débits 						
			<ul style="list-style-type: none"> ➤ Attaque chimique des membranes 	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction incomplète des oxydants ex chlore - pH ou températures extrêmes - Fréquence de nettoyage trop élevée 						
			<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fuite au niveau des membranes 	<ul style="list-style-type: none"> - Non-respect des instructions de maintenance - Défaillance des joints des modules d'entrée et de sortie de l'eau 						

Étape de processus	Matériels	N° R	Risques ou modes de défaillance	Cause	Effet	Détection Contrôles en place	(G)	(O)	(D)	IPR
<i>Systeme de traitement</i>	L'électrodeionisateur	10	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Colmatage des membranes ➤ Formation de biofilm 	<ul style="list-style-type: none"> - Mauvaise qualité de l'eau osmosée - Désinfection et Nettoyage insuffisantes 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de conductivité - Altération de qualité d'eau produite 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitoring de la Conductivité - Relevé journalier : <ul style="list-style-type: none"> · La pression · Débit - Au niveau de laboratoire de contrôle : <ul style="list-style-type: none"> · Contrôle périodique des paramètres Physico-chimiques et microbiologiques 	25	3	2	150

Étape de processus	Matériels	N° R	Risques ou modes de défaillance	Cause	Effet	Détection Contrôles en place	(G)	(O)	(D)	IPR
<i>Stockage et distribution</i>	Cuve du Stockage	11	➤ Contamination de la cuve	<ul style="list-style-type: none"> - Dysfonctionnement des systèmes de désinfection (lampe UV ; l'ozonneur) - La contamination par le retour de la boucle 	<ul style="list-style-type: none"> - Altération de la qualité d'eau : · Contamination de la boucle · Contamination d'eau utilisée en production 	Monitoring : <ul style="list-style-type: none"> ○ Conductivité ○ Température ○ COT Relevé journalier : <ul style="list-style-type: none"> ○ Pression ; ○ Débit ; <i>Au niveau de laboratoire de contrôle :</i> Contrôle Physico-chimique et microbiologique au point de départ et du retour de la boucle	9	5	4	180
	Filtres Événements	12	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Perte d'intégrité ➤ Contamination au cours de changement de filtration 	<ul style="list-style-type: none"> - Changement de filtre n'est pas effectué - La fréquence de changement n'est pas respectée 	<ul style="list-style-type: none"> - Filtration inefficace d'aire - Contamination de risque 	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle d'intégrité visuel • Contrôle microbiologique 	9	5	4	180

<i>Stockage et distribution</i>	L'ozoneur	13	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dysfonctionnement du générateur d'ozone 	<ul style="list-style-type: none"> - Coupures électriques répétées - Non-respect de la fréquence de changement des membranes de générateur d'ozone O3 	<ul style="list-style-type: none"> - Défaillance de la désinfection de la cuve et de la boucle par l'ozone O3 	<ul style="list-style-type: none"> - Les alarmes voyantes - Protection à l'aide des onduleurs 	9	5	4	180
	La lampe Ultraviolet	14	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dysfonctionnement au niveau de la lampe UV 	<ul style="list-style-type: none"> - La maintenance de la lampe n'est pas respectée - Dépassement de la durée de vie de la lampe - L'instabilité ou coupure électrique 	<ul style="list-style-type: none"> - Inefficacité de la désinfection (contamination non maîtrisée) 	<ul style="list-style-type: none"> - Protection à l'aide des onduleurs. - Fréquence de changement des lampes UV 	9	5	4	180
	Les points de puisages	15	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Contamination au cours de l'utilisation ➤ Utilisation de l'eau au cours d'intervention (désinfection changement des membranes et cartouche) 	<ul style="list-style-type: none"> - Manque de sensibilisation du personnel sur les bonnes pratiques d'utilisations des points de puisages - Environnement favorisant la multiplication bactérienne - Non-respect de l'instruction de désinfection des points de puisage par l'alcool isopropylique 	<ul style="list-style-type: none"> - Contamination microbiologique de la boucle - La non-conformité de l'eau pharmaceutique 	<ul style="list-style-type: none"> - Contrôle physico-chimique et microbiologique au niveau des points de puisage - Contrôle visuel de la propreté des points de puisage 	16	7	4	448

II. La hiérarchisation des risques

Les résultats récoltés à partir du tableau d'analyse des risques par l'AMDEC-processus sont reproduit sous forme d'un histogramme pour faciliter leur interprétation, comme le montre la figure suivante :

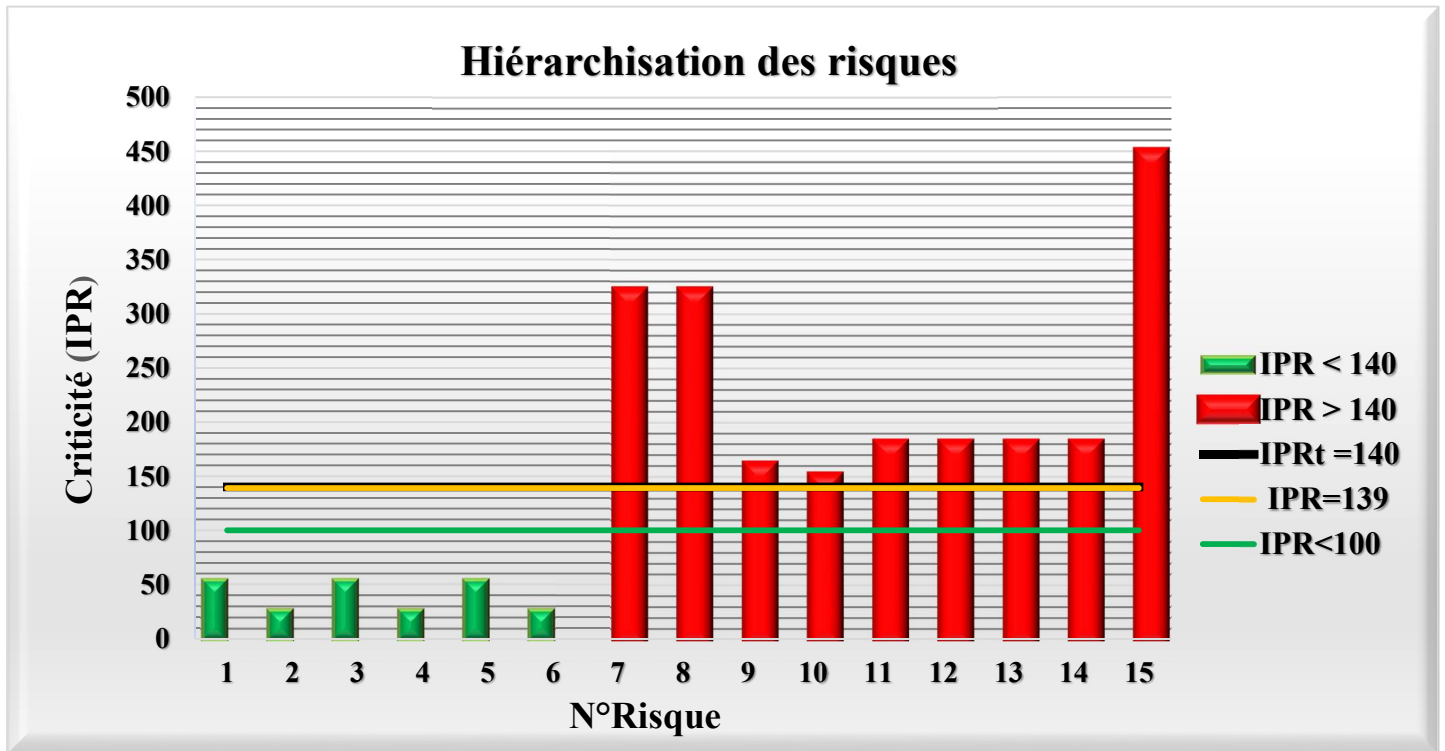


Figure 29 : Histogramme d'hiérarchisation des risques en fonction de l'IPR

III. L'application des 5M sur le processus de production et de distribution de l'eau purifiée

L'analyse des risques à l'aide de la méthode 5M conduit à prendre en compte la relation cause effet au sein d'un processus. Une fois, une défaillance est décelée, l'analyse successive de ces 5M permet de mettre en évidence et de visualiser rapidement les points critiques du processus. La méthode consiste à classer et grouper les causes en cinq catégories élémentaires qui désignent les causes fondamentales responsables des risques qualité, à savoir :

- **Main-d'œuvre** : tout ce qui est lié au personnel directement impliqué dans le processus pour lequel des défaillances ont été constatées, de sa qualification et/ ou habilitation.
- **Matière** : dans cette rubrique on regroupe toutes les causes possibles dues à la qualité des produits entrant dans le processus de production de l'EP.
- **Matériel** : toute cause possible due aux machines, équipements et moyens matériels utilisés.
- **Méthodes** : toute cause possible due aux procédures, instructions, modes opératoires ou manière de faire pour réaliser les opérations.
- **Milieu** : tout ce qui est lié à l'environnement physique dans lequel ont lieu les opérations.

Dans le tableau qui suit, un aperçu des différentes causes de défaillances sur le système de production et distribution d'eau purifiée sont répertoriées afin de faciliter la lecture (voir tableau 14). La construction d'un diagramme causes-effet (diagramme d'Ishikawa), présenté dans la figure 30, permet de faciliter l'identification des principaux facteurs des éventuelles causes des risques menaçant le système de production et distribution d'eau purifiée. Pour la mise en place de cet arbre causes-effet, l'équipe d'analyse se rend au préalable sur le terrain afin de recenser toutes les informations nécessaires pour évaluer le danger. Loin d'être exhaustif, cette représentation issue d'un *brainstorming*, nous a permis d'exposer néanmoins les principales causes à considérer dans cette analyse des risques.

Diagramme d'Ishikawa : A partir de l'événement observé (tête de poisson), on répond à la question : « quelles peuvent en être les causes ? ». Chaque réponse est ajoutée au diagramme

selon le domaine concerné (arêtes de poisson). Pour chaque domaine, on identifie les sous domaines correspondant au niveau de détail :

- ❖ Ligne centrale : effet
- ❖ Arêtes : causes principales
- ❖ Extensions : détails sur la cause.

Tableau 14 : Application des 5M sur les risques qualité affectant le système de production et distribution d'eau purifiée

Étape	N° R	Les risques	Les causes	Main-d'œuvre	Matériel	Matière	Milieu	Méthode
La Bâche à eau	1	➤ L'altération de la qualité d'eau potable au cours du stockage	Contamination durant le stockage		++		++	
			Consommation faible de l'eau ville					++
			Les variations saisonnières de l'eau potable			++		
			Le non-respect de la fréquence de nettoyage de la bâche à eau	++				
		➤ La teneur en chlore hors normes	Système de chloration défectueux		++			
			Colmatage de filtre à sable		++			
Filtre à sable	2	➤ Saturation du filtre	Sable de mauvaise qualité		++			
			Grande consommation de l'eau purifiée					++
			Non-respect de la fréquence du changement et de vérification hebdomadaire du lavage contre-courant du filtre à sable	++				
Filtre Cartouche à 10µm	3	➤ Colmatage de filtre	Forte charge en matière en suspension et contaminants			++		
			Non-respect de la fréquence de changement	++				

Étape	N° R	Les risques	Les causes	Main- d'œuvre	Matériel	Matière	Milieu	Méthode
Les adoucisseurs	4	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Régénération n'est pas effectuée ou n'est pas efficace 	Problème au niveau du programme automatique de régénération de la résine.		++			
			Changement n'est pas effectué	++				
			Approvisionnement en sel n'est pas suffisant	++	++			
Cartouche de charbon actif	5	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Saturation de cartouche ➤ Décoloration insuffisante ➤ Risque de relargage de fines particules de charbon 	Le non-respect de la fréquence de changement des cartouches	++				
			Cartouche de charbon actif de qualité insuffisante		++			
La pompe de soude	6	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dysfonctionnement de la pompe 	Manque de maintenance préventive	++				
Filtre de Cartouche s	7	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Colmatage ➤ Défaillance d'intégrité 	Saturation des cartouches		++			
			Le non-respect de la fréquence de changement	++				
			Mauvais nettoyage périodique	++		++	++	

Étape	N° R	Les risques	Les causes	Main- d'œuvre	Matériel	Matière	Milieu	Méthode
La cuve tampon	8	➤ Formation de biofilm au niveau de la cuve	▪ Le traitement en amont insuffisant		++			++
			▪ L'absence de désinfection en amont de la cuve de dis connexion			++		++
			▪ La désinfection par lampe ultraviolet insuffisante		++			
			▪ Non-respect de la fréquence de changement de la lampe	++				
L'osmoseur : Osmose inverse	9	➤ Encrassement organique ➤ Contamination bactérienne	▪ Défaillance du prétraitement (activité microbienne importante dans le circuit en amont)		++	++		++
			▪ Fonctionnement intermittent du système		++			
			▪ Non-respect du programme de nettoyage	++				
		➤ Encrassement minéral	▪ Alcalinité trop importante			++		
			▪ Défaillance du prétraitement (adoucisseur, pompes doseuses)		++			
			▪ Mauvais réglage des débits (paramètres ne sont pas bien fixés)	++				
		➤ Attaque chimique des membranes	▪ Réduction incomplète des oxydants (ex : chlore)		++			++
			▪ pH ou température extrêmes		++	++		
			▪ Fréquence de nettoyage trop élevée					++
		➤ Fuite au niveau des membranes	▪ Non-respect des instructions de maintenance	++				
▪ Sortie des joints de leur place suite des fortes pressions	++					++		

Étape	N° R	Les risques	Les causes	Main- d'œuvre	Matériel	Matière	Milieu	Méthode
Electrodéi onisateur	10	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Colmatage des membranes ➤ Formation de biofilm 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mauvaise qualité de l'eau osmosée ▪ 			++		
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Désinfection et nettoyage insuffisant 	++				++
Cuve du Stockag	11	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Contamination de la cuve ➤ Altération de qualité d'eau 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dysfonctionnement des systèmes de désinfection (les lampes UV ; l'ozoneur) 		++			
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Contamination par le retour de la boucle 	++				++
Filtres Évents	12	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Perte d'intégrité ➤ Contamination au cours du changement du filtre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Changement de filtre n'est pas effectué ▪ Fréquence de de changement n'est pas respectée 	++				
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absence d'une instruction de changement des filtres évent 					++
L'ozoneur	13	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dysfonctionnement du générateur d'ozone 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coupures électriques répétées 		++			
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non-respect de la fréquence de changement des membranes de générateur d'ozone O3 	++				

Étape	N° R	Les risques	Les causes	Main- d'œuvre	Matériel	Matière	Milieu	Méthode
La lampe Ultraviolet	14	➤ Dysfonctionnement au niveau des lampes UV	▪ La maintenance des lampes n'est pas respectée	++				
			▪ Dépassement de la durée de vie de la lampe		++			
			▪ L'instabilité ou coupure électrique		++			
Les points de puisages	15	➤ Contamination au cours de l'utilisation ➤ Utilisation de l'eau au cours d'intervention (désinfection changement des membranes et cartouche)	▪ Manque de sensibilisation du personnel sur les bonnes pratiques d'utilisation des points de puisages	++				
			▪ Environnement favorisant la multiplication bactérienne				++	
			▪ Non-respect de l'instruction de désinfection des points de puisage par l'alcool isopropylique	++				



Figure 30 : Diagramme d'Ishikawa sur les risques qualité affectant le système de production et distribution d'eau purifiée

IV. Le résultat du traitement des défaillances

À l'issue de l'analyse du risque sur le système de production et de distribution de l'eau purifiée via la méthode AMDEC, un plan d'action comprenant des mesures préventives qui ont pour objectif de diminuer fortement la cotation de la criticité et d'améliorer de façon continue le système de management de la qualité mis en place. Cependant, vue du nombre des risques misent en évidence, le plan d'action élaboré cible les risques prioritaires.

En conséquence, après avoir évalué la criticité ; pour le risque de IPR > 140, des mesures doivent être prises immédiatement. À contrario, il est facultatif d'aller chercher à réduire un risque dont l'évaluation indique un niveau de risque mineur.

Dans cette optique, nous décrivons le plan d'action proposé pour mettre en place les actions préventives convenables illustrées dans le tableau suivant :

Tableau15 : Définition d'un plan d'action d'amélioration de la qualité

N° R	Équipement ou matériel	Description du risque	IPR	Action exigée à mettre en place immédiatement
7	Filtre de cartouches à 1µm	<ul style="list-style-type: none"> - Colmatage - Défaillance d'intégrité 	320	<ul style="list-style-type: none"> ➤ L'adaptation d'une fréquence de désinfection du prétraitement ➤ Instaurer un système de double check pour le suivi journalier de la pression & le changement des filtres. ➤ Ôter la charge de charbon supplémentaire (dans filtre à sable ; les filtres 10µm) en gardant le carter inox de charbon actif ➤ La mise en place à l'entrée de station : <ul style="list-style-type: none"> • Une bouteille de charbon actif (déchloration d'eau de la bâche) • En plus d'une pompe doseuse du chlore afin de maîtriser la quantité du chlore entrant à la station.
8	La cuve tampon	<ul style="list-style-type: none"> - Formation de biofilm au niveau de la cuve 	320	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Établir un calendrier strict de désinfection de la cuve tampon ➤ Instaurer un système de double check pour le suivi de fréquence de changement de la lampe UV
9	L'osmoseur : Osmose inverse	<ul style="list-style-type: none"> - Encrassement organique - Contamination bactérienne - Encrassement minéral - Attaque chimique des membranes - Fuite au niveau des membranes 	160	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ajouter un filtre 0.22 µm permettant une protection supplémentaire en amont des membranes d'osmose et maîtrise supplémentaire d'une éventuelle contamination ➤ Établissement d'un calendrier strict de désinfection des membranes d'osmose avec une solution désinfectante afin de maîtriser les variations de pression (Encrassement organique et minéral) ➤ Instaurer un système de double check pour le suivi de fréquence du programme de nettoyage ➤ La sensibilisation du personnel sur l'importance du respect des instructions de travail en vigueur.

N° R	Équipement ou matériel	Description du risque	IPR	Action exigée à fournir immédiatement
10	Electro déionisateur	- Colmatage des membranes - Formation de biofilm	150	➤ Établissement d'un calendrier strict de désinfection de l'électrodéionisateur avec une solution désinfectante afin de maîtriser les variations de pression.
11	Cuve du Stockage	- Contamination de la cuve du stockage	180	➤ Renforcer le contrôle physico-chimique et microbiologique du retour de la boucle (à raison de deux fois par semaine au lieu d'une fois par semaine).
12	Filtre évent	- Perte d'intégrité - Contamination au cours de changement de filtration	180	➤ Établir une instruction de changement des filtres événements ➤ Établir un système de double check pour le suivi de fréquence de changement de filtre évent.
13	ozoneur	- Dysfonctionne ment du générateur d'ozone	180	➤ Instaurer un système de double check pour la surveillance du système d'ozonation Renforcer le planning de maintenance des systèmes d'ozonation.
14	lampe UV	- Dysfonctionne ment au niveau de lampe d'UV	180	➤ Respecter la fréquence de changement des lampes UV, renforcer les maintenances effectuées sur les systèmes.
15	Les points de puisages	- Contamination au cours de l'utilisation - Utilisation de l'eau au cours d'intervention (désinfection, Changement des membranes	448	➤ La mise à jour de l'instruction en rapport avec l'utilisation des points de puisages en intégrant des nouvelles mesures (interdiction du maintien des raccordements de la tuyauterie aux pics de puisage, la désinfection des points après utilisation, protection à l'aide des bouchons après chaque utilisation). ➤ La mise en place des badges d'identification avec l'indication : « Ne pas utiliser l'eau » sur les pics au cours des interventions. ➤ La sensibilisation du personnel sur le respect des instructions de travail en vigueur.

A decorative border with a repeating floral and leaf pattern in shades of green and blue, framing the central text.

Discussion

I. L'aspect pratique

Les résultats obtenus par cette analyse du risque sont le fruit d'un travail réalisé à un instant donné, depuis le mois de septembre, sur une durée de cinq mois.

La réalisation d'une analyse des risques qualité par l'utilisation de l'AMDEC m'a paru un exemple approprié en tant qu'application très explicite de cette gestion de risque sur un site pharmaceutique industriel. En effet, cette étude nous montre comment un outil de la gestion de risques, ici l'AMDEC, peut être utilisé pour minimiser les risques et améliorer la qualité d'un procédé.

Les risques identifiés sont évalués selon leur probabilité de survenue, leur impact potentiel et éventuellement le niveau de maîtrise actuel. Cette évaluation des risques nous a servi ainsi à élaborer une cartographie des risques, la proposition de corriger les aspects critiques des modes de défaillance menaçant sur le plan qualité ou sur le plan technique.

Ces résultats seront ensuite analysés et discutés en tenant compte de la particularité du système ainsi que tous les facteurs en jeu, quel que soit de point de vue qualité strictement requis par les exigences réglementaires (les bonnes pratiques de fabrication et les pharmacopées) ou bien de point de vue technique en se référant aux recommandations, organismes et associations (guide de l'OMS, A3P, SFSTP, ASPEC...) veillant à coordonner et structurer l'exploitation des installations de production et distribution des eaux à usage pharmaceutique pour garantir la performance et le bon fonctionnement de ces installations.

L'étude s'inscrivait dans la stratégie d'amélioration continue de la qualité mise en place au niveau du site et portée par le département de management qualité. L'analyse de risque effectuée s'est portée sur le processus de production et distribution de l'eau purifiée. Cependant, ce travail peut être le point de départ d'une autre étude de gestion du risque, tout en se basant sur ces résultats.

De plus, dans le cadre de l'approche de gestion du risque qualité. Les résultats de la présente analyse peuvent être utilisés dans les décisions, concernant le champ d'application et le niveau d'exigence en termes de la qualification.

II. L'analyse et discussion des résultats :

Après avoir présenté les résultats de déroulement d'AMDEC, dans ce chapitre nous serons amenés à analyser et interpréter ces résultats et les discuter, selon le contexte de notre étude.

En effet, l'application de la méthode AMDEC dans l'analyse des risques au niveau du système de production et distribution de l'eau purifiée, nous a permis d'identifier 15 modes de défaillances dont 9 dépassent le seuil d'acceptabilité.

1. La répartition des modes de défaillances selon les étapes du processus

Pour bien visualiser la répartition des modes de défaillance décelées selon les étapes du processus, nous recourons à réorganiser les données récoltées dans le tableau ainsi présenté tout en définissant les pourcentages, ainsi que la répartition des risques en fonction du niveau de criticité.

Tableau 16 : Répartition des modes de défaillances en fonction de leurs niveaux de criticité par étape du processus

Étape	Défaillance par étape (en nombre)	Défaillance par étape (en %)	Nombre des défaillances avec un IPR > 140	%	Nombre des défaillances a IPR < 140
Stockage de l'eau de ville	1	7%	0	0%	1
Prétraitement	7	47%	2	13%	5
Production	2	13%	2	13%	0
Stockage et distribution	5	33%	5	33%	0
Total	15	100%	9	60%	6

Les différentes données sont ensuite modulées sous forme d'un histogramme afin de mettre en évidence cette répartition des risques, selon les principales étapes de processus :

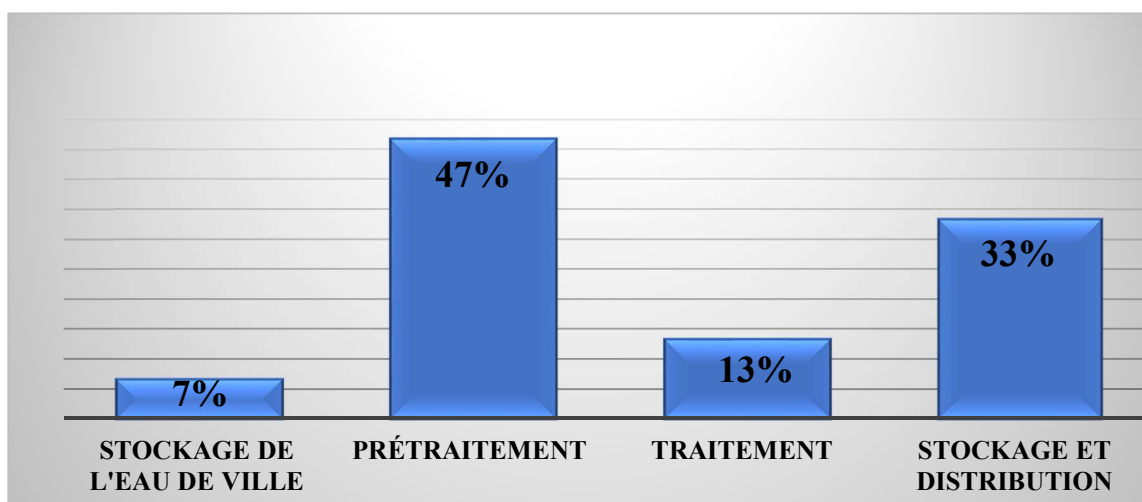


Figure 31 : Illustration graphique Répartition des modes de défaillances en fonction de nombre des défaillances par étape du processus

À l'instar des données reportées dans les deux tableaux (13 et 16) et illustrées sur le graphe (figure 31), on peut constater que les modes de défaillances relevés durant notre analyse du risque ne sont pas uniformément répartis tout au long du processus de production et distribution de l'EP. Certaines étapes présentent plus de risques que d'autres, notamment l'étape de prétraitement qui occupe la première place avec 47 % des risques relevés. Il s'agit de l'étape la plus risquée du processus, car c'est la première étape de traitement. Dans cette étape, l'eau, fortement chargée en matières en suspension et en polluants, passe dans une succession de dispositifs afin de fournir une eau traitée prête à être utilisée dans le reste de processus de fabrication des eaux à usage pharmaceutique.

En effet, la partie de prétraitement dans les installations de production et distribution d'eau purifiée est composée de nombreux équipements de diverses fonctions et adoptant des techniques différentes. De plus, comme c'est le stade où le plus de consommables est utilisé et le plus exposé aux interventions de maintenance, il est extrêmement vulnérable. Pour toutes ces raisons, dans cette phase nous avons identifié plus de modes de défaillance, particulièrement ceux qui menacent le fonctionnement de l'installation.

En revanche, les modes des défaillances relevées dans l'étape de stockage et distribution d'eau purifiée sont positionnées après l'étape du prétraitement avec un pourcentage de **33 %**. En effet, en termes de maîtrise de la qualité de l'eau purifiée, le stockage et la distribution de l'eau purifiée est une étape cruciale. Dans le même temps, une attention doit être portée à tous les composants et systèmes de cette partie de l'installation (cuve, tuyauterie, boucle, vannes, les analyseurs les systèmes de désinfection...), car ils sont soumis à des critères et normes qualité de différents référentiels réglementaires et normatifs. Pour tous ces composants, l'analyse des risques qualité réalisée permettant de soulever les risques qui menacent la qualité de l'eau purifiée et / ou le fonctionnement de la station.

En dernier lieu, dans les deux autres étapes du processus, le pourcentage de modes de défaillance est faible (la production 13 % et le stockage de l'eau de ville 7 %). Ceci peut être expliqué par le fait que ces deux parties du système soient constituées d'un nombre limité d'organes.

Cependant, il est important de noter que dans cette analyse du risque les niveaux de criticité ne sont pas obligatoirement corrélés avec le nombre de modes de défaillance révélées. Cependant, il y a des étapes avec des niveaux de criticité importante par rapport au nombre des modes de défaillances identifiées.

2. La répartition des modes de défaillances en fonction de niveau d'indice de criticité

Lors de notre démarche d'analyse des risques qualité du système de production et distribution d'eau purifiée, nous sommes confrontés à deux catégories des risques en fonction de l'indice de priorité :

- Risque avec $IPR > 140$: Les risques critiques nécessitant la mise en place des actions immédiates.
- Risque avec $IPR < 100$: Les risques mineurs pour lesquelles les actions sont à planifier non prioritaire.

À ce titre, nous présenterons le tableau suivant indiquant la répartition des modes de défaillances révélés en fonction de leur niveau de criticité.

Tableau 17 : La répartition des modes défaillances en fonction de niveau de criticité

	Défaillance (en nombre)	Défaillance (en %)
Risque à IPR< 100	6	40%
Risque à IPR> 140	9	60%

En se basant de tableau 17, nous avons illustré ci-dessous les données sous formes de graphique de façon à permettre de mieux visualiser proportion des risques en fonction de leur criticité.

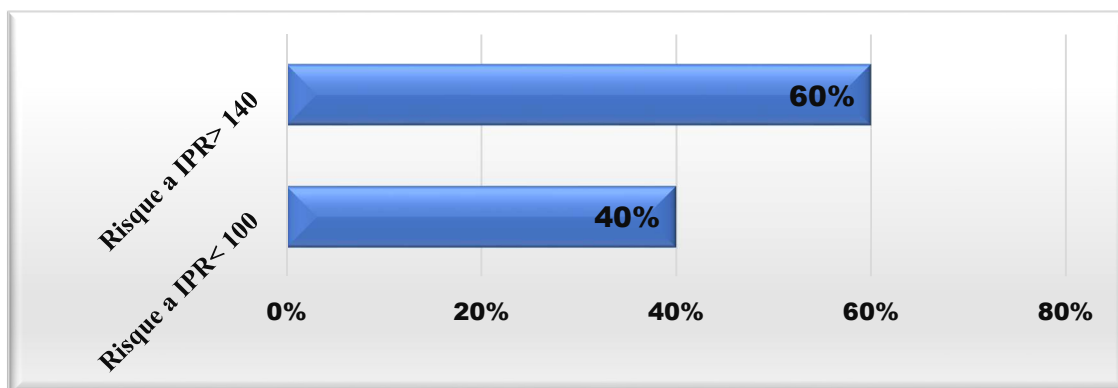


Figure 32 : Présentation graphique de la répartition des modes de défaillances en fonction de leurs niveaux de criticité

En analysant les résultats du tableau et l'histogramme ci-dessus, on constate que sur les 15 risques soulevés, 60 % sont classés des risques critiques nécessitant la mise en place des actions immédiates. Tandis que 40 % de ces risques retenus étaient classés mineurs, ils sont donc à planifier, mais non prioritaire ; par contre aucun risque n'était classé comme majeur.

Dans le même contexte, afin d'étudier et analyser plus en détail ces résultats nous avons focalisé sur la répartition des risques considérés critiques en fonction des étapes du processus.

Le résultat de cette analyse de criticité est reporté dans le tableau et la figure ci-dessous :

Tableau 18 : Les pourcentages des risques critique à chaque étape de processus

Étape	Défaillance critique (en nombre)	Défaillance critique (en %)
Stockage de l'eau de ville	0	0%
Prétraitement	2	13%
Production	2	13%
Stockage et distribution	5	33%

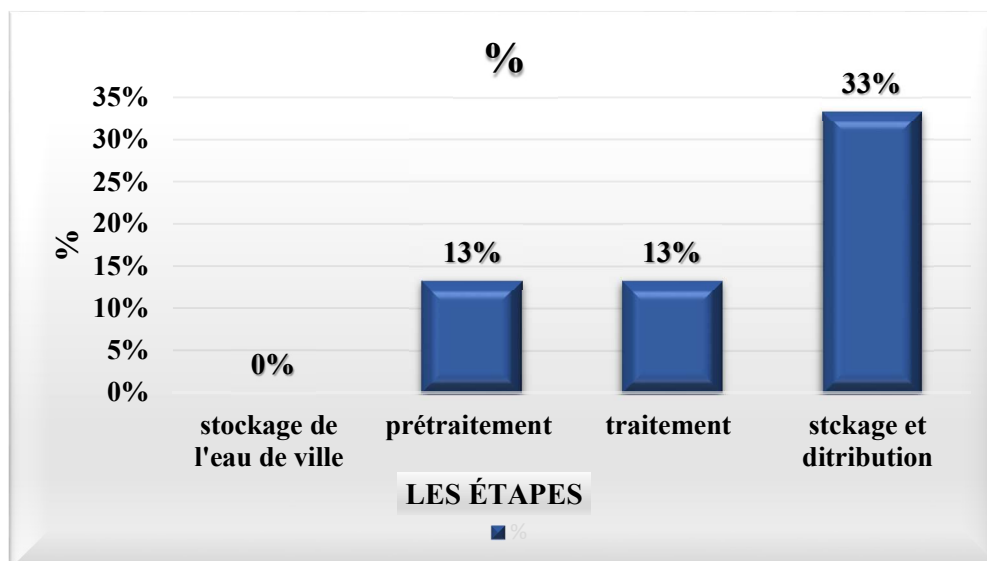


Figure 33 : Illustration graphique de la répartition des risques critique par étape du processus

En analysant ces résultats, on s'aperçoit que la plupart des risques critiques (33%) sont identifiés à l'étape de stockage et de distribution. Nous avons également remarqué que d'après les histogrammes de la hiérarchisation des risques (figure 29), tous les risques identifiés à cette phase sont jugés critiques. D'ailleurs, cette phase regroupe plusieurs éléments critiques en termes de qualité. D'autre part, nous avons déjà évoqué les risques liés à l'utilisation de points de puisages où l'eau purifiée est destinée directement à l'utilisation au niveau des ateliers de production. D'où l'importance de mettre en place immédiatement les mesures préventives et correctives proposées dans le plan d'action.

Cependant, les risques critiques identifiés dans les étapes de prétraitement et de traitement, ont le même pourcentage (de 13%). En revanche, l'étape de stockage de l'eau de ville ne présente aucune criticité importante sur la totalité du système de production et distribution d'eau purifiée.

Au total, sur la base des données précédemment traitées, on en déduit que la plupart des risques surviennent au stade du prétraitement, tandis que le niveau critique se situe principalement au stade du stockage et de la distribution.

En outre, tous les risques prédéterminés proviennent de différentes sources qui constituent des causes des défaillances. Néanmoins, ces causes sont analysées en passant en revue les séries de facteurs expliquant les modes de défaillances, notamment le milieu, la méthode, la main

d'œuvre, la matière, et le matériel influent sur le bon déroulement du processus, et qui sont exprimé dans la méthode 5M.

3. Les modes de défaillances et les 5M

En se basant sur les résultats de la combinaison des deux méthodes AMDEC et 5M, nous pouvons mieux caractériser les modes de défaillances en fonction de leurs causes probables. Ci-dessous une reproduction sous forme des graphes afin de les étudier plus en détail et faciliter leurs interprétations.

Afin de visualiser la proportion de chaque facteur (des 5M) provoquant les défaillances au niveau du système étudié, nous utilisons le diagramme sectoriel présenté dans la figure ci-dessous :

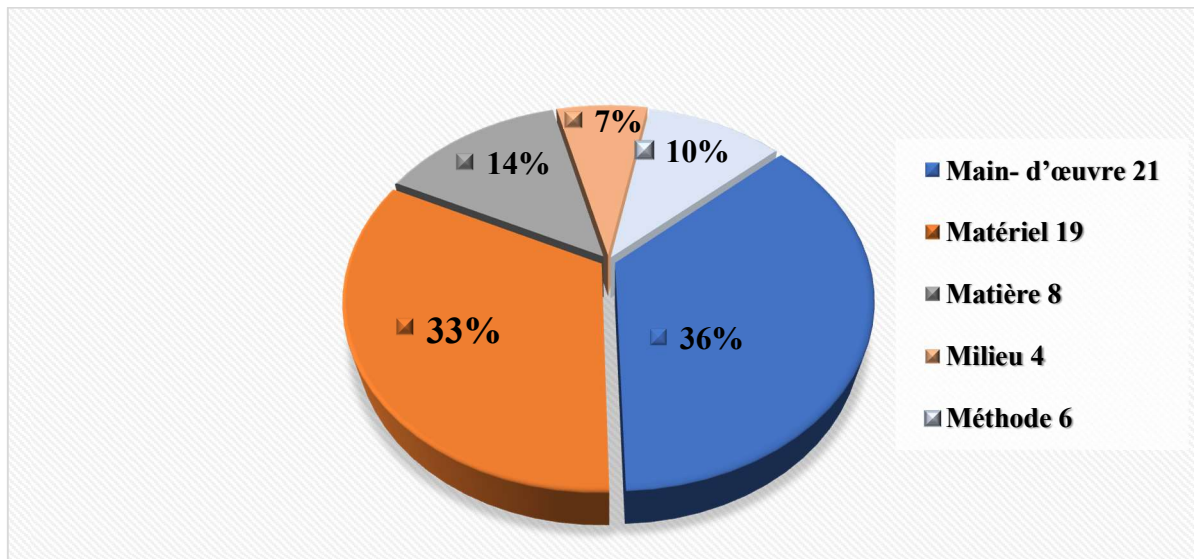


Figure 34 : La répartition des modes de défaillances en fonction des 5M

D'après ces résultats, **36%** des modes de défaillances relevées sont liées à **la main d'œuvre**. Cela peut s'expliquer par la difficulté à maîtriser le facteur humain dans un processus, notamment le degré d'implication de chacun dans l'exécution de ses tâches et le respect des calendriers des fréquences de maintenance ainsi que les instructions du travail. Ces résultats justifient également l'importance de formation continue et la sensibilisation du personnel impliqué dans ce processus.

La deuxième cause de défaillances la plus fréquente est **les matériels** utilisés (33%), ceci révèle l'importance du respect de planning de la maintenance préventive des équipements et des matériels impliqués dans le processus de traitement d'eau pharmaceutique.

Ensuite, les causes impliquant les **matières** avec un pourcentage de 14% montre l'importance de la méthodologie utilisée lors d'un processus. Pour que celui-ci soit maîtrisé, la méthodologie utilisée (procédures, instructions) doit être bien conçue, précise et assimilable par tous les intervenants.

En dernier lieu, on trouve les causes liées à **la méthode** (10%) et au **milieu** (7%), ce qui nous amène à déduire que ces deux facteurs sont les moins impactés dans les modes des défaillances identifiées au niveau du système de production et distribution d'eau purifiée.

4. Les actions correctives et préventives proposées

La mise en place des actions correctives et des actions préventives pour les modes de défaillance soulevée au niveau du système de production et de distribution d'eau purifiée est le fruit d'un long travail d'équipe. L'objectif étant que ces actions soient les mieux adaptées et pratique à mettre en application sur le terrain de façon efficace et efficiente. De plus que la faisabilité de ces actions a été abordée avec l'ensemble des membres d'équipe de gestion des risques qualité.

En fonction des étapes du processus de production et de distribution d'eau purifiée, nous avons proposé 20 actions de maîtrise pour les neuf modes de défaillances relevées. Les actions ont été recherchées principalement pour les modes de défaillances classées critiques avec $IPR \leq 140$. Ces actions préventives vont donc s'appliquer sur l'ensemble du système étudié dans le but de verrouiller le processus. En revanche, ceux de criticité mineure étant considérés des risques acceptables, selon les seuils prédéfinis.

En outre, le résultat de l'analyse de risque qualité sert de base pour déterminer l'étendue des mesures techniques et organisationnelles nécessaires pour éviter tout écart ou dysfonctionnement potentiel, qui peuvent affecter directement ou indirectement la qualité de l'eau purifiée produite au niveau des installations de traitement d'eau à usage pharmaceutique. Une approche globale s'impose donc pour agir de façon homogène sur les divers paramètres techniques et organisationnels à savoir :

- d'ordre matériel : qui concerne l'entretien ou remplacement ou changement des dispositifs liés à l'installation.

- d'ordre organisationnel : qui sont liés aux standards et méthodes de travail.

Le tableau ainsi présenté permet de visualiser la répartition des mesures sur les deux niveaux préétablis :

Tableau 19 : La répartition des actions proposées selon les ordres (organisationnels ; techniques)

N° Risque	Équipement ou matériels	Mesures organisationnelles	Mesures techniques
7	Filtre de cartouches à 1µm	2	2
8	La cuve tampon	2	0
9	L'osmoseur : Osmose Inverse	3	1
10	L'electrodéionisateur	1	0
11	Cuve du stockage	1	0
12	Filtre évent	2	0
13	L'ozoneur	2	0
14	La lampe UV	1	0
15	Les points de puisages	2	1
	Total	16	4
	Pourcentages	80%	20%

Les mesures organisationnelles :

Afin de pallier aux risques qualité au niveau de l'ensemble du système, les actions d'ordre organisationnel proposées occupent une place prépondérante : 80 % des propositions concernent la gestion et l'organisation du système, comprenant principalement d'une part, la mise à jour des instructions du travail, l'établissement des calendriers de surveillance, maintenance préventive, la désinfection ainsi que l'instauration des check listes supplémentaires en vue de bien suivre la réalisation de ces calendriers par les techniciens chargés de la station de traitement d'eau. Pour cela, il est à noter l'importance de la qualification du personnel impliqué dans le processus et l'importance de la formation continue pour maintenir l'état qualifié de ce personnel afin de réduire les défaillances liées à la main d'œuvre et garantir l'application des différentes méthodes de travail pour l'ensemble des stations de traitement d'eau purifiée.

En effet, en analysant les actions proposées, nous pouvons remarquer que plusieurs actions de contrôle et de surveillance sur le système de production et de distribution d'eau purifiée étaient déjà existantes. Dans le présent travail, nous avons agi juste sur le fait de les renforcer et les rendre systématiques, tout en réduisant l'occurrence et/ ou augmenter la détectabilité et par conséquent la réduction de la criticité des modes de défaillances relevées.

Les mesures techniques :

Les mesures techniques : la conception des installations dédiées au traitement d'eau à usage pharmaceutique au niveau des laboratoires PHARMA5, sont mis en place avec des systèmes de surveillances performantes (analyseurs, monitoring, alarmes) pour maîtriser les procédés et la qualité d'eau produite à chaque étape de processus de production et distribution d'eau purifiée. Par conséquent, les mesures d'ordres techniques proposées sur l'ensemble du système ne présentent que 20% des actions proposées dans le plan d'action (tableau 15).

Ces actions concernent principalement la partie du prétraitement au vu des différentes défaillances potentielles soulevées dans cette partie de l'installation de traitement d'eau purifiée.

A decorative border with a repeating floral and leaf pattern in shades of green and blue, framing the central text.

Conclusion

Le bilan de ce présent travail a été conforme avec nos attentes, les objectifs initialement préétablis sont atteints. En effet, l'analyse du risque réalisée, en appliquant la méthode AMDEC-processus, nous a permis de confronter la perception des différents acteurs, par rapport aux différentes défaillances potentielles. Ainsi, nous avons pu construire une matrice solide des défaillances potentielles, pour chaque étape du processus étudié, afin d'avoir une vision complète et globale des vulnérabilités.

À partir de cette analyse des risques, nous avons identifié les risques les plus critiques. Cela aide à élaborer un plan d'action efficient, visant à diminuer significativement les risques qui peuvent impacter la qualité de l'eau purifiée.

Cependant, en termes de perspectives à court et à moyen terme, nous recommandons la mise en place de l'ensemble des actions préventives définies précédemment dans le plan d'action, puis la rehiérarchisation des risques, selon des nouveaux indices de criticité ainsi que l'enregistrement des risques traités pour garantir la traçabilité.

De plus, au terme de ce travail, nous pouvons conclure que la méthode AMDEC- Processus est l'un des outils de performance industrielle utilisable dans l'industrie pharmaceutique. Sa mise en œuvre nécessite et déploie implicitement plusieurs outils (Ishikawa, 5M, brainstorming, processus d'analyse, ...).

Enfin, le caractère itératif du processus de gestion des risques qualité dans sa forme native a été étendue à l'ensemble de processus, afin de garantir l'efficacité de l'analyse AMDEC, qui doit être renouvelé à une fréquence définie, dans le but de prendre en compte, les évolutions contextuelles (humaines, techniques, organisationnelles, environnementales), et de mettre en exergue la disparition et l'apparition des risques et les variations des niveaux de criticité des risques.



CONCLUSION GÉNÉRALE

Le principal objectif de toute entreprise pharmaceutique, est de garantir à ses clients des produits de qualité et de la sécurité requise pour leurs utilisations.

Dans cette optique, et aussi pour répondre aux exigences réglementaires régissant le secteur, les entreprises pharmaceutiques, mettent en œuvre des politiques de management de la qualité. La gestion des risques qualité est l'une des composantes de cette démarche ; elle permet la maîtrise des risques liés aux activités de l'entreprise, dans le but d'assurer la qualité des produits, tout en restant compétitif.

La présente étude a pour objectif, la mise en place d'un système de management des risques qualité au niveau du système de production et de distribution des eaux à usage pharmaceutique, au sein des laboratoires PHARMA 5, selon le guide ICH Q9 « management des risques qualité ». Afin de réduire l'impact des risques qualité engendrés par l'ensemble de ce système, qui peuvent affecter directement ou indirectement la qualité de médicament.

La première partie de notre travail, nous a permis de découvrir la démarche de gestion des risques qualité en industrie pharmaceutique, les normes réglementaires associées, ainsi que les différents outils qui peuvent servir à la réalisation d'une analyse des risques qualité. De plus, un aperçu sur l'ensemble des éléments impliqués dans le processus de la production et de distribution des eaux à usage pharmaceutique.

La deuxième partie est consacrée à l'analyse des risques qualité basée sur l'AMDEC-Processus, qui est un outil d'analyse des modes des défaillances, de leurs effets et de leurs criticités, engendrés par le processus, faisant l'objet de notre étude, et qui peuvent menacer la qualité de l'eau purifiée utilisée dans la fabrication de médicaments.

Cette méthode, utilisée dans notre pratique, couvre toutes les étapes de la gestion des risques qualité. La première étape consiste à évaluer le risque en trois étapes : identification, analyse et évaluation. Ensuite, il y a l'étape de la maîtrise du risque par la mise en place des actions correctives ou préventives, tenant en compte de la criticité et donc des niveaux de priorité.

À partir de cette étude, nous avons constaté que le déploiement d'un processus de management du risque, peut être réalisé sans faire appel à un expert du management du risque. Par conséquent, l'application de cette démarche semble être à la portée de tout site pharmaceutique, appuyée par les données de l'ICH Q9 et la constitution d'une équipe pluridisciplinaire recouvrant les domaines de compétences nécessaires. Cette implantation

s'avère d'autant plus facilitée si la méthode est formalisée lors des premiers cas des risques traités au sein de l'entreprise, par le service Assurance Qualité par exemple, de façon à pouvoir servir de base aux études ultérieures.

L'analyse de risque réalisée au cours de notre étude s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue de la qualité au sein de l'établissement pharmaceutique PHARMA5. La méthode peut être appliquée à plusieurs processus d'activités en industrie pharmaceutique. Elle nécessite, certes, des efforts collectifs et des ressources afin de collecter les informations nécessaires, mais une fois aboutie, elle génère un gain de temps et financier pour l'entreprise à long terme.

La gestion des risques est une pratique en pleine expansion de nos jours dans les entreprises. L'analyse de risque par l'utilisation de l'AMDEC constitue une moyenne pratique et efficace pour aboutir à la maîtrise des risques liés à un processus.



RÉSUMÉS

RÉSUMÉS

Titre : Gestion des risques qualité au niveau des systèmes de production et de distribution d'eau à usage pharmaceutique : cas de l'eau purifiée

Auteur : Fatima- Zahra BENCHADDI

Mots clés : Qualité, Risque, Gestion, AMDEC, Eau Purifiée, Production, Distribution

Cette thèse présente, la démarche de la gestion du risque qualité telle que défini par l'ICH Q9 et ses outils d'application dans l'industrie pharmaceutique. Tout en se projetant sur un exemple concret, une analyse préventive du risque qualité a été menée sur le système de production et de distribution d'eau purifiée, à l'aide de l'outil de performance industrielle AMDEC-processus.

Dans ce travail, nous avons abordé la notion de gestion du risque qualité dans l'industrie pharmaceutique : concept, cadre réglementaire, démarche et outils d'analyse. Ensuite, une description du système de production et la distribution des eaux à usage pharmaceutique qui sera l'objet d'une application d'une analyse de risque qualité, en utilisant l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité).

Cette analyse des risques a permis une meilleure maîtrise et amélioration du processus de production et la distribution de l'eau purifiée au niveau de PHARMA 5, en proposant des actions préventives aux défaillances soulevées.

Sur un plan général, notre travail a permis de mettre en exergue l'intérêt de la gestion des risques qualité dans l'industrie pharmaceutique.

ABSTRACT

Title: Quality risk management in the production and distribution systems of water for pharmaceutical use.

Author: Fatima Zahra BENHADDI

Keywords: Quality, Risk, Management, AMDEC, Purified Water, Production, Distribution.

This thesis presents the approach to quality risk management as defined by ICH Q9 and its application tools in the pharmaceutical industry. While projecting on a concrete example, a preventive analysis of the quality risk was carried out on the production and distribution system of purified water, using the industrial performance tool FMECA-process.

In this work, we focused on the notion of quality risk management in the pharmaceutical industry: concept, regulatory guidelines, approach, and analysis tools. Moreover, a description of the production system and the distribution of water for pharmaceutical use will be the subject of a quality risk analysis application, using FMECA (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis).

This risk analysis allowed better control and improvement of the production process and the distribution of purified water at PHARMA 5 level, by proposing preventive actions to the failures raised.

On a global view, our work has served to highlight the value of quality risk management in the pharmaceutical industry.

الخلاصة

العنوان: إدارة مخاطر الجودة على مستوى نظام إنتاج وتوزيع المياه المستخدمة في صناعة الأدوية: حالة المياه النقية

المؤلفة: بنهدي فاطمة الزهراء

الكلمات المفتاحية : الجودة، المخاطر، الإدارة، AMDEC، المياه النقية، الإنتاج، التوزيع.

تقدم هاته الأطروحة، النهج المتبع لإدارة المخاطر على النحو المحدد في ICHQ9 بالإضافة الى اليات تطبيقها في الصناعة الصيدلانية. في صدد عرض مثال ملموس، تم اجراء تحليل وقائي لمخاطر الجودة على مستوى نظام إنتاج وتوزيع المياه المستخدمة في صناعة الأدوية، بالاعتماد على الأداة الصناعية الفعالة AMDEC. في هذا العمل، ناقشنا مفهوم إدارة المخاطر الجودة في مصانع الأدوية: المفهوم، الإطار التطبيقي، المنهج، وأدوات التحليل. بعد ذلك، تطرقنا الى وصف نظام إنتاج وتوزيع المياه المعدة للاستخدام الصيدلاني، التي ستكون موضوع تطبيق عملي لتحليل مخاطر الجودة باستخدام AMDEC (تحليل أنماط الفشل، اثارها وأهميتها) مكن تحليل المخاطر في هذا العمل، من التحكم بشكل أفضل وتحسين عملية الإنتاج وتوزيع المياه النقية على مستوى فارما 5، من خلال اقتراح إجراءات وقائية لحالات الفشل المطروحة. بشكل عام، ساعد هذا العمل في إبراز قيمة إدارة مخاطر الجودة في صناعة الأدوية.



BIBLIOGRAPHIE

- [1] 'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), «Guide de bonnes pratiques de fabrication,» Journal officiel de la République française, Paris, 2019.
- [2] H. JIOUAD, «Guide de la qualité pour les PME-PMI,» *Les Guides CGEM Commission Label Pôle Qualité*, p. 28, Décembre 2009.
- [3] AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION, Gérer et assurer la qualité, Concepts et terminologie, Tome 1, Vols. %1 sur %2XXX, 393 p, La Plaine Saint-Denis : AFNOR, 4e éd, 1992.
- [4] Ministère de l'Agriculture, du Développement Rural et des Pêches Maritimes, «Circulaire conjointe n° 834 du 07/06/07 relative aux Bonnes Pratiques de Fabrication et aux Bonnes Pratiques de Distribution en Gros du Médicament Vétérinaire,» Ministère de la Santé, Rabat , 2007.
- [5] K. A. C. KUEVIDJIN , «Analyse des risque qualité en industrie pharmaceutique: application à la validation de nettoyage d'un équipement,» Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat, 2017.
- [6] Z. A. MOUBAKER, «(La gestion des modification dans un industrie pharmaceutique.,» Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat, 2017.
- [7] A. Rivet, «Enjeux de la Qualité et Norme ISO 9001,» chez *Journées Qualité et Chimie*, Autrans, , 2011.
- [8] (ISO), l'Organisation internationale de normalisation, «Systèmes de management de la qualité:Principes essentiels et vocabulaires,» ISO copyright office, Suisse, 2015.
- [9] A. V. Feigenbaum, Total Quality Control, T. McGraw-Hill Companies, Éd., Chicago : Revised (Fortieth Anniversary Edition), Volume 1, 1991.
- [10] «Management & Coaching,» 01 04 2016. [En ligne].
- [11] E. LIIKANEN, «DIRECTIVE 2003/94/CE DE LA COMMISSION:établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication,» *Journal officiel de l'Union européenne*, pp. 22-26, 8 octobre 2003.
- [12] L. Buisine, «La qualite et son management en industrie pharmaceutique,» UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE PHARMACIE, LORRAINE, 2016.
- [13] M. CRUSILLEAU, R. DRAGOMIR et B. HALAIS, « Petite histoire de la qualité », Paris: l'industrie, 1998, p. 50.
- [14] G. Takfarinas, «MAITRISE DE LA LIBERATION PHARMACEUTIQUE DES LOTS DE PRODUCTION INDUSTRIELLE,» UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER, Toulouse, 2015.
- [15] L. RABAUD, «Application de l'ICH Q9 « Quality Risk Management » au risque decontamination croisée des articles de conditionnement,» UNIVERSITE DE NANTES FACULTE DE PHARMACIE, NANTES, 2008.
- [16] M. LEFEBVRE, «La standardisation des investigations et prises de décision par l'analyse des risques dans l'industrie décision par l'analyse des risques dans l'industrie,» Université de Picardie Jules Verne, 2019.
- [17] J. L. Ray, Gérer les risques Pourquoi ? Comment ?, 5 e éd., Afnor, Éd., Pais : Librairie Eyrolles , 2010.

- [18] C. Tréhel, «Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique,» Université de Bordeaux U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES, Bordeaux, 2015.
- [19] A. Duquesne, «Gestion des risques – Initiation à la gestion de crise,» UNIVERSITE DE NANTES FACULTE DE PHARMACIE, NANTES, 2011.
- [20] «ISO 31000:2018(fr) Management du risque — Lignes directrices,» 2011. [En ligne]. Available: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:31000:ed-2:v1:fr>.
- [21] . i. EL HASSANI, Écrivain, *Management des risques 10 : Aspect Réglementaire et Normatif*. [Performance].
- [22] «Partie III, Gestion du risque Qualité (ICH Q9),» chez *Bonnes Pratiques de fabrication* , 2014, pp. p.237-257.
- [23] R. CHGHAF, «Gestion du risque en industrie pharmaceutique,» Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, Rabat , 2016.
- [24] «ISO/Guide 73:2009(FR), Risk management — Vocabulary,» Suisse, 2009.
- [25] M. E. M. FALLOUL, «La gestion des risques qualité en industrie pharmaceutique,» Universtaire européennes, Deustchland/ Allemagne, 2016.
- [26] M. H. MAZOUNI et H. HADJ-MABROUK, «Méthode et Formalisme de base pour l'Analyse Préliminaire des Risques,» chez *Sixth International Conference on Sciences*, Sousse, Tunisie, 2005.
- [27] «LA PRATIQUE DES ANALYSES DE RISQUES : LA MÉTHODE HAZOP». Amérique du Nord 2019.
- [28] J. M. Bonnouvrier, G. BOURDEAU, P. GRIMAU, . M. LAVIGON et J. P. SIURIS, *Processus de maintenance dans l'industrie pharmaceutique* Commission SFSTP, S. Verrier, S. P. P. -. v. 1. -. N. 2. -. mars-avril, Éd., 2008.
- [29] M. FLORENCE et G. G. CHRISTEL, *TOUTE LA FONCTION Qualité Santé-Sécurité Environnement,*, édition Dunod,, 2013..
- [30] G. Landy., « AMDEC guide pratique », 2e édition AFNOR, 2010.
- [31] S. TATLALOU , «Gestion des risque en pratique: Application de la méthode AMDEC sur le circuit de stérilisation du dispositif médicaux réutilisables aux urgences de CHU IBN SINA RABAT,» UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT.FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, RABAT , 2019.
- [32] S. RINGA, «Eaux pharmaceutiques : les dessous de la maintenance des installations.,» A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie, 2018. [En ligne]. Available: <https://www.a3p.org/eaux-pharmaceutiques-dessous-de-maintenance-installations/>.
- [33] P. Cullmann, «Qualité des eaux à usage pharmaceutique,industrie-mag.com,» 2019. [En ligne]. Available: <http://www.industrie-mag.com/article23177.html>.
- [34] Y. BOUDIER, «Qualification d'un système de production et de distribution d'eau pour préparations injectables,» UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES, 2014.
- [35] . s. Kson et . L. Euro, «Les exigences des différentes pharmacopées en matière d'eau pharmaceutique,» *salles propre s n°78*, p. 10.
- [36] P. CULLMANN, « De l'étude du contexte à l'emploi de technologies de traitement des eaux,» A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologieadaptées, 2018. [En ligne]. Available: <https://www.a3p.org/de-letude-du-contexte-a-lemploi-de-technologies-de-traitement-des-eaux-adaptees/>.

- [37] «Production d' eau potable - Lenntech,» [En ligne]. Available: <https://www.lenntech.fr/applications/potable/eau-potable.htm>.
- [38] ANSAM, «Bonnes pratiques de fabrication de l'OMS : eau à usage pharmaceutique,» Annex 2, WHO Technical Report Series 970,, 2012.
- [39] le comité technique de normalisation des eaux, «QUALITE DES EAUX D'ALIMENTATION HUMAIN Norme Marocaine Homologuée NM 03.7.001,» le Service de Normalisation Industrielle Marocaine (SNIMA), 2006.
- [40] PHARMA-BIOTECH, «Blog de la filtration industrielle (Quelles contraintes réglementaires sur la qualité de l'eau à usage pharmaceutique ?,» 10 05 2018. [En ligne]. Available: <https://blog.sofise-filtration.com/industries-pharma-biotech/quelles-contraintes-reglementaires-sur-la-qualite-de-l-eau-a-usage-pharmaceutique>.
- [41] «Monographie "Eau purifiée",» chez *Pharmacopée Européenne 10.0*, (04/2018 :0008), pp. 2679-2680.
- [42] R. NERI, «Présent et futur des eaux à usage pharmaceutique (EUP),» *La Vague Cahier Pratique*.
- [43] S. Bousseau, G. Faye, C. Nguyen Ba, A. Ragon et M. Pascale, EAUX DES ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ: LEXIQUE PRATIQUE, Paris : SOCIÉTÉ EKTOPIC.
- [44] PHARMACOPÉE EUROPÉENNE MONOGRAPHIE, «Suppression de la monographie Eau hautement purifiée (1927) de la Pharmacopée Européenne | EDQM - Direction européenne de la qualité du médicament,» CONSEIL DE L'EUROPE, 05 06 2018. [En ligne]. Available: <https://www.edqm.eu/fr/actualites/suppression-de-monographie-eau-hautement-purifiee-1927-de-pharmacopee-europeenne>.
- [45] «Monographie "Eau pour préparation injectable ",» chez *Pharmacopée Européenne 10.0*, (04/2017 :0008), pp. 2676-2678.
- [46] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), «Guideline on the quality of water for pharmaceutical use,» *European Medicines Agency*, 13 11 2018.
- [47] J. Botet, Écrivain, *Les utilités pharmaceutiques*. [Performance]. 2008.
- [48] «Guide de l'eau pure et ultra pure,» *VEOLIA WATER STI*, 2007.
- [49] H. Mabrouki, «Production d'eau à usage pharmaceutique par procédés membranaires,» Faculté de Génie Mécanique & Génie des procédés , Algérie , 2009.
- [50] Y. LARAKI, R. TESSERON, S. ZEROUAL et P. GUERINEL, Écrivains, *L'intérêt d'une maintenance efficace et régulière*. [Performance]. VEOLIA, 2017.
- [51] Thermo Fisher Scientific, «Systèmes exceptionnels de purification d'eau pour laboratoire,» *Thermo Scientific Waterbook*, 2013.
- [52] C. PEUCHOT , «Eaux pures et ultrapures traitements et usages,» *salles propres*, n° %178.
- [53] S. RINGA, R. GALLAIS et N. AOUAM, Écrivains, *SEMINAIRE MAROC: TECHNIQUES DU TRAITEMENT D'EAU*. [Performance]. BWT GROUPE , 2012.
- [54] G. Abdelhakim, «Les techniques de traitement de l'eau à usage pharmaceutique et qualification la boucle de distribution de l'eau pure et l'eau pour préparation injectable,» UNIVERSITE BADJI MOKHTAR- ANNABA FACULTE DES SCIENCES DE L'INGENIORAT, ANNABA, 2017.
- [55] . M. BELDI, «Contrôle de l'eau à usage pharmaceutique,» Université Frère Mentouri Constantine 1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Constantine, 2017.

- [56] B. Imane, «Étude du procédé de dessalement de l'eau de mer,» 2015.
- [57] K. Chahinez, «Analyses physico-chimiques et microbiologiques des eaux a usage pharmaceutique.,» UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU, 2013.
- [58] CORLER , DELMAS, R. NERI, GUILLEMOT, POINSOT et SCOTTO DI LIGUORI, QUALIFICATION DES SYSTEMES DE TRAITEMENT ET DE DISTRIBUTION DE L'EAU A USAGE PHARMACEUTIQUE, B. FRANCE, Éd., Gryphe, 69007 Lyon, pp. 325-358.
- [59] D. THIOT, Écrivain, *EAU POUR USAGE PHARMACEUTIQUE*. [Performance]. Faculté de Pharmacie: Châtenay- Malabry, 08 Décembre 2008.
- [60] L. RAUNER, «Cahier pratique I Les boucles d'eau purifiée et la qualification. Focus sur la QP .,» *La Vague*, vol. III, n° %156, pp. 27-32, 2018.
- [61] S. RINGA , R. GALLAIS et N. AOUAM, Écrivains, *PRINCIPES DE CONCEPTION DES INSTALLATIONS DE TRAITEMENT D'EAU*. [Performance]. BWT, 27 Septembre 2012.
- [62] B. Gracia, «La mesure en continu dans l'eau à usage pharmaceutique (EUP),» *La Vague* , n° %156, pp. 33-37, 2018.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

- ❖ أن أراقب الله في مهنتي
- ❖ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.
- ❖ أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ❖ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ❖ ألا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وألا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ❖ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 42

سنة : 2021

إدارة مخاطر الجودة على مستوى نظام إنتاج وتوزيع المياه المستخدمة في صناعة الأدوية " حالة المياه النقية "

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2021/ /

من طرف

السيدة فاطمة الزهراء بنهدي
المزادة في 16 يناير 1995 بزاكورة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الجودة؛ المخاطر؛ الإدارة؛ AMDEC؛ المياه النقية؛ الإنتاج؛ التوزيع

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد يونس الرحالي أستاذ في الصيدلة الغالبية
مشرف	السيد جواد الحرطي أستاذ في علم الكيمياء العلاجية
عضو	السيد أحمد زاهدي أستاذ في علم الكيمياء العلاجية
عضو	السيد عبد العزيز بوقلوز أستاذ في علم التطبيقات الصيدلانية
عضو مشارك	السيد محمد أكبود مكلف بتسيير الجودة بمختبر فارما 5