

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Saad Dahlab -Blida 1-

UNIVERSITE SAAD DAHLAB
-BLIDA 1-



Faculté De Médecine
Département De Pharmacie



**ANALYSE DES RISQUES QUALITE EN INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE : APPLICATION A L'ETAPE DE
LA COMPRESSION DU PRODUIT CEDROX 1G**

Thèse d'exercice de fin d'étude
Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en
pharmacie

Présentée par :

ABDOUN Yasmine

Encadrée par :

Dr. BOUCHEKCHOUKH.A

Maitre assistante en chimie minérale

Devant le jury :

Présidente : Pr. AYACHI.N

MCA en pharmacie galénique

Examineur : Dr. BENGHEZAL.I

Maitre-assistant en biophysique

Année universitaire

2021/2022

Remerciement

En préambule à ce mémoire, je tiens tout d'abord à remercier **DIEU** le tout puissant, qui m'a donné la force, le courage et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Mes remerciements les plus sincères vont tout d'abord à ma promotrice Docteur. **A. BOUCHEKCHOUKH.**, vous avez grandement contribué au bon déroulement et à l'aboutissement de ce travail malgré vos obligations professionnelles. Un grand Merci pour toutes les qualités humaines et professionnelles dont vous avez fait preuve à mon égard, et je suis ravie de travailler à vos côtés !

Je tiens à remercier mon maître de stage **Mr. Saadi Sofiane** ainsi que l'ensemble du personnel du site HIKMA BABA ALI pour leur patience, leurs conseils et leur professionnalisme.

Je souhaite également remercier chaleureusement, **Professeur N. AYACHI** et **Docteur I. BENGHEZAL** pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être membres de mon jury.

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

A l'âme de mes deux tantes : Souhila et Melha qui nous ont quitté récemment, que dieu vous accueille en son vaste paradis.

A ma très chère mère : Quoi que je fasse ou quoi que je dise je ne saurai te remercier comme il se doit, Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Ta présence à mes côtés été ma source de force pour accomplir ce modeste travail.

A mon très cher père : Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer fqsel'homme que tu es. Tes prières et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que vous avez déployés pour mon éducation et ma formation. Je vous aime et j'implore le tout-puissant pour qu'il vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

A mes chères sœurs Meriem et Salima et à mon petit frère adoré Salim : vous étiez une source de support, de joie et de bonheur.

A ma famille maternelle : particulièrement Khalou Khirdin, sa femme Radia ainsi que Djoudjou.

A mes deux grandes mères : Akila et Fatma pour tous vos prières et votre soutien.

A mes amies proches : Zahra ; Ouidad ; Raounak ; Yasmine ...En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Je vous aime.

A mes amis : Imane ; Meriem ; Ines ; Yacine ; Fatma ; Selma ; Hamed ; Hanane

Pour tous les bons moments qui nous ont réunis.

Table des matières

Table des figures	i
Table des tableaux	iv
Liste des abréviations	v
Liste des annexes	vi
Introduction	1
Partie théorique	4
Chapitre 1 : Qualité et système qualité pharmaceutique	5
I Notion de la qualité	6
I.1 Définition.....	6
I.2 Qualité externe et la qualité interne	6
I.3 Management de la qualité.....	7
I.3.1 Principes du management de la qualité	8
I.4 Assurance qualité	9
I.4.1 Roue de Deming	11
II Qualité en industrie pharmaceutique.....	11
.II.1 Qualité des médicaments.....	12
III Système qualité pharmaceutique.....	12
.III.1 ICH Q10	13
Chapitre 2 : Analyse des risques en industrie pharmaceutique	16
I Notion de risque	17
I.1 Définition.....	17
I.2 Classification des risques.....	18
II Gestion des risques.....	19
II.1 Importance de la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutiques	19

II.2	Contexte réglementaire.....	20
II.3	Approche de la gestion des risques qualité selon l'ICH Q9.....	23
II.3.1	Principes de la gestion du risque qualité.....	23
II.3.2	Processus général de gestion du risque qualité.....	24
II.3.2.1	Initiation du processus de gestion du risque.....	25
II.3.2.2	Appréciation du risque.....	25
II.3.2.3	Maitrise du risque.....	27
II.3.2.4	Revue du risque.....	28
II.4	Outils de gestion des risques qualité.....	28
II.4.1	Arbre de défaillance.....	29
II.4.2	Analyse préliminaire des risques : APR.....	29
II.4.3	Hazard Critical Control Points: HACCP.....	30
II.4.4	Hazard and Operability studies : HAZOP.....	30
II.4.5	Analyse de modes de défaillances leur effet et leur criticité : AMDEC.....	31
II.4.5.1	Historique et définitions.....	31
II.4.5.2	Types d'AMDEC.....	33
II.4.5.3	Aspects de l'AMDEC.....	34
II.4.5.4	Etapas de l'AMDEC.....	34
Chapitre 3: Compression des médicaments.....		38
I	Généralité.....	39
I.1	Comprimé pharmaceutique.....	39
I.2	Mélange.....	40
I.3	Compression directe.....	40
I.4	Granulation humide.....	40
I.5	Granulation sèche.....	41
II	Compression.....	41
II.1	Compression à l'échelle de la particule.....	41
II.2	Presses à comprimés.....	43

II.3	Outillage	44
II.3.1	Standardisation des outillages	45
II.4	Phases du cycle de compression	46
III	Problématiques qualités associées à la production des comprimés (60)	47
III.1	Craquèlement	47
III.2	Décalottage	48
III.3	Collage.....	48
III.4	Ebrèchement	49
III.5	Laminage	49
III.6	Présence de points noirs	50
Partie pratique.....		51
I	Introduction.....	52
II	Présentation du lieu de stage : site HIKMA Baba Ali	53
II.1	Historique	53
II.2	Site Hikma Baba Ali	53
III	Présentation du produit CEDROX 1g	55
Matériels et méthodes.....		56
I	Matériels	57
I.1	Presse à comprimés FETT 1200i	57
I.2	Appareil de contrôle in process.....	61
I.2.1	Appareil 1 : FRIABILIMETRE PHARMA TEST	61
I.2.2	Appareil 2 : Désintégrateur PHARMATEST.....	61
I.2.3	Appareil 3 : Balance Sartorius analytique.....	61
II	Méthode	62
II.1	Méthodologie de travail.....	62
II.1.1	Choix de la méthode de travail : AMDEC + diagramme d'ISHIKAWA	62
II.2	Déroulement de l'AMDEC.....	62
II.2.1	Etape 1 : Préparation de l'analyse	62

II.2.2	Etape 2 : Analyse fonctionnelle.....	65
II.2.2.1	Réalisation de la cartographie du processus	66
II.2.2.2	Description du processus de compression CEDROX 1g.....	68
II.2.3	Etape 3 : Analyse qualitative : Modes-causes-effet de défaillance	77
II.2.4	Etape 4 : Analyse quantitative : Evaluation des risques	77
II.2.5	Etape 5 : Hiérarchisation des risques	78
II.2.6	Etape 6 : Prise en charge des défaillances : « actions correctives et préventives ».....	79
Résultats		80
I	Réalisation du diagramme d'ISHIKAWA.....	81
II	Réalisation des tableaux AMDEC.....	81
III	Diagrammes	103
III.1	Répartition des risques en fonction des phases du processus	103
III.2	Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M.....	104
III.3	Répartition des modes de défaillances en fonction du niveau de criticité	105
III.4	Les risques non acceptables associés à la compression.....	106
III.5	Répartition des niveaux de criticité avant et après la mise en place des actions correctives.....	107
Discussion		108
I	Modes de défaillances identifiés	109
II	Répartition des modes de défaillances en fonction des phases du processus de la compression... ..	109
III	Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M.....	110
IV	Criticité des modes de défaillances identifiés	111
V	Risques non acceptables liés à la compression	112
VI	Actions correctives et plan d'action recommandés	113
VII	Limites de la méthode AMDEC.....	116
Conclusion		117
Bibliographie		120
Annexes		126

Table des figures

Figure 1 : La relation entre la qualité externe et la qualité interne	7
Figure 2 : Schéma représentatif d'un système management de la qualité.....	9
Figure 3 :Les règles de l'assurance qualité.....	10
Figure 4 : La roue de Deming.....	11
Figure 5 : Schéma illustrant les caractéristiques du SQP selon l'ICH Q10.....	14
Figure 6 : Différence entre risque, danger et dommage.....	17
Figure 7 : Evolution du risque en fonction de la gravité et la probabilité	18
Figure 8 : Les grandes étapes de la méthodologie de gestion des risques qualité	24
Figure 9 : Exemple de matrice d'évaluation qualitative des risques	26
Figure 10 : Exemple de matrice d'évaluation quantitative des risques.....	27
Figure 11 : Les démarches inductives et déductives	28
Figure 12 : Exemple d'arbre de défaillances	29
Figure 13 : Exemple de rapport d'une analyse préliminaire des risques	29
Figure 14 : Le « PDCA » appliqué à l'AMDEC.....	32
Figure 15 : Aspects de la méthode AMDEC	34
Figure 16 : Diagramme d'ISHIKAWA.....	36
Figure 17 : Procédé de fabrication des comprimés	40
Figure 18 : Illustration des types de déformation pendant et après la compression de particules.....	42
Figure 19 : Mécanisme de la compression	42
Figure 20 : Cycle de fonctionnement des presses à comprimer alternatives	43
Figure 21 : Poinçons et matrices	44

Figure 22 : Extraits du Tableting Specification Manual (TMS)	45
Figure 23 : Principe de fonctionnement d'une presse à comprimer rotative	46
Figure 24 : Les défauts de fabrication des comprimés	47
Figure 25 : Craquèlement des comprimés	47
Figure 26 : Décalottage des comprimés	48
Figure 27 : Collage des comprimés	48
Figure 28 : Ebrèchement des comprimés	49
Figure 29 : Laminage des comprimés	49
Figure 30 : Présence de points noirs dans des comprimés	50
Figure 31 : Logo Hikma	53
Figure 32 : Organigramme Hikma Baba Ali	54
Figure 33 : Produit Cedrox 1g	55
Figure 34 : Presse à comprimés et tableau de commande de la FETTE 1200i	57
Figure 35 : Composantes de la presse à comprimés	58
Figure 36 : Dépoussiéreur	59
Figure 37 : Détecteur de métaux de la Fette	59
Figure 38 : Fette Checkmaster	60
Figure 39 : Friabilimetre PHARMA TEST	61
Figure 40 : Désintégrateur PHARMA TEST	61
Figure 41 : Balance Sartorius analytique	61
Figure 42 : Icones utilisés pour la réalisation de la cartographie	66
Figure 43 : Cartographie du vide de ligne et nettoyage	67
Figure 44 : Cartographie de la compression	67

Figure 45 : Présentation des étapes de la compression au niveau de la presse à comprimés	75
Figure 46 : Diagramme d'ISHIKAWA de la compression.....	77
Figure 47 : Répartition des modes de défaillance en fonction des phases de la compression	103
Figure 48 : Répartition des modes de défaillance en fonction des 5M	104
Figure 49 Répartition des modes défaillances en fonction de leurs niveaux de criticité	105
Figure 50 : Répartition des risques non acceptables	106
Figure 51 : Répartition risques non acceptables en fonction de leurs niveaux de criticité et des 5M	107
Figure 52 : Evolution de la criticité des modes de défaillances avant et après les actions correctives	107

Table des tableaux

Tableau 1 : Matrice de criticité (gravité /occurrence)-NF EN 50126	19
Tableau 2 : Les principaux mots guides et signification	31
Tableau 3 : Les quatre questions de base de l'AMDEC.....	32
Tableau 4 : Tableau AMDEC vierge	37
Tableau 5 : Présentation et dosage du produit Cedrox 1g	55
Tableau 6: Contenance du produit Cedrox 1g	55
Tableau 7:Grille de cotation de la probabilité	63
Tableau 8 : Grille de cotation de la détectabilité	65
Tableau 9 : Paramètres de la compression du produit Cedrox 1g.....	73
Tableau 10: Paramètres et fréquences des contrôles au cours de la compression du produit Cedrox 1g.....	76
Tableau 11: Fraction du tableau AMDEC concernant l'analyse qualitative.....	77
Tableau 12: Fraction du tableau AMDEC concernant l'analyse quantitative.....	78
Tableau 13: Classement de la criticité en fonction de l'IPR.....	78
Tableau 14:Tableau AMDEC de vide de ligne et nettoyage	82
Tableau 15:Tableau AMDEC de l'environnement	86
Tableau 16: Tableau AMDEC de la compression	89
Tableau 17:Tableau AMDEC In Process	99
Tableau 18: Nombre de défaillances relevées par étape du processus.....	103
Tableau 19: Nombre de défaillance relevée en fonction des 5 M.....	104
Tableau 20 Répartition des modes de défaillances par niveau de criticité	105
Tableau 21 : Répartition des risques non acceptables en fonction des phases de la compression	106
Tableau 22 : Tableau AMDEC des risques à criticité majeure.....	113
Tableau 23: Tableau AMDEC des risques à criticité modérée.....	115

Liste des abréviations

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, Leurs Effets et Leurs Criticité

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APR : Analyse Préliminaire des Risques

AQ : Assurance qualité

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

CCP: Critical Control Points

CP: Comprimé

FDA: Food and Drug Administration

GMP: Good Manufacturing Practice

HACC: Hazard Analysis Critical Control Points

HAZOP: Hazard Operability Study

HVAC : Heating Ventilation Air Conditionning

ICH : International Conference of Harmonisation

ISO : Organisation international de normalisation

IPR : Indice de priorité des risques

NF EN Norme française et européenne

PDCA Plan- Do-Check-Act

SQP: Système qualité pharmaceutique

Liste des annexes

ANNEXE I : Extrait du rapport d'inspection de l'ANSM relatif à la gestion des risques

ANNEXE II : Check-list de la vérification du vide de ligne et nettoyage de la FETTE

Introduction

La qualité des médicaments est un élément incontournable au sein de l'industrie pharmaceutique, elle constitue aujourd'hui un garant pour la pérennité de notre système de santé ainsi que ses usagers. Cette dernière répond à des normes qualité internationale très stricte où l'enjeu principale est de garantir la production de médicaments conformes, C'est-à-dire d'assurer la sécurité la qualité et l'efficacité des produits mises sur le marché ainsi que la satisfaction des clients et des consommateurs. Pour cela l'entreprise doit mettre en place un système qualité pharmaceutique bien conçu inspiré des référentiels réglementaires et normatifs en vigueur, s'appliquant tout au long du cycle de vie des médicaments depuis son développement jusqu'à sa mise sur le marché. Ce système met en œuvre un ensemble de dispositions destiné à donner confiance en l'obtention régulière de la qualité. Pour ce faire, ce système doit inclure le concept de gestion des risques.

En industrie pharmaceutique, les risques sont omniprésents, et afin de maintenir la qualité du médicament le long de son processus de fabrication ces risques doivent être détectés, analysés et maîtrisés, il est important de déterminer quelle variable a un impact et dans quelle mesure sa variabilité est la source d'un dommage sur la qualité du médicament. D'où la notion d'analyse des risques.

L'analyse des risques apparaît comme un pivot essentiel d'un système qualité pharmaceutique efficace, Ce concept pourtant récent son application aujourd'hui au sein des industries pharmaceutiques est devenu indispensable pour le contrôle et la maîtrise des risques inhérents à la production des produits médicamenteux ainsi que la protection de leur patrimoine contre les risques aléatoires et donc financières qu'elles peuvent subir.

De ce fait, quel est alors l'outil le plus pertinent pour une analyse des risques optimale ? quels sont les démarches à suivre pour appliquer cette analyse sur terrain ? Et pourquoi est-il si important d'instaurer le concept d'analyse des risques au sein des industries pharmaceutiques ?

Afin de répondre à ces problématiques, le présent manuscrit a été élaboré en 2 parties :

Une partie théorique où nous aborderons en premier lieu la notion de la qualité et du système qualité pharmaceutique, En second lieu, la gestion des risques sera abordée à travers des définitions, puis une présentation des référentiels en vigueur notamment l'ICH Q9 et ses différents méthodes d'analyse des risques. Au final un aperçu du processus de la compression aura lieu.

Après avoir présenté le contexte d'étude, la partie pratique s'intéressera à la mise en pratique des éléments théoriques étudiés précédemment en exposant le travail d'application de l'analyse des risques au processus de la compression du produit Cedrox 1g au sein du site HIKMA BABA ALI.

Partie théorique

Chapitre 1

Qualité et système qualité pharmaceutique

I Notion de la qualité

I.1 Définition :

La qualité est un concept pluriel qui n'est pas si facile à visualiser et qui a fait l'objet de nombreuses interprétations et perspectives. Plusieurs définitions lui sont attribuées :

- **Selon l'AFNOR**

"Un produit ou service de qualité est un produit dont les caractéristiques lui permettent de satisfaire les besoins exprimés ou implicites des consommateurs" (1)

- **Selon l'ISO 9000 :2000 :**

« La qualité est l'ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites » (2)

- **Selon la dernière version de l'ISO 9000 :2015**

"L'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences"

Telles sont les définitions de la qualité selon les grandes organisations de réglementations qui s'appuient énormément sur le concept de la satisfaction du client.

I.2 Qualité externe et qualité interne

Dans la pratique la qualité est devisée sous deux formes :

A. Qualité externe

Est basée sur la satisfaction des besoins du client qu'il soit interne (impliqué à l'élaboration du produit /service) ou externe (consommateur du produit/service). Avant l'usage du produit (service) le client attend que ces derniers aient un certain nombre de caractéristiques conformes à ses exigences : c'est la qualité attendue.

Mais ce qui est attendue n'est pas toujours égal à celui réalisé, durant cette étape le client compare le produit qu'il perçoit à ses attentes et exprime son degré de satisfaction : c'est la qualité perçue. De ce fait la qualité externe est estimée en comparant la qualité attendue et la qualité perçue

B. Qualité interne :

Est associé à l'organisation de l'entreprise et son aptitude à atteindre des objectifs de conformité du produit (service) vis-à-vis du client et des réglementations associées. La totalité du personnel est impliqué et ce afin d'assurer le fonctionnement interne de l'entreprise.

Pour une entreprise la qualité est la résultante de deux types d'approche :

Qualité programmée : l'entreprise s'organise pour répondre aux besoins (implicites et exprimés) exigés par le client à travers des processus et des activités spécifiques.

Qualité réalisée : Les produits conçus doivent être conformes aux spécifications de conception.

De ce fait, la qualité externe est étroitement liée à la qualité interne l'une est complémentaire à l'autre, cette relation peut être résumé à travers le schéma suivant :

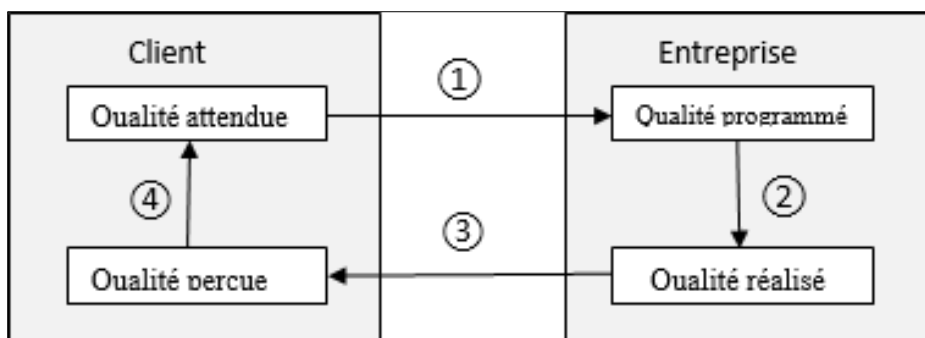


Figure 1 : La relation entre la qualité externe et la qualité interne (6)

I.3 Management de la 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. ».

Le management de la qualité ou système management de la qualité est considéré comme une nouvelle approche managériale qui s'applique sur tous les services de l'entreprise et la mobilise vers des objectifs communs, ces objectifs reposent sur l'évaluation permanente de la

performance des processus clés de l'entreprise et de donner une assurance en matière de qualité avec les partenaires internes et externes.

Pour la bonne application de ce système les entreprises s'appuient sur la norme ISO 9001 qui définit un système management qualité comme : « un ensemble d'activités coordonnées pour orienter et contrôler un organisme en matière de qualité » Il s'agit de l'unique norme de la famille ISO 9000 à pouvoir être utilisée pour la certification (3) (4)

I.3.1 Principes du management de la qualité :

La norme ISO 9001 :2015 définit les 8 principes de management de la qualité qui permettent de structurer l'approche management qualité au sein de l'entreprise : (5)

1. Orientation client
2. Leadership
3. Implication du personnel
4. Approche processus
5. Amélioration continue
6. Prise de décision fondée sur des preuves
7. Management des relations avec les parties intéressées
8. La relation mutuellement bénéfique avec les fournisseurs.

D'après ces principes, la notion du système management qualité est générale et implique l'ensemble des personnes qui sont inclus, et ce avant la réception des matières premières /produits qui s'articule autour de la relation avec les fournisseurs jusqu'à la satisfaction du client.

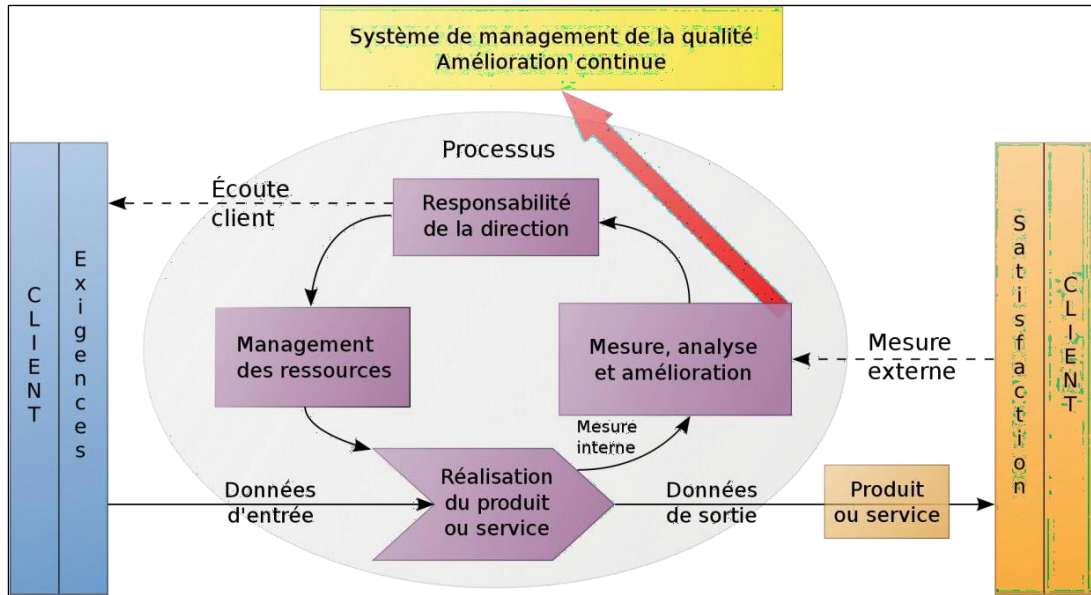


Figure 2 : Schéma représentatif d'un système management de la qualité (6)

A. Assurance qualité :

L'assurance de la qualité est une approche proactive qui vise les stratégies, les processus et les actions nécessaires pour garantir un maintien et une amélioration de la qualité (7), elle a connu une évolution au cours du temps. De ce fait plusieurs définitions lui sont attribués, La norme ISO 8402-94 définit l'assurance qualité comme un « Ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que de besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité. » (6), par la suite cette définition a été simplifiée par la norme ISO 9000 :2005 qui retient comme définition de l'assurance qualité : " La partie du management de la qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites" (8).

Ces définitions permettent de tirer deux objectifs de l'assurance qualité, le premier est d'assurer la conformité du produit en amont du processus de manière à confirmer aux clients la sécurité et la qualité des produits, tandis que le deuxième objectif repose sur la démonstration que le premier objectif peut être atteint par le biais de documents qui permettent une traçabilité et décrivent de façon précise les processus et les précautions à suivre en dérivement de la qualité

Dans la pratique, l'assurance qualité est régie par un ensemble de règles centré sur la traçabilité, telle que présentée ci-dessous

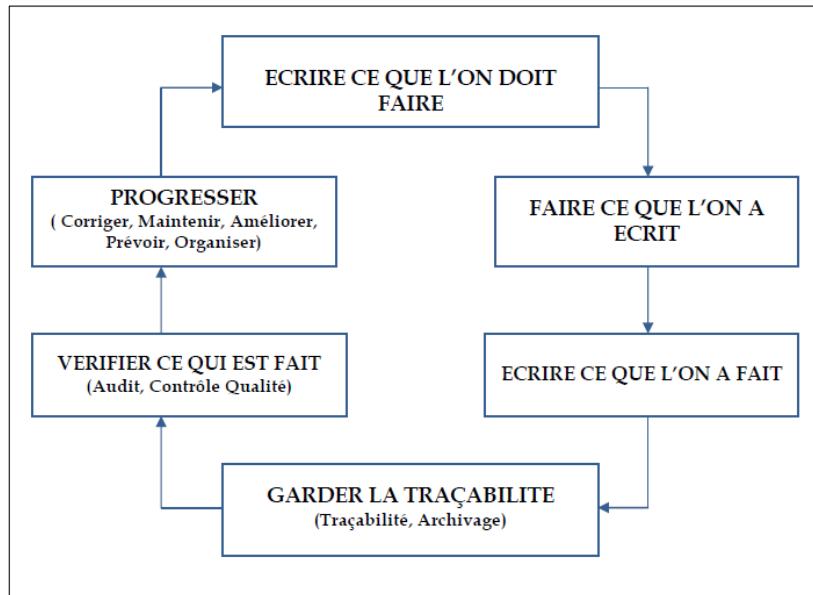


Figure 3 : Les règles de l'assurance qualité (9)

La mise en place d'un système assurance qualité fiable repose sur l'un des principaux piliers d'une démarche qualité, c'est la notion **d'amélioration continue** (10). Bien connue dans le monde du management l'amélioration continue est une démarche cyclique qui permet une évolution permanente de la qualité interne et externe de l'entreprise dans le but d'atteindre des objectifs fixés à la fin de chaque cycle, pour assurer cela la roue de Deming est la méthode de choix.

I.4.1 Roue de Deming :

La roue de Deming aussi appelé la méthode PDCA (Plan, Do, Check, Act) est devenue un véritable moteur de progrès dans l'entreprise, elle comporte quatre étapes successives, chacune entraînant l'autre. Sa mise en œuvre doit permettre d'améliorer sans cesse la qualité d'un produit ou d'un service (11).

Ces étapes sont décrites comme suit (12) :

- 1) Plan (planifier) : c'est définir ce que l'on veut obtenir et comment l'obtenir.
- 2) Do (faire, réaliser) : c'est mettre en place les moyens prévus et les hommes nécessaires pour mettre en œuvre les actions afin d'atteindre les objectifs et maîtriser les processus dans les conditions souhaitées.

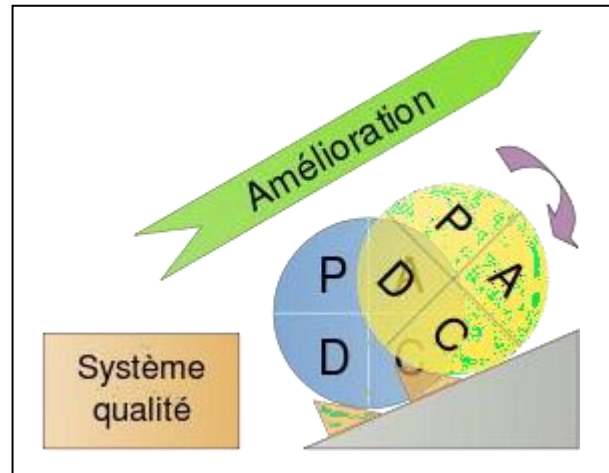


Figure 4 : La roue de Deming (45)

3) Check (vérifier, contrôler, mesurer) : c'est vérifier que ce que l'on a fait est conforme à ce qui avait été planifié.

4) Act (améliorer, réagir) : c'est rechercher et analyser des possibilités de progrès puis les mettre en œuvre.

II Qualité en industrie pharmaceutique :

Aujourd'hui la qualité est devenue d'une importance cruciale au sein des industries pharmaceutiques, pour ce faire un service assurance qualité est intégré au sein de chaque entreprise ce dernier veille à ce que les médicaments soient fabriqués dans les meilleures des conditions et d'assurer la production de médicaments de qualité. Par ailleurs et en vue de réaliser ses objectifs l'assurance qualité met en place un système qualité pharmaceutique qui permet de structurer la politique qualité interne en s'appuyant sur des considérations mêlant innovation et réglementation afin d'élaborer d'une façon performante des moyens de réduction des risque qualité et donc une amélioration continue de la qualité des médicaments.

II.1 Qualité des médicaments :

Dans l'industrie pharmaceutique, la qualité du médicament peut se décomposer en deux parties : (13)

A. Qualité Santé Publique :

Est clairement définie c'est celle du prototype décrite dans la partie pharmaceutique du dossier de demande d'autorisation sur le marché (AMM). Elle concerne les éléments intervenant dans l'efficacité, l'innocuité, la stabilité, cette qualité est « figée ». (14)

Ainsi, selon la Pharmaceutical Manufacturers Association (P.M.A.) :

« 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 ». (15)

« La pertinence d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux pour l'usage auquel est destiné. Ce terme comprend des attributs tels que l'identité, force et pureté » (16)

Telle est la définition de la qualité des médicaments selon FDA-ICH (International Conference of Harmonisation).

B. Qualité Commerciale :

Certaines caractéristiques ne figurent pas dans le dossier AMM mais sont indispensables pour garantir la qualité totale du médicament, Il s'agit aussi bien de la couleur des étuis, que des délais de livraison.

III Système qualité pharmaceutique :

Le système qualité pharmaceutique est une entité d'éléments mise en œuvre par le service qualité au sein de l'industrie pharmaceutique dans le but d'augmenter l'assurance qu'un produit est conçu dans des conditions optimales avec un minimum de risque et un maximum de qualité. Il doit être bien conçu et soutenu en matière de documentation, de ressources et responsabilités.

Ces éléments se retrouvent dans la partie III documents GMP : « Q10 Note for Guidance on Pharmaceutical Quality System », ainsi que dans les BPF européennes Au chapitre 1 intitulée « Système qualité pharmaceutique » les BPF donne une définition au SQP : « La taille et la

complexité des activités de l'entreprise doivent être prises en considération lors du développement d'un nouveau système qualité pharmaceutique ou lorsque l'existant est modifié. La conception du système doit intégrer les principes appropriés de gestion du risque, incluant notamment l'utilisation des outils adaptés. Alors que certains aspects du système peuvent concerner l'ensemble de l'entreprise et d'autres être spécifiques à un établissement, l'efficacité du système est normalement démontrée au niveau de l'établissement » (17)

Les BPF décrit 17 objectifs d'un système qualité pharmaceutique bien conçu parmi lesquels on cite : (17)

- ✓ Les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des bonnes pratiques de fabrication.
- ✓ La réalisation du produit est obtenue en concevant, planifiant, mettant en œuvre, maintenant et améliorant continuellement un système qui permet la mise à disposition constante de produits de qualité appropriée.
- ✓ Un niveau approprié d'analyse des causes principales doit être appliqué pendant l'investigation des déviations, des défauts potentiels de produit et autres problèmes. Ceci peut être déterminé en utilisant les principes de la gestion du risque qualité.
- ✓ Les responsabilités de la direction sont définies sans équivoque.
- ✓ Le système qualité pharmaceutique doit être défini et documenté. Un manuel qualité ou une documentation équivalente doit être établi et contenir la description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités de l'encadrement

III.1 ICH Q10 :

En plus des BPF et afin de renforcer leur système qualité pharmaceutiques, les industries pharmaceutiques intègrent de façon optionnelle la ligne directrice ICH Q10 qui décrit un modèle pour un système de la qualité pharmaceutique efficace et s'appuie sur les concepts de qualité de l'ISO 9000 il comprend ainsi les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (18).

ICH Q10 vient au complément de l'ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et l'ICH Q9 « Gestion des risques pharmaceutiques » dont le but commun est de garantir la production des médicaments de qualité et ce depuis la phase de développement. (9)

La ligne directrice s'applique tout au long du cycle du médicament et couvre les étapes suivantes :

1. Développement pharmaceutique

2. Transfert de technologie
3. Fabrication commerciale
4. Arrêt du produit

Cette figure illustre les caractéristiques de l'ICH Q10 tout au long du cycle de vie du produit (partie haute du diagramme), et met le point sur l'application des BPF régionales ainsi qu'aux produits d'études cliniques.

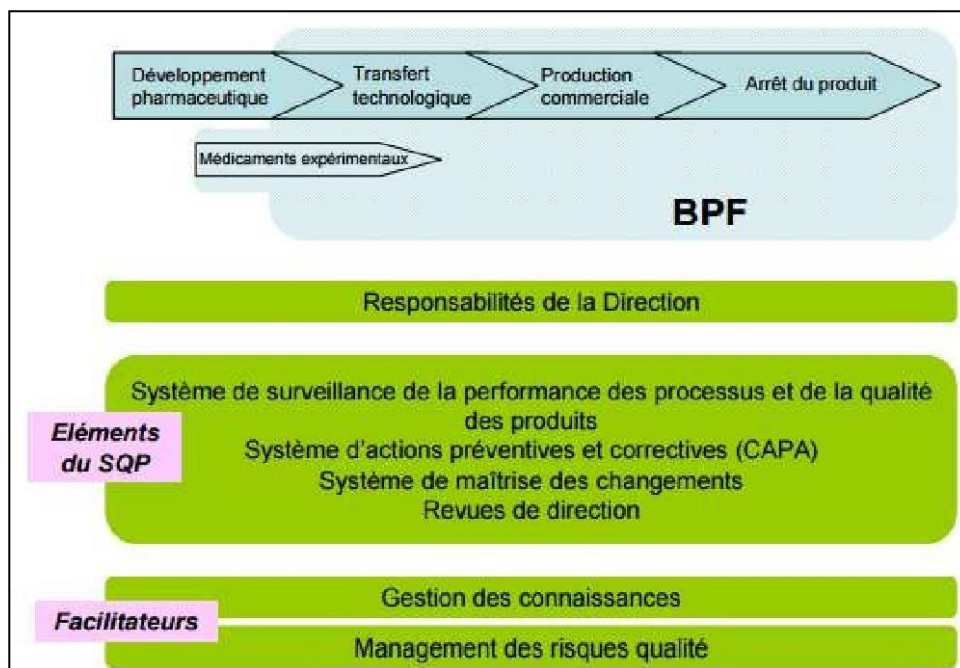


Figure 5 : Schéma illustrant les caractéristiques du SQP selon l'ICH Q10 (9)

La barre horizontale suivante montre l'importance de l'implication de la direction ainsi que les responsabilités du management à toutes les étapes du cycle de vie du produit.

La barre horizontale éléments du SQP répertorie les éléments du système qualité pharmaceutique qui servent de piliers majeurs dans le cadre du modèle, Ces éléments doivent être appliqués de façon appropriée et proportionnelle à chacune des étapes du cycle de vie dont le but commun est l'amélioration continue du système :

- ✓ **Un système de surveillance de la performance du procédé et de la qualité du produit :** Mise en place d'un système de surveillance impliquant la gestion des risques afin d'identifier les causes influençant la performance du procédé et la qualité du produit, Il repose sur l'ensemble des retours, internes ou externes, faits sur la qualité des produits.
- ✓ **Un système d'actions correctives et préventives (CAPA) :** l'apparition d'un problème au sein de l'entreprise (déviations, rappel de lot ...) nécessite la mise en place de l'approche CAPA

- ✓ **Un système de gestion des changements** : Permet d'éviter les conséquences inattendues du fait des changements
- ✓ **Revue de la direction** : Elle permet de vérifier que la performance des procédés et que la qualité des produits est bien maîtrisée et présente.

Chapitre 2

Analyse de risque en industrie pharmaceutique

I Notion de risque

I.1 Définition

La définition du terme « risque » est un préalable indispensable à la bonne compréhension de l'approche d'analyse des risques. En effet, le risque est une notion qui peut paraître relativement évidente, mais les définitions qui lui sont associées sont rarement suffisantes. D'où la nécessité de lui attribuer une définition bien précise facilitant l'appréhension et la gestion des risques qui peuvent survenir au cours des activités quotidiennes des industries

Dans le dictionnaire, le mot « risque » est défini comme :

- « (une) possibilité, probabilité d'un fait, d'un évènement considéré comme un mal ou un dommage.
- « (un) danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé » (19)

Ces définitions soulignent le fait que le risque peut être associé à deux paramètres : la probabilité et le danger. La deuxième définition considère le risque comme étant un danger, hors que ces deux termes sont totalement différents.

Le mot « danger », quant à lui est défini dans le dictionnaire comme : « ce qui constitue une menace, un risque pour quelqu'un, quelque chose ; situation où l'on se sent menacé » (20).

De ce fait les notions de risque et danger sont inséparables où l'une est intégré dans l'autre sans pour autant avoir le même sens. Il est important alors de ne pas confondre ces deux termes. En effet, dans une démarche de gestion des risques, une réduction des risques ne signifie pas une réduction du danger, et la présence d'un danger grave n'est pas associée à un risque élevé. A ce niveau-là seul la probabilité peut trancher entre ces deux notions (21).




	Danger	Risque	Domage
	Propriété intrinsèque d'une situation, d'un produit, d'un équipement susceptible de causer un dommage.	Éventualité pour la personne de rencontrer un danger.	Préjudice subi par la personne.
	Exemples	Exemples	Exemples
	• Présence d'eau sur le sol d'un atelier.	• Risque de glissade sur le sol mouillé.	• Fracture
	• Stockage de produits chimiques dans un local non ventilé.	• Risque d'inhalation de produits chimiques nocifs.	• Maladie professionnelle
	• Défaut d'isolation d'un équipement électrique.	• Risque d'électrocution.	• Décès

Figure 6 : Différence entre risque, danger et dommage (24)

Ainsi Selon l'ISO/Guide 73 :2009 « Management du risque – Vocabulaire », un risque est souvent exprimé en termes de combinaison entre sa gravité (conséquences d'un événement) et de la probabilité de survenue d'un danger (vraisemblance ou fréquence) (22). De ce fait plus la probabilité de la survenue de l'événement indésirable ainsi que sa gravité sont élevés plus le risque est inacceptable.

I.2 Classification des risques

La classification des risques prend en compte comme est défini précédemment les notions de gravité du risque et la probabilité d'apparition du risque (ou occurrence). La classification des risques alors peut être obtenue à partir de la formule suivante :

$$\text{Risque} = \text{Gravité} \times \text{Probabilité}$$

La gravité du risque varie en fonction de la dangerosité et les moyens à mettre en œuvre en vue de le gérer, c'est à dire les moyens de protection (23).

La fréquence est en fonction de l'exposition, c'est à dire du nombre de cibles exposés, du temps d'exposition et de la prévention mise en œuvre pour diminuer la fréquence d'exposition au danger (23).

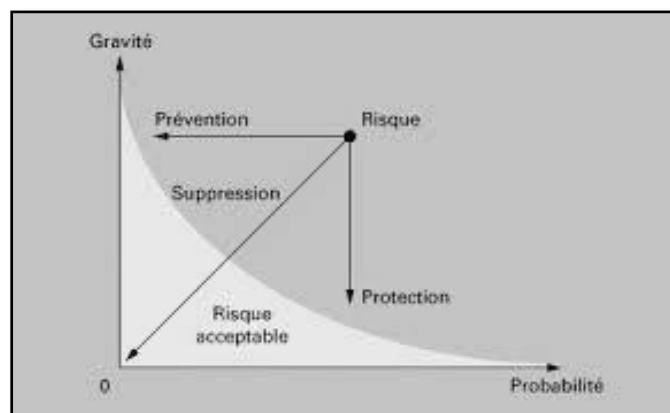


Figure 7 : Evolution du risque en fonction de la gravité et la probabilité

La norme NF EN 50126 propose une matrice de classification des risques où les niveaux de gravité et probabilité d'occurrence sont croisés afin de positionner les différentes zones de risques. (24)

Tableau 1 : Matrice de criticité (gravité /occurrence) -NF EN 50126 (25)

Gravité Occurrence	INSIGNIFIANT	MARGINAL	CRITIQUE	CATASTROPHE
Invraisemblable	Négligeable	Négligeable	Négligeable	Négligeable
Improbable	Négligeable	Négligeable	Acceptable	Acceptable
Rare	Négligeable	Acceptable	Indésirable	Indésirable
Occasionnel	Acceptable	Indésirable	Indésirable	Inacceptable
Probable	Acceptable	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable
Fréquent	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable	Inacceptable

II Gestion des risques

II.1 Importance de la gestion des risques dans l'industrie pharmaceutiques

L'objectif principal des industries pharmaceutiques est de garantir la qualité et l'efficacité de ses produits, la sécurité de ses patients ainsi que la maîtrise des plans réglementaires et économique. "Pour ce faire l'ensemble des risques rencontrés tout au long du circuit du médicament doivent être gérés et maîtrisés afin de minimiser les dommages qui peuvent survenir. On parle alors de la gestion ou du management des risques.

Elle est axée sur trois grandes principes (26) :

- L'identification des défaillances d'un procédé de fabrication, d'un équipement, d'un processus, etc., pouvant présenter un risque et avoir un impact sur la qualité du médicament.
- L'évaluation et l'analyse des risques
- La maîtrise des risques

De nos jours, la démarche de gestion des risques constitue une préoccupation majeure pour les industries pharmaceutiques, en effet en France cette dernière est intégrée au Plan de Gestion des Risques (PGR) mise en place en 2005 par le ministère de la santé et de la prévention. Il vise, dans une démarche proactive, à mieux caractériser, quantifier, prévenir ou minimiser les

risques d'un médicament, à obtenir des informations manquantes lors de la mise sur le marché et à surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation (27).

Ainsi L'ANSM évalue les risques sanitaires présentés par les médicaments et s'assure de leurs conformités aux réglementaire par le biais des inspections régulières des établissements de santé. Leur nouveau format de rapport d'inspection intègre une partie propre à l'identification des risques. (Annexe 1) (28)

II.2 Contexte réglementaire :

Sur le plan règlementaire, de nombreux référentiels sont utilisés dans le cadre de gestion des risques, ces derniers peuvent être classés en deux catégories :

- **Référentiels opposables** : dont l'application est obligatoire au sein des industries pharmaceutiques et sont vérifiés en premier lieu lors des inspections par les autorités, Ils conditionnent et structurent la production des produits pharmaceutiques ainsi que leur qualité, de ce fait un non-respect de ces référentiels provoquent une non-conformité de ces produits. C'est le cas des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).
- **Référentiels non opposables** : dont l'application est optionnelle, mais recommandé. C'est le cas des normes ISO et des ICH.

A. Bonnes pratiques de fabrication

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication comme : « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché » (29).

En Algérie Les BPF sont les référentiels dont les autorités obligent à suivre, ils sont appliqués sur tous les aspects du processus de fabrication depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit afin d'assurer que les produits sont fabriqués et contrôlés conformément aux standard de qualité requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Les BPF sont organisés en trois parties :

- Partie I : Bonnes pratiques de fabrication des médicaments à usage humain.
- Partie II : Bonnes pratiques de fabrication pour les substances actives utilisées comme matière première dans les médicaments.

- Partie III : Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication.

La partie I est divisée en neuf chapitres :

- Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique ;
- Chapitre 2 : Personnel ;
- Chapitre 3 : Locaux et matériel ;
- Chapitre 4 : Documentation ;
- Chapitre 5 : Production ;
- Chapitre 6 : Contrôle de la qualité ;
- Chapitre 7 : Activités externalisées ;
- Chapitre 8 : Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments ;
- Chapitre 9 : Auto-inspection

De plus la notion de gestion des risques apparaît dans la partie III des BPF où les principes de l'ICH Q9 sont présentés, elle est également abordée dans le chapitre I : système qualité pharmaceutique, et définit la gestion du risque comme : « un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Elle peut être appliquée de façon prospective ou rétrospective » (30).

B. Normes ISO :

Contrairement aux BPF les normes ISO ne sont pas obligatoirement applicables et ne sont pas spécifiques aux industries pharmaceutiques. Toutes les entreprises de différents secteurs peuvent l'adopter et obtenir une certification pour une norme ISO (31).

L'ISO (International Standardization Organization ou Organisation Internationale pour la Normalisation) a été créé en 1946 et est considérée comme une organisation non gouvernementale éditrice de plus de 19500 de normes internationales. Elle est présente dans 162 pays en raison d'un membre par pays.

Les lignes directrices des normes ISO sont rédigées par un consensus international d'experts dans le domaine. De ce fait, et afin de mener à bien le domaine couvert par la norme et obtenir une certification ISO, les entreprises n'ont plus qu'à suivre ces modèles et être conformes aux exigences spécifiques de la norme.

L'approche de gestion du risque est également abordée dans les normes ISO, la norme ISO 31000 en est la plus populaire. Elaborée en 2009 et revue en 2018 cette dernière vise à structurer

la démarche de gestion des risques à partir de ses lignes directrices et de ses principes, elle est applicable par tout type d'organisme sans distinction de taille, d'activité ou de secteur (32).

Quatre parties sont mises en œuvre par la norme ISO 31000 (33) :

- Le vocabulaire lié au management des risques ;
- Les principes du management du risque ;
- Le cadre organisationnel ;
- Le processus de management des risques

C. ICH (The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)

Le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain, est présenté sous forme d'ensemble de lignes directrices incluant plusieurs thèmes, Depuis sa création en 1990, l'ICH évolue progressivement pour répondre au développement croissant à l'échelle mondiale des médicaments. La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation à l'échelle mondiale afin de s'assurer que des médicaments sécurisés, efficaces et de grande qualité sont élaborés et enregistrés de la manière la plus efficace possible. L'harmonisation est obtenue par l'élaboration des lignes directrices de l'ICH au moyen d'un processus de consensus scientifique avec des experts de la réglementation et de l'industrie pharmaceutique. La clé du succès de ce processus est l'engagement des organismes de réglementation de l'ICH à mettre en œuvre des lignes directrices correspondantes à 4 thèmes (34) :

- ICH Q → International Conference on Harmonization Quality: 14 lignes directrices.
- ICH S → International Conference on Harmonization Security: 12 lignes directrices.
- ICH E → International Conference on Harmonization Efficacy : 20 lignes directrices.
- ICH M → International Conference on Harmonization Multidisciplinary : 14 lignes directrices.

L'application des lignes des directrices de l'ICH et contrairement aux normes ISO n'accrédite pas une certification, cependant elles sont propres à l'industrie pharmaceutique et sont fortement recommandés par les BPF mais leur adoption au sein des établissements pharmaceutiques n'est pas obligatoire.

Les ICH ont consacré une ligne directrice spécifique à la gestion et analyse des risques faisant partie intégrante de la thématique de qualité : ICH Q9.

L'ICH Q9 décrit un modèle à appliquer afin de minimiser les risques qualité probables le long du processus de fabrication grâce à une démarche et des outils de gestion de risques qui y sont expliqués.

II.3 Approche de la gestion des risques qualité selon l'ICH Q9 :

La ligne directrice ICH Q9 élaborée en 2005 constitue aujourd'hui l'un des référentiels fiables en matière de gestion des risques qualité. Néanmoins, leur application reste tout de même optionnelle, il convient de préciser que l'absence de stratégie de gestion des risques peut être considérée comme une insuffisance lors des inspections, au regard des BPF (35). Si elle est correctement appliquée elle contribue à l'amélioration du système qualité pharmaceutique et la maîtrise des risques en formalisant une approche systématique du management du risque qualité (36).

Idéalement le concept de gestion des risques devrait être appliqué à priori des processus afin de prévenir les risques probables, identifier les processus les plus susceptibles de provoquer des dommages ainsi que leurs points faibles dans le but d'optimiser les procédés pharmaceutiques et garantir l'efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments (37).

II.3.1 Principes de la gestion du risque qualité

La gestion de risque qualité repose sur deux principes fondamentaux :

- Les connaissances scientifiques constituent la base de l'évaluation du risque qualité dont l'objectif principal est la protection du patient.
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation doit être proportionnel au niveau du risque considéré (36).

II.3.2 Processus général de gestion du risque qualité

Le diagramme ci-dessous présenté par l'ICH Q9 schématise les grandes étapes du processus de gestion du risque. En effet une équipe pluridisciplinaire formée d'experts et de personnes compétentes de différents services est habituellement mise en place afin de garantir une démarche de gestion du risque optimal.

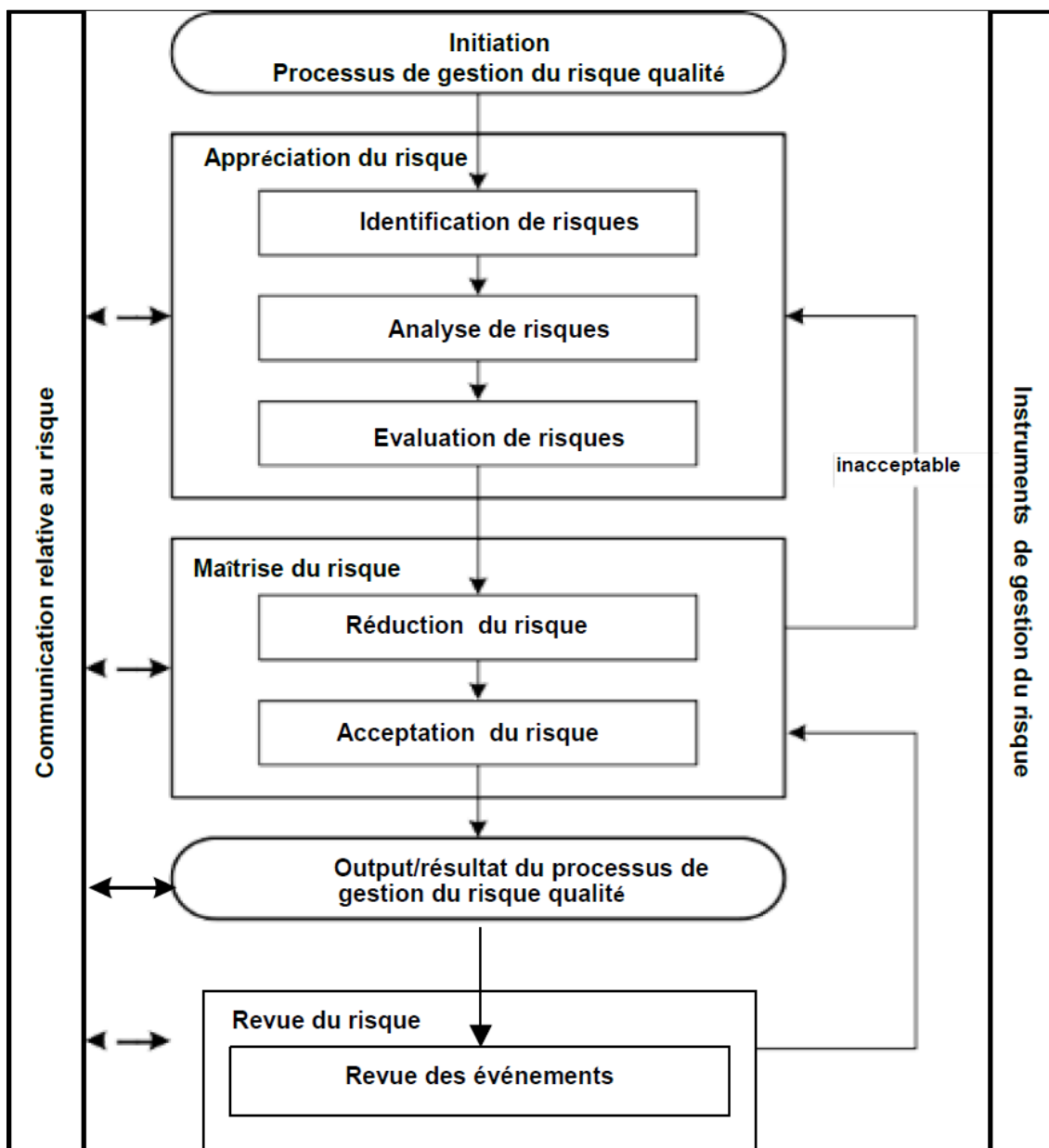


Figure 8 : Les grandes étapes de la méthodologie de gestion des risques qualité (35)

D'après le schéma représenté ci-dessus, le processus de gestion des risques peut être divisé en 4 grandes étapes : Initiation du processus de gestion des risques – appréciation du risque – Maîtrise du risque – revue du risque.

II.3.2.1 Initiation du processus de gestion du risque :

Le management du risque Qualité repose sur un processus bien conçu afin d'améliorer la prise de décisions factuelles concernant le risque.

Initiation d'un processus de gestion du risque qualité peut inclure les étapes suivantes (36):

- Définition des problèmes associés au 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.

II.3.2.2 Appréciation du risque :

Trois étapes distinctes caractérisent la démarche d'appréciation du risque :

Etape 1 : IDENTIFICATION DU RISQUE. Qu'est-ce qui peut mal se passer ?

Etape 2 : ANALYSE DU RISQUE. Quelle est la probabilité d'occurrence de ce problème ?

Etape 3 : ÉVALUATION DU RISQUE. Quelle est le degré de gravité que cela aurait-il ?

A. Identification du risque

Sans une bonne connaissance des risques, il n'est pas évident de mettre en œuvre des mesures adéquates afin d'éviter leur probable apparition. De ce fait une identification des risques et une description de tous les dangers et facteurs de risques associés aux sujets sont primordial avant toute analyse du risque (37).

B. Analyse du risque

Une fois le risque identifié, l'analyse du risque vient estimer les événements responsables à la survenue de la situation à risque, il s'agit d'un processus qualitatif ou quantitatif qui met un lien entre la probabilité de l'occurrence et la gravité des dangers. Dans certains outils de gestion de risque la détectabilité du danger intervient aussi comme facteur d'estimation du

risque. L'analyse du risque doit répondre à la question « est-il possible que cela arrive souvent, et si oui : est-ce détectable ? » (38).

Le concept d'analyse du risque peut être divisé en deux approches (39) :

- **Approche déterministe** : utilisée le plus souvent dans les processus à haut risque, elle consiste à évaluer les dysfonctionnements en recherchant les scénarios à pire cas possible (worst case) ainsi que leurs conséquences, vu leurs très faible probabilité d'occurrence ces scénarios ne sont pas les plus représentatifs.
- **Approche probabiliste** : consiste à calculer les probabilités associées à la survenance d'un événement faisant partie du processus de réalisation d'un scénario à risque donné ainsi que ses conséquences, ces résultats sont comparés à des critères d'acceptabilité et si nécessaire les mesures de maîtrise des risques seront renforcées.

C. Evaluation du risque

L'évaluation du risque repose sur une comparaison entre les risques identifiés et analysés à des critères de risque donné afin d'hierarchiser le risque d'une façon qualitative ou quantitative.

Dans le cas où le risque est évalué qualitativement une classification à trois niveaux en fonction de la probabilité d'occurrence et la gravité est généralement employée (23).

La figure ci-dessous représente un exemple d'évaluation qualitative en utilisant un code à trois couleurs exprimant chacun un niveau de risques : Haut (rouge) – Moyen (Jaune) – Faible (Vert).

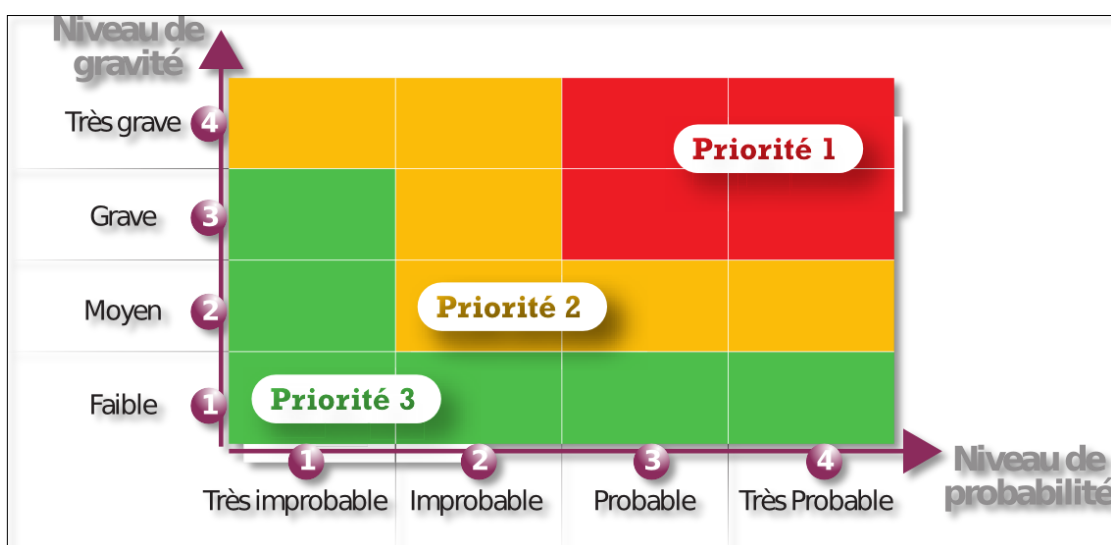


Figure 9 : Exemple de matrice d'évaluation qualitative des risques (28)

Dans le cas où le risque est évalué quantitativement il sera caractérisé par des scores de risque en fonction de la gravité et de la probabilité de la survenue du risque (23).

La figure ci-dessous représente une matrice d'évaluation quantitative en utilisant également un code à trois couleurs où chaque colonne représente un score de risque, allant de 1 à 25 à titre d'exemple.

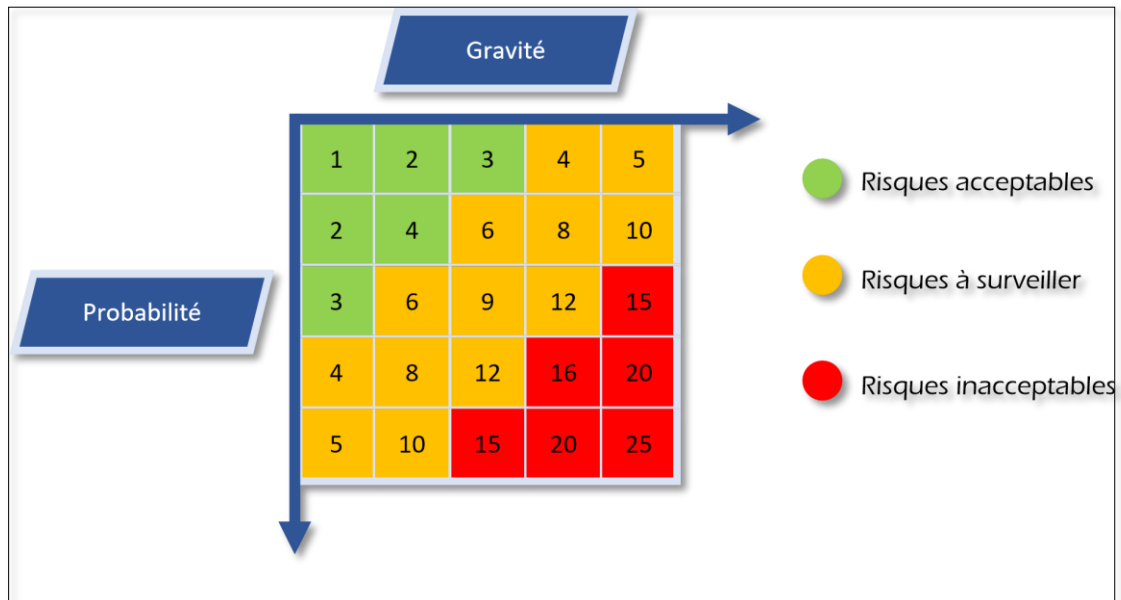


Figure 10 : Exemple de matrice d'évaluation quantitative des risques (28)

L'évaluation et la hiérarchisation des risques permet et d'implanter la notion d'acceptabilité des risques de prioriser les actions d'améliorations lors de l'étape de maîtrise du risque.

II.3.2.3 Maîtrise du risque :

La deuxième étape définie par l'ICH Q9 est déterminée par la maîtrise du risque, cette dernière repose sur deux principes : La réduction et/ou l'acceptation du risque. Ceci en se basant sur les résultats de l'étape précédente.

A. Réduction du risque :

Si le risque identifié dépasse le seuil d'acceptabilité une réduction ou élimination du risque est préconisée par le biais de mesures visant à diminuer la gravité et/ou la probabilité et/ou la détectabilité (36).

B. Acceptation du risque :

Si le risque identifié est inférieur au seuil d'acceptabilité, alors il pourra être accepté tel quel tant qu'il n'affecte pas la qualité du médicament et la santé du patient (36).

II.3.2.4 Revue du risque

Une revue et un suivi périodique des résultats du processus de gestion des risques est indispensable afin de prendre en considération les nouvelles connaissances et expériences acquises et évaluer l'efficacité des actions mises en place. En outre, les nouvelles connaissances et informations acquises en relation avec le risque doivent être prises en considération afin de corriger, le cas échéant, la décision précédente d'acceptation ou de réduction du risque (40).

II.4 Outils de gestion des risques qualité

L'ICH Q9 propose des outils facilitant la mise en place de l'approche gestion du risque qualité par l'industrie pharmaceutiques ainsi que les autorités compétentes, Cependant ces outils ne sont pas applicables à toutes les situations dans lesquelles une procédure de gestion du risque qualité est employée.

Ces outils peuvent être classés en fonction de leurs aspects : aspect qualitatif ou quantitatif ou combinés. Comme ils peuvent être classés en fonction de leur caractère inductif ou déductif.

Les outils à aspect qualitatifs font appel systématiquement au raisonnement par induction (de la cause d'anomalie aux conséquences éventuelles) ou par déduction (de l'effet en remontant aux causes).

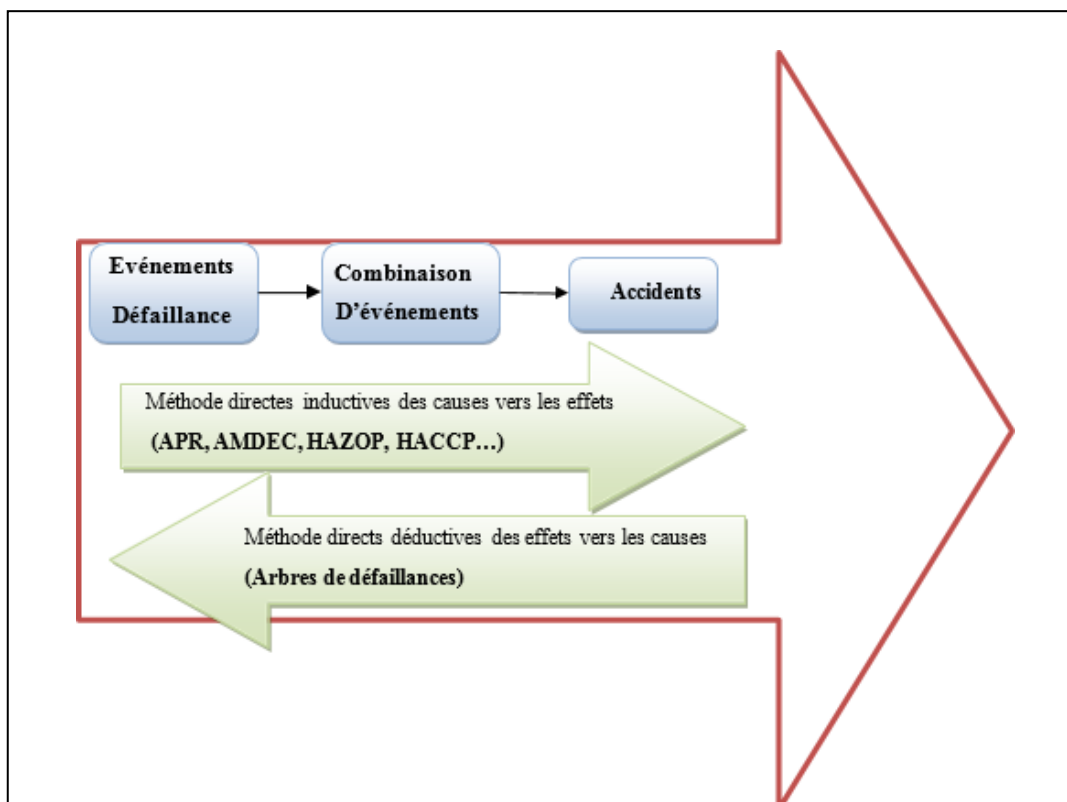


Figure 11 : Les démarches inductives et déductives (25)

II.4.1 Arbre de défaillance :

L'arbre de défaillance est la seule méthode à caractère déductif, elle repose sur l'évaluation des défaillances d'un système ou un processus avec une possibilité de combiner plusieurs causes de défaillance en identifiant les chaînes causales, Les résultats sont présentés sous forme de graphe comme illustré dans la figure suivante (36).

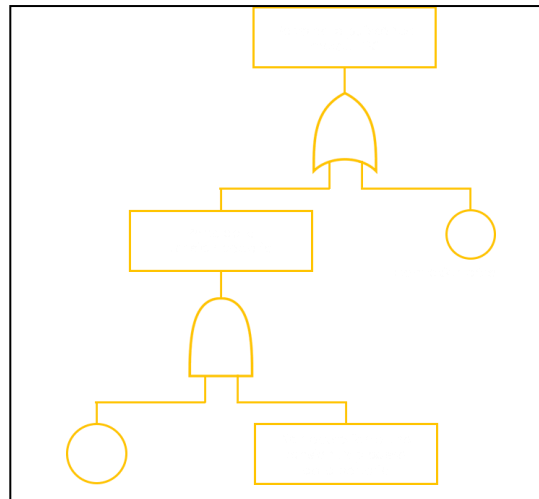


Figure 12 : Exemple d'arbre de défaillances (69)

II.4.2 Analyse préliminaire des risques : APR

L'analyse préliminaire des risques est l'un des principaux outils à utiliser lors des premières phases de mise en place d'un système, ce dernier doit être clairement défini afin d'identifier les dangers d'une installation et ses causes, et d'évaluer la gravité des conséquences. Elle est souvent appliquée lors d'études préliminaires et est mise en œuvre en amont d'autres analyse (41) (36).

Elle consiste à identifier les situations dangereuses, leurs conséquences ainsi que les barrières déjà existantes contre le danger, puis une hiérarchisation du danger en combinant la gravité et la probabilité, finalement une proposition de nouvelle action correctives possibles.

Les résultats seront présentés dans un tableau comme illustré dans la figure suivante.

Fonction ou système :									Date :	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
N°	Produit ou équipement	Situation de danger	Causes	Conséquences	G ₀ *	Mesures de sécurité existantes	P*	G*	Propositions d'améliorations	Observations

*G₀ : gravité a priori ; P : probabilité ; G : gravité.

Figure 13 : Exemple de rapport d'une analyse préliminaire des risques (68)

II.4.3 Hazard Critical Control Points : HACCP

Le système d'analyse des dangers et de maîtrise des points critiques ou HACCP est une méthode préventive, proactive qui vise à identifier, évaluer les dangers associés aux points critiques et décrire les mesures de maitrises. Elle repose sur 10 étapes globales : trois étapes préliminaires et sept principes fondamentaux (42) :

- Constitution de l'équipe HACCP et étude du champ d'étude.
- Description du procédé ou produit.
- Elaboration du diagramme des opérations.
- PRINCIPE 1 : Analyse des dangers, leurs causes ainsi que leurs mesures de maitrise.
- PRINCIPE 2 : Détermination des points de contrôle critiques (CCP).
- PRINCIPE 3 : Fixation d'un seuil de criticité.
- PRINCIPE 4 : Mise en place d'un système de surveillance des CCP.
- PRINCIPE 5 : Mise en place d'action corrective pour les CCP non maitrisés.
- PRINCIPE 6 : Vérification du bon fonctionnement du système HACCP en utilisant des procédures de vérification.
- PRINCIPE 7 : Documentation des procédures et résultats.

II.4.4 Hazard and Operability studies : HAZOP

Dans l'industrie pharmaceutique l'HAZOP ou l'analyse de dangers-exploitabilité peut être utilisé dans de nombreuses situations : lors de l'installation d'une nouvelle ligne de production ou de conditionnement ou pour un nouveau procédé de stérilisation.

La méthode HAZOP consiste à identifier les paramètres du système ou du procédé susceptible à provoquer un risque et à associer à chacun d'entre eux un mot-clé, puis à déterminer leurs causes et conséquences et finalement à mettre en œuvre des actions correctives ou préventives.

Cette méthode ne nécessite pas l'étude systématique des modes de défaillance de chaque composant. Cependant, elle peut être complétée par une étude AMDEC sur certains sous-ensembles.

Tableau 2 : Les principaux mots guides et signification (42)

Mot-guide	Signification
Pas de	Négation totale.
Plus de, Trop de	Augmentation quantitative d'une quantité ou d'un paramètre du procédé.
Moins de, Pas assez de	Diminution quantitative d'une quantité ou d'un paramètre du procédé.
Inverse	Opposé logique de l'objectif du procédé.
Plus long	La durée d'une opération du procédé est plus longue.
Plus court	La durée d'une opération du procédé est plus courte.

II.4.5 Analyse de modes de défaillances leur effet et leur criticité : AMDEC

II.4.5.1 Historique et définitions

L'origine de cette méthode remonte aux années 1960 aux États-Unis par la société Mc Donnell Douglas, après le succès de cette dernière la NASA et le système de l'armement l'ont également adopté sous le nom de FMEA afin d'évaluer l'efficacité de leur système (43).

L'AMDEC est également un des outils de l'amélioration continue. Les exigences de la norme ISO 9001 : 2000 portent sur la capacité à s'améliorer de manière continue, Dans ce cadre, la boucle d'amélioration continue de Deming (PDCA) adaptée à la logique à suivre en AMDEC a été élaboré, La logique d'amélioration continue va reposer sur la répétition à opérer pour mener à bien les AMDEC (44).

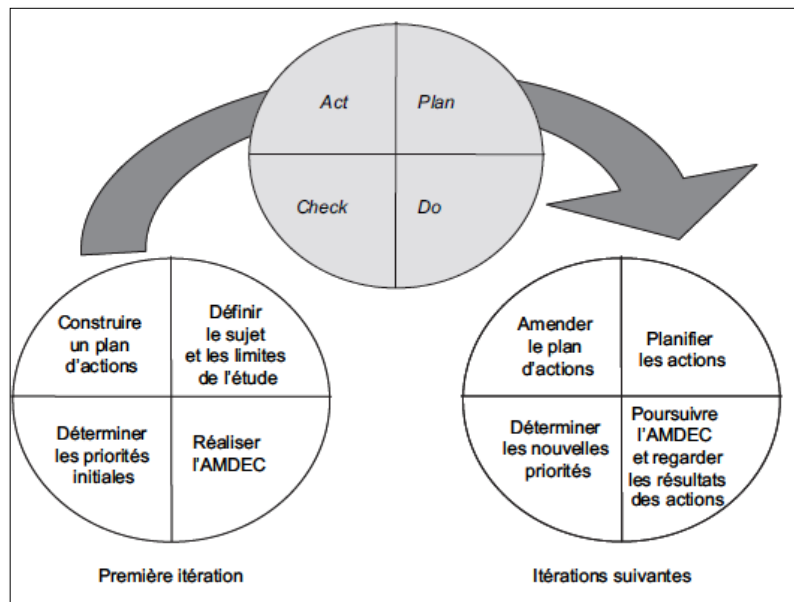


Figure 14 : Le « PDCA » appliqué à l'AMDEC. (43)

L'AMDEC est une méthode inductive proactive à double aspect : qualitatif et quantitatif, et est considéré comme la méthode d'analyse de risque la plus utilisée dans le secteur pharmaceutique. Elle repose sur une démarche préventive visant à détecter les différents types de dysfonctionnement d'un produit, d'un service, d'un processus de production ou de moyens de production, puis à identifier leurs causes, conséquences probables de défaillances et finalement une hiérarchisation des défaillances potentielles, basée sur l'estimation de leur criticité en multipliant les indices de gravité, probabilité et détectabilité, des actions préventives et/ou correctives sont déclenchées et suivies (45).

La logique AMDEC est sous-tendue par ces quatre questions présentées dans le tableau suivant, pour tous les types d'AMDEC existantes, cette logique restera la même.

Tableau 3 : Les quatre questions de base de l'AMDEC (44)

Modes de défaillance potentielle	Effets possibles	Causes possibles	Plan de surveillance
Qu'est-ce qui pourrait aller mal ?	Quels pourraient être les effets ?	Quelles pourraient être les causes ?	Comment faire pour voir ça ?

On entend par :

- **Défaillance :** Dysfonctionnement, fonctionnement retardé ; arrêt imprévu ; fonctionnement à un instant non désiré ; Fonctionne, mais à des performances inférieures au seuil d'un produit ou processus.

- **Mode de défaillance** : la façon dont laquelle un produit, un processus ou une organisation manifeste une défaillance ou ses écarts des spécifications.
- **Cause de défaillance** : est ce qui provoque la défaillance ; on définit les causes de chaque mode de défaillance probable afin d'estimer la probabilité, en déceler les effets secondaires et prévoir des actions correctives.
- **Effets de défaillance** : sont les effets engendrés sur l'élément étudié du système et les effets de la défaillance sur l'utilisateur final du produit ou service.

II.4.5.2 Types d'AMDEC

On distingue plusieurs types d'AMDEC dont les plus fréquentes sont (44) :

- **AMDEC produit** : lié aux modes de défaillances d'un produit à partir de son processus de conception en s'appuyant sur la fiabilité du produit.
- **AMDEC processus** : lié aux modes de défaillances provoquant une non-conformité du processus ou des produits associés.
- **AMDEC moyen** : lié aux modes de défaillances engendrant un dysfonctionnement ou un mal fonctionnement des machines, des outils, des équipements et appareils de mesure.
- **L'AMDEC Service** : s'applique pour vérifier que les modifications mise en place dans le service, correspond aux attentes des clients.

II.4.5.3 Les aspects de l'AMDEC :

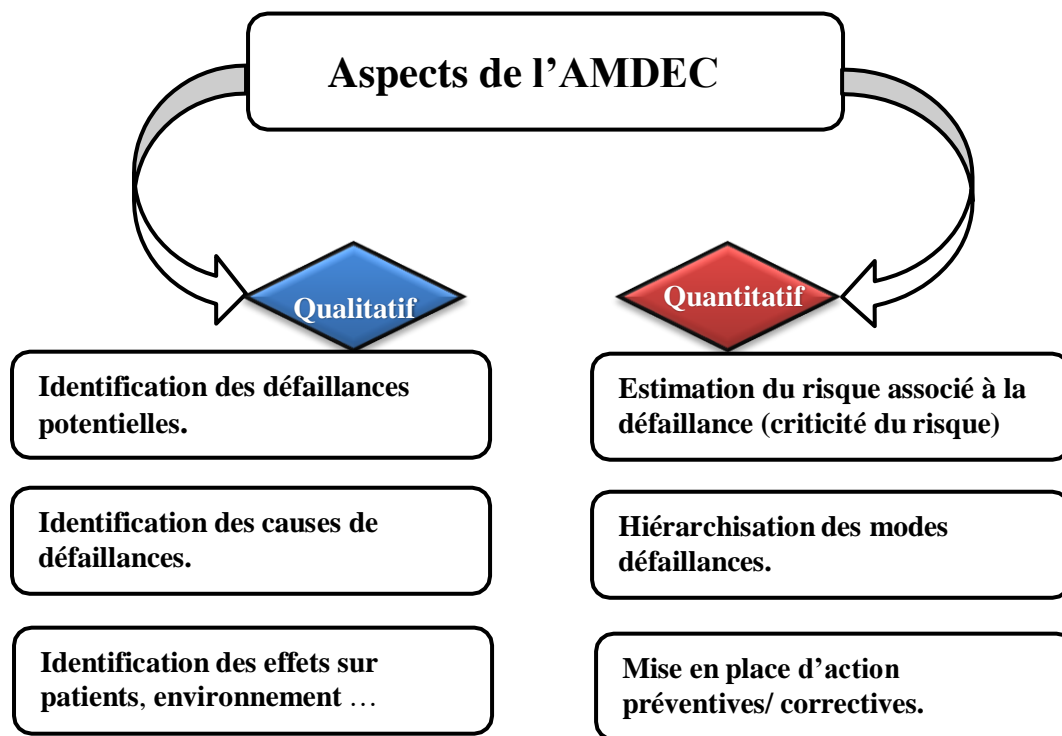


Figure 15 : Aspects de la méthode AMDEC. (44)

II.4.5.4 Les étapes de l'AMDEC

Cette méthode s'effectue en huit étapes selon les étapes décrites ci-dessous :

1) **Préparation de l'analyse** : comme dans nombreuses méthodes, une phase préparatoire est indispensable afin de faciliter la mise en œuvre de l'AMDEC, elle repose sur :

- **Constitution de l'équipe de travail** :

Une équipe pluridisciplinaire est mise en œuvre afin de prendre en charge l'étude, cette équipe est composée de personnes ayant des connaissances approfondies sur le sujet traité et des profils pluri professionnel c'est-à-dire implication de différent personnes de différents secteurs de l'entreprise où chacun pourrait recenser les défaillances probables en fonction de ses connaissances au sujet par le biais du Brainstorming. Ce groupe est piloté par un animateur compétent familiarisé avec L'AMDEC chargé d'expliquer les objectifs de l'analyse mené ainsi que son bon déroulement, il est aussi chargé du suivi des réunions (compte-rendu, questions, documentation, suivi des actions).

- **Préparation des outils et dossiers nécessaire à l'analyse** :

L'équipe de travail et principalement l'animateur mettront à disposition tous les documents nécessaires pour l'analyse et procède à la préparation du tableau AMDEC – grille de cotation de : gravité- fréquence – détectabilité.

2) Analyse fonctionnelle :

Une défaillance est une disparition ou dégradation d'une fonction. De ce fait, pour trouver les défaillances potentielles il est nécessaire de connaître en amont de l'analyse le système ou processus étudié.

L'analyse fonctionnelle consiste à découper le système en fonction principales et secondaires et de déterminer de façon assez complète les fonctions d'un produit afin de faciliter la détermination des défaillances potentielle, Elle doit permettre de répondre aux questions suivantes (43) :

- A quel besoin le système doit-il répondre ?
- Quelles fonctions doit-il remplir ?
- Comment fonctionne-t-il ?

Une fois la description du processus achevée, cette dernière peut être convertis en cartographie récapitulant l'ensemble des étapes du processus ou du système dans le but d'agencer le processus de façon logique et de vérifier dans la ligne de production aux heures de fonctionnement de l'atelier que ce qui a été écrit correspond à ce qui est réalisé.

3) Analyse qualitative :

Repose sur une attribution de modes de défaillances à chaque élément décomposé du processus ou système. Puis pour chaque mode de défaillance l'équipe doit identifier d'une façon la plus exhaustive possible les causes les plus probables et les effets potentiels de défaillances.

Pour chaque mode de défaillances on peut avoir un ou plusieurs causes et effets de défaillances, cela repose sur la complexité du système étudié ainsi que l'efficacité des membres de l'équipe mises en place et leurs connaissances du processus ou système.

Cette étape est fondée sur les quatre questions de base de l'AMDEC illustré précédemment dans le tableau 3.

Le diagramme d'ISHIKAWA ou diagramme des 5M permet de favoriser l'analyse qualitative étant un diagramme qui part des causes probables vers une conséquence (défaillance) en fonction des 5M.

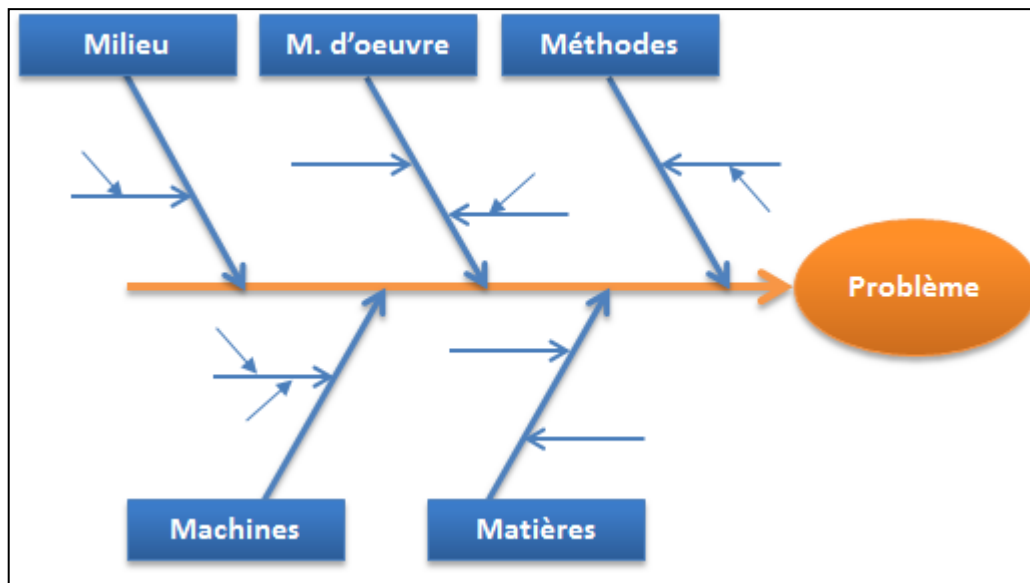


Figure 16 : Diagramme d'ISHIKAWA (72)

4) Analyse quantitative :

Repose sur l'évaluation de la criticité à partir du trio cause-mode -effet de la défaillance probable identifiée en fonction des trois critères suivant :

- **G** : La gravité de la défaillance.
- **F** : Fréquence d'occurrence de la défaillance.
- **D** : La non-défectabilité de la cause de la défaillance

Dans la pratique on attribue pour chacun de ces trois critères une note sur des échelles qui varie en fonction de l'équipe de travail et du processus étudié, ces derniers sont organisés dans des grilles de cotation.

On définit alors **l'indice de criticité (C)** ou **l'indice de priorité des risques (IPR)** qui sera obtenu en multipliant ces trois critères :

$$IPR = G \times F \times D$$

Plus la criticité est importante plus le risque en question est critique du fait qu'il apparaît souvent, qu'il n'est pas détectable et qu'il peut engendrer des conséquences graves (47).

5) Hiérarchisation :

La hiérarchisation des risques est devenue indispensable vu la grande diversité des modes de défaillances potentielles, elle permet de classer les modes de défaillances en fonction de leur criticité afin de déterminer quelles défaillances devront être traitées en priorité.

Un seuil d'acceptabilité est déterminé en se basant sur une classification d'ordre décroissant de la criticité qui selon les entreprises peut varier entre trois ou quatre catégorie. Les modes de défaillance faisant partie de la catégorie à indice de criticité le plus élevé sont prioritaires et nécessite la mise en place d'actions préventives ou préventives afin de ramener les risques au seuil d'acceptabilité (47).

Selon les scores obtenus, le niveau de risque de la défaillance est défini sur une échelle de criticité, « Haut », « Modéré » ou « Faible ».

6) Maitrise des risques : Mise en place des actions correctives/préventives :

Une fois les risques critiques détectés, des actions correctives ou préventives doivent être programmés. Ces derniers visent à :

- Diminuer la fréquence d'apparition des risques probables.
- Favoriser les moyens de détection.

Un nouvel indice de criticité est calculé (IPR') tout en prenant compte des actions mises en place : $IPR' < IPR$, cela permettra d'évaluer l'efficacité des actions prises.

7) Présentation des résultats :

Les résultats obtenus sont présentés dans des tableaux AMDEC constitués de plusieurs colonnes contenant tous les paramètres étudiés précédemment

Tableau 4 : Tableau AMDEC vierge

Fonction du produit, ou opération du processus	Mode d'une défaillance potentielle	Effet de la défaillance	Causes possibles de la défaillance	Evaluation			Actions préventives		Résultats			
				Détection	Occurrence	Criticité	Recommandées	Prises	Détection	Occurrence	Criticité	Nouvelle criticité

Chapitre 3

Compression des médicaments

I Généralité :

I.1 Comprimé pharmaceutique

Lorsqu'on parle de médicament la première des choses qui nous traverse l'esprit : Les comprimés. Dans l'industrie pharmaceutique le comprimé constitue l'un des formes galéniques principales les plus employés et représente environ 50 % des substances médicamenteuses administrées.

D'après la Pharmacopée Européenne :

« Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation) » (48).

Selon l'Académie nationale de Pharmacie (française), un comprimé est défini comme suit :

“ Préparation solide contenant une unité de prise d'une (ou de plusieurs) substance(s) active(s). Obtenue en agglomérant un volume constant de particules par compression ou par tout autre procédé approprié tel que l'extrusion ou le moulage (Pharmacopée européenne).

Outre-la (ou les) substance(s) active(s), les comprimés contiennent généralement un ou plusieurs excipients : diluants, liants, désagrégant, agents d'écoulement, lubrifiants, colorants autorisés, aromatisants, composés pouvant modifier la libération de la substance active dans le tube digestif. Quand ils sont administrés par voie orale, les comprimés sont destinés à être soit avalés, soit croqués, soit dissous ou désagregés dans de l'eau avant leur administration. Certains doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active. Les comprimés se présentent généralement sous forme d'un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassure, un sigle ou une autre marque“ (49).

Il existe aujourd'hui trois voies permettant l'obtention de comprimés après ceux de la pesée et le mélange :

- La granulation humide ;
- La granulation sèche ;
- La compression directe

Le choix de la voie adéquate repose sur l'incompatibilité des principes actifs (c'est-à-dire dans le cas où le principe actif est sensible à la chaleur on choisira une granulation sèche et inversement) ainsi que des spécifications des excipients (la compression directe nécessite des excipients spécifiques plus onéreux).

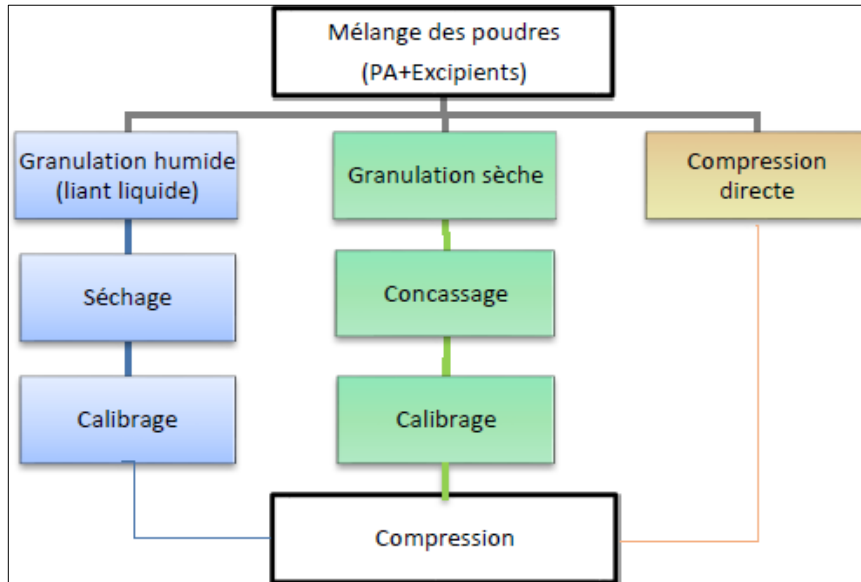


Figure 17 : Procédé de fabrication des comprimés. (53)

I.2 Mélange

Consiste au mélange du principe actif avec des excipients spécifiques au comprimé (liants, agents de désagrégation, lubrifiants, etc..) afin d'obtenir une homogénéité à partir de ces différentes matières. En effet le choix des excipients conditionne l'écoulement de la poudre, la comprimabilité, temps de désagrégation, la friabilité ou encore la résistance à la rupture. Un mélange non conforme constitue alors un risque pour la fiabilité des opérations de production suivantes.

I.3 Compression directe

Est la voie la plus directe et la plus rapide, Néanmoins, elle est rarement utilisée car seule une très faible proportion de particules possède des propriétés de compressibilité adaptées.

I.4 Granulation humide

Dans l'industrie pharmaceutique la granulation humide est la méthode la plus utilisée comme étape préparatoire à la compression des comprimés, elle repose sur l'addition de liquide majoritairement l'eau l'objectif est de garantir les liens entre les particules et donc d'assurer la cohésion du comprimé ainsi que l'homogénéité du mélange de poudre.

Deux étapes distinguent la granulation humide : le mouillage et le séchage. Le premier consiste à mouiller le mélange de poudre par le liquide de mouillage d'une façon à créer des granulés humides de petites tailles par le biais de ponts liquides entre les particules solides qui seront par la suite séchés et prêts pour la compression.

I.5 Granulation sèche

Des adjuvants peuvent être utilisés ou non au cours de la granulation sèche. La poudre subit ensuite une première phase de compression, généralement en presse à rouleaux. Les particules ainsi obtenues sont broyées puis calibrées avant leur éventuelle mise en forme finale

II Compression

Dans l'industrie pharmaceutique, la compression est l'étape finale qui permet la mise en forme de poudre ou granulés en comprimés. A la fin de la compression les comprimés doivent satisfaire à des spécifications prédéfinies : un dosage en principe actif précis, une stabilité et un profil de dissolution adapté pour un effet thérapeutique optimal ainsi que des spécifications propres au médicament tel que l'aspect, le poids, l'épaisseur etc...

La compression est appliquée sur des poudres sèches en exerçant à l'aide de l'outillage de la compression une force sur un lit de particules, provoquant des déformations à l'échelle de la poudre et du lit de poudre.

II.1 Compression à l'échelle de la particule

Au cours de la compression le volume de poudre est réduit, les particules subissent des réarrangements et différents types de déformations en fonction de l'intensité de la force qui leur est appliquée. A ce niveau les trois principaux types de déformations susceptibles d'être rencontrés sont les suivants (50) (51) :

- 1. Déformation élastique** : déformation réversible c'est à dire d'apparition simultanée avec l'application de la contrainte de faible intensité, ainsi la déformation des particules est recouvrable en fonction du temps.
- 2. Déformation plastique des particules** : Une fois la limite d'élasticité dépassée la déformation peut devenir plastique. Elle consiste à une déformation permanente de particules, associée à la mise en place d'une contrainte importante et du temps d'application de cette dernière. Cette déformation apparaît sans pour autant que le volume change.

3. Fragmentation d'une particule : Pour les matériaux fragiles, la fragmentation se produit lorsque la contrainte appliquée est supérieure à la limite d'élasticité des particules.

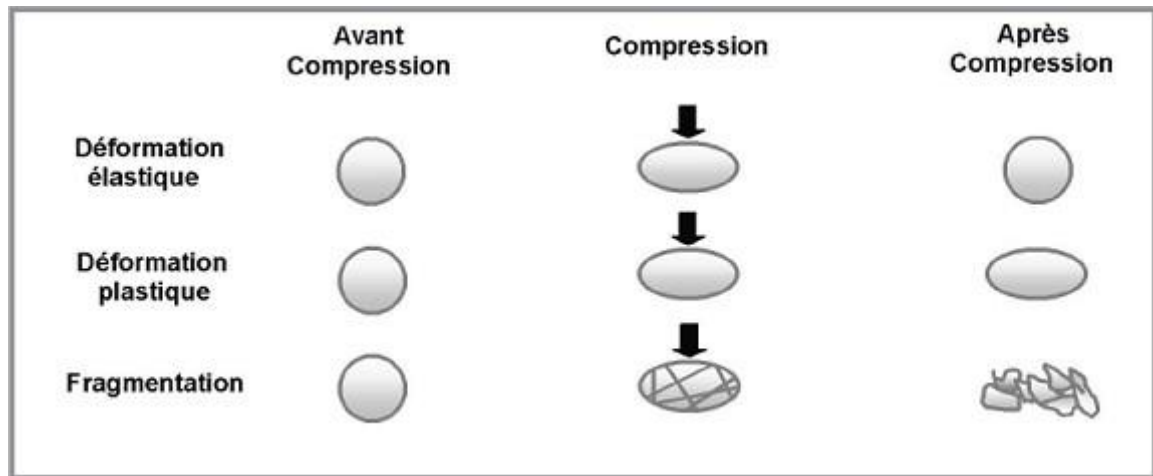


Figure 18 : Illustration des types de déformation pendant et après la compression de particules. (65)

Nombreuses étapes caractérisent la compression de point de vue physico-chimique présentées sur le schéma ci-dessous.

Un réarrangement des particules constituant le mélange à comprimer aura lieu jusqu'à la formation de liaisons interparticulaires. La cohésion ainsi apportée aux particules est responsable de la formation du comprimé (51).

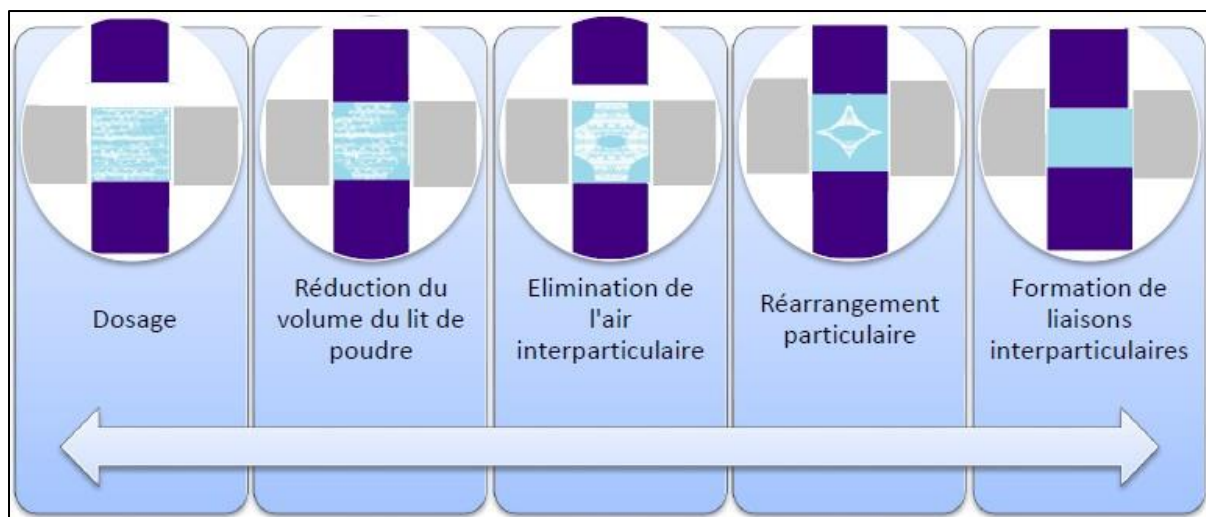


Figure 19 : Mécanisme de la compression. (65)

II.2 Presses à comprimés :

Les comprimés sont obtenus à l'aide de presses à comprimés dont le principe est basé sur les mécanismes cités précédemment. Dans la pratique on distingue deux type de presses à comprimés :

A. Presses à comprimés alternatives :

Les presses alternatives constituent les premières machines à comprimés à être développés, leur faible rendement horaire fait qu'ils sont réservés à la fabrication de petites séries.

Les presses à comprimer alternatives sont constituées d'une seule station et leur fonctionnement se focalise sur quatre éléments principaux : les poinçons (supérieur et inférieur), la matrice et le sabot d'alimentation. Avec ce type de presse les poinçons se déplace verticalement réaliser la compression, le sabot d'alimentation se déplace pour effectuer le remplissage, l'arasage et participer à l'éjection du comprimé et le plateau reste fixe (53).

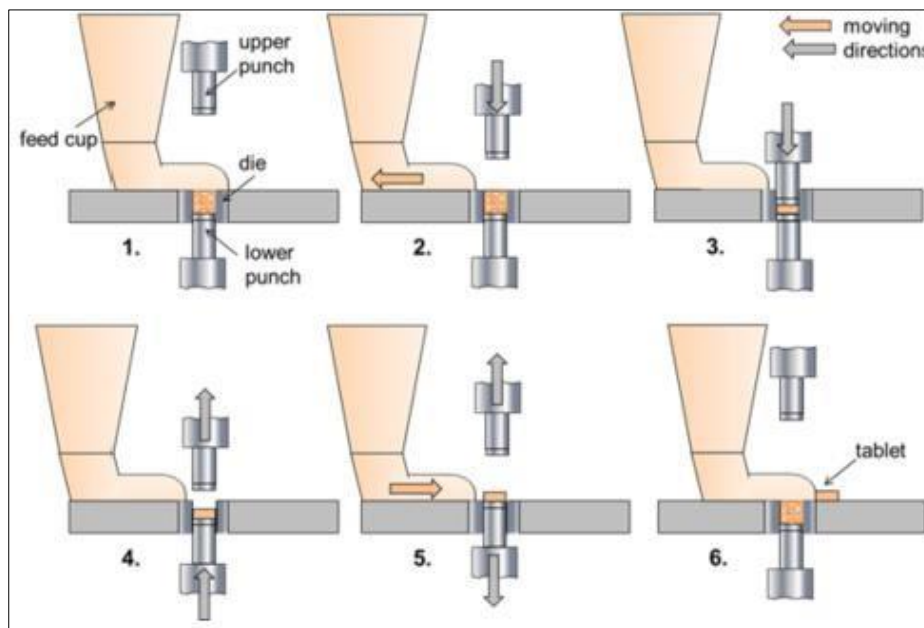


Figure 20 : Cycle de fonctionnement des presses à comprimer alternatives. (51)

Bien que l'automatisation des presses permette d'augmenter la cadence de production, les presses alternatives sont actuellement réservées aux activités de recherche et développement, et ont été remplacées en production par des presses à comprimés rotatives.

B. Presse à comprimés rotative :

Aujourd'hui seules les presses à comprimés rotatives sont utilisées dans les industries pharmaceutiques du fait de leur rendement élevé. Avec ce type de presse, la trémie et le sabot sont fixes et c'est le système matrices- poinçons qui se déplace horizontalement sur la tourelle, les poinçons assurent la compression en se rapprochant les uns des autres d'une façon progressive. Le nombre de poinçons détermine la capacité de la machine qui peut aller de 20 000 à plus de 1 000 000 comprimés par heure, la force nécessaire à la compression est donc appliquée au mélange de poudre sur les deux faces et de façon moins brutale et avec un temps de contact plus important qu'avec une presse alternative (54).

Le système des presses rotatives se base sur un chemin de cames de guidage des poinçons. Elles maintiennent la tête des poinçons supérieur et inférieur et les acheminent vers les différentes étapes du cycle de compression. Quand la tourelle est en mouvement, les poinçons vont se déplacer de haut en bas en suivant le chemin de came.

II.3 Outillage

L'outil de compression se compose de 3 éléments distincts :

- **Matrice** : qui détermine le diamètre du comprimé.
- **Le poinçon supérieur et le poinçon inférieur** : qui détermine l'épaisseur et le rayon de courbure du comprimé.



Figure 21 : Poinçons et matrices. (61)

Les poinçons et les matrices font partie des éléments interchangeables entre différents équipements, La fabrication de l'outillage se fait sur ainsi le modèle doit être choisi avec

attention. L'état (absence d'usure, corrosion...) ainsi que les matériaux utilisés (acier, bronze...) pour fabriquer les poinçons sont déterminants dans la production de comprimés de qualité. Divers traitement et revêtement sont utilisés pour améliorer leurs performances ...) ainsi que leur durée de vie (55).

II.3.1 Standardisation des outillages

Afin de répondre à la demande d'uniformisation de la part des industries pharmaceutiques, les fabricants d'outillage de compression ont adopté des normes internationales qui ont fait l'objet de travaux de standardisation des poinçons et matrices de fabrication des comprimés. Trois référentiels majeurs coexistent actuellement :

- **Les standards américains *Tableting Specification Manual (TMS)*** : la norme standard suivie par le fabricant en Amérique du Nord.
- **La norme Eurostandard ou norme UE** : adoptée par les pays membres de l'union européenne (UE) ainsi que d'autres pays hors UE, cette norme est conçu avec l'aide du fabricant d'outillage I HOLLAND (56).
- **La norme ISO 18084 :2011** : qui reprends les éléments de l'*Eurostandard* (57).

Les standards américains et les Eurostandard ont des spécifications très similaires, mais il existe certaines différences qui sont primordiaux au bon fonctionnement de la presse à

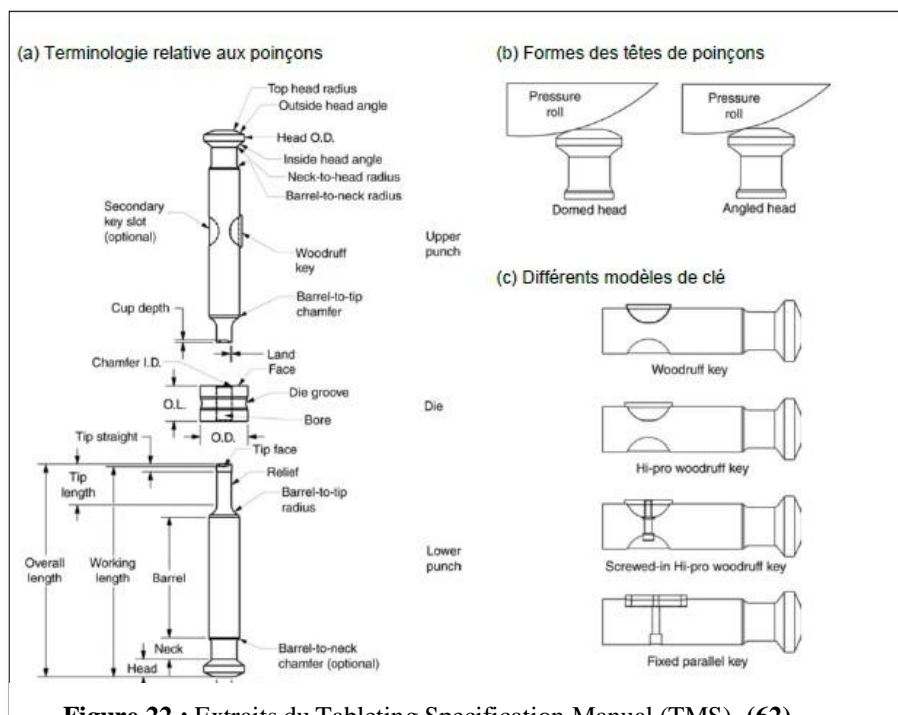


Figure 22 : Extrait du Tableting Specification Manual (TMS). (62)

comprimés, d'où l'importance de savoir quelle norme supporte la machine pour laquelle on veut commander des poinçons (58).

II.4 Phases du cycle de compression :

La compression au niveau d'une presse à comprimés rotatives se distingue par 5 phases (59) :

1. **Remplissage** : La poudre à comprimé remplie en excès la chambre de dosage (poinçon inférieur – matrice) par le biais du sabot de remplissage.
2. **Dosage + Arasage** : Le poinçon inférieur remonte légèrement pour ajuster le volume de poudre au volume souhaité, un racleur vient raser l'excédent de poudre qui est ensuite récupéré au sabot.
3. **Pré-compression** : cette étape est facultative, mais permet d'optimiser la cohésion du comprimé final, la tourelle entraîne le poinçon supérieur et inférieur vers les galets de pré-compression où un rapprochement aura lieu mais sans réellement comprimer le matériau et à une force inférieure à celle de la compression. Le but étant de chasser une première partie de l'air emprisonné et permettre un pré-réarrangement des particules.
4. **Compression** : A cette étape la tourelle entraîne les poinçons aux galets de compression où ils se rapprochent encore plus et détermine ainsi l'épaisseur et la dureté du comprimé final.
5. **Ejection** : Le poinçon inférieur remonte à sa position maximale en éjectant le comprimé fabriqué hors de la machine à l'aide d'une barrette d'éjection.

En fin d'éjection, l'outillage se retrouve dans la position de départ ainsi le cycle reprend.

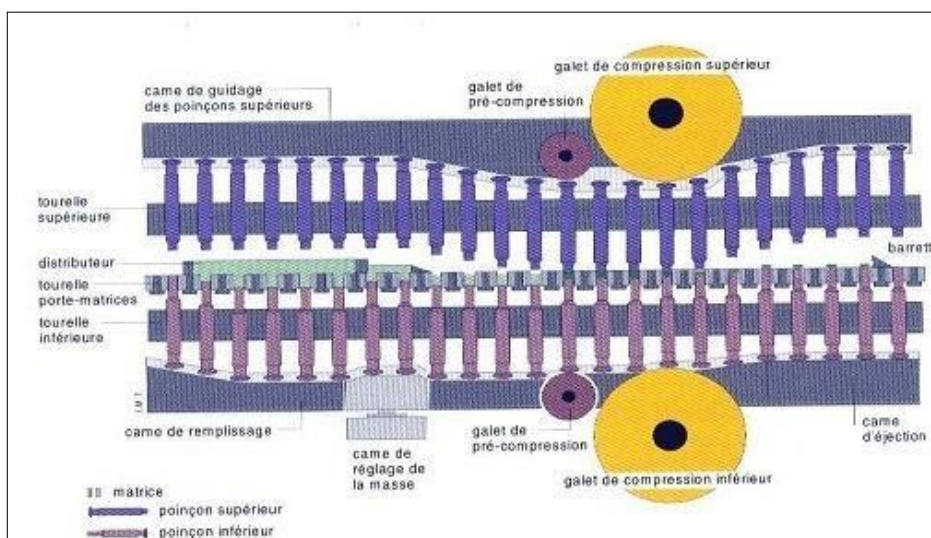


Figure 23: Principe de fonctionnement d'une presse à comprimer rotative. (63)

III Problématiques qualités associées à la production des comprimés (60)

Au cours de la compression des imperfections peuvent apparaître sur les comprimés finaux ces défauts visuels peuvent se trouver à la surface ou dans les couches intérieures du comprimé, La formulation est mise en cause mais aussi les conditions opératoires et la presse à comprimés.

La figure ci-dessous illustre les défauts les plus fréquents rencontrés au cours de la compression.

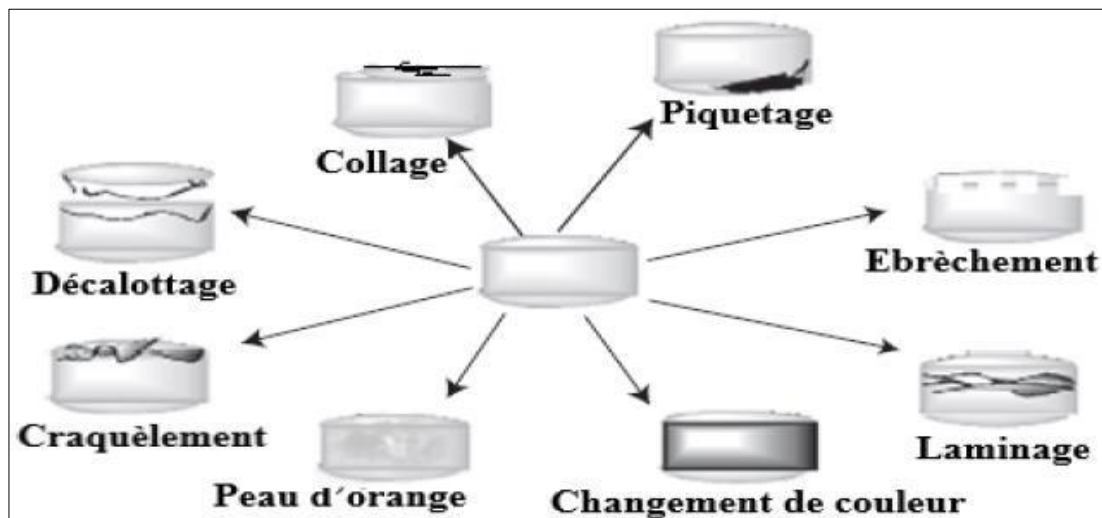


Figure 24 : Les défauts de fabrication des comprimés. (64)

III.1 Craquèlement

Apparition de petites fissures sur la face centrale supérieure et inférieure du comprimé et très rarement sur la paroi latérale.



Figure 25 : Craquèlement des comprimés. (24)

III.2 Décalottage :

Séparation de la partie supérieure du reste du comprimé le fragment ainsi détaché, est dit coiffe ou calotte. Cette coiffe ou calotte, se détache généralement au cours de la phase d'éjection des comprimés de la presse mais peut également survenir lors d'une manipulation ultérieure.

Le décalottage est généralement dû au piégeage de l'air dans un comprimé pendant la compression ainsi qu'une humidité résiduelle trop élevée (61).



Figure 26: Décalottage des comprimés. (24)

III.3 Collage

Le collage est considéré comme l'un des problèmes les plus rencontrés au cours de la compression il s'agit d'une adhésion de la poudre sur la surface des poinçons, En effet ce problème peut s'aggraver s'il n'a pas été détecté précocement en raison de l'accumulation de la poudre sur les poinçons (50).

La cause principale étant une mauvaise lubrification.

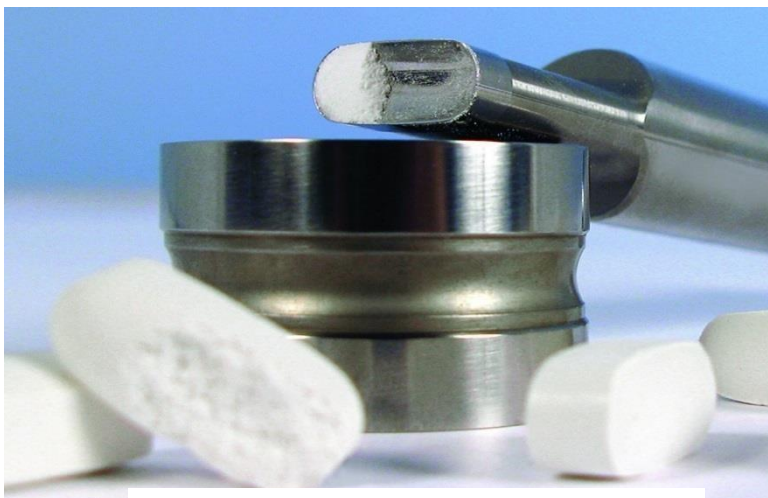


Figure 27 : Collage des comprimés. (24)

III.4 Ebrèchement

L'ébrèchement est caractérisé par un endommagement des bords du comprimé et est généralement dû à un mauvais réglage de la presse à comprimer ou des défauts de formulation.



Figure 28 : Ebrèchement des comprimés. (24)

III.5 Laminage

Le laminage, ou feuilletage, est un phénomène qui s'associe au décalottage dans le contexte de clivage, mais à la différence du décalottage ce n'est pas uniquement la coiffe qui se détache du corps du comprimé c'est ce dernier qui se divise en deux ou plusieurs couches horizontales distinctes (61).



Figure 29 : Laminage des comprimés. (24)

III.6 Présence de points noirs

Il peut s'agir seulement d'une tache et non pas un point noir comme il peut s'agir d'une tache à l'intérieur du comprimé et non pas à sa surface. Plusieurs causes sont associées à ces taches ou points noirs. Néanmoins, si ces défauts apparaissent sur la surface du comprimé, l'origine de ce défaut est probablement liée à la presse.



Figure 30 : Présence de points noirs dans des comprimés. (24)

Partie pratique

I Introduction :

L'analyse des risques constitue un élément clé pour accéder à la qualité du produit. Pour tout produit pharmaceutique, l'analyse des risques liée à la qualité doit viser à accroître le niveau de protection du patient en réduisant le risque auquel ce patient est exposé au moment où il reçoit un médicament.

A l'initiative du service qualité du site HIKMA BABA ALI l'approche d'analyse des risques fait partie intégrante de leur système qualité pharmaceutique. Cette approche proactive vise à minimiser les risques potentiels au cours des procédés de fabrication des produits pharmaceutiques du laboratoire HIKMA afin d'atteindre la qualité attendue des médicaments fabriqués et de répondre aux exigences réglementaires.

Pour ce travail réalisé au niveau du site HIKMA BABA ALI au sein du service qualité qui m'ont accueilli pour une période de trois mois, une analyse des risques a été menée sur l'un des processus fondamentaux de la vie des comprimés : La compression. Pour garantir l'efficacité de cette analyse, la méthode AMDEC couplée au 5M ont été proposées par le responsable qualité et adaptées pour cette étude. En effet l'AMDEC est un outil d'analyse préventif à double aspect : qualitatif et quantitatif qui permet d'identifier les risques potentiels liés à des défaillances dans le processus de compression ainsi que leurs causes et leurs effets et enfin de proposer des mesures de maîtrises de ces derniers une fois hiérarchisés.

L'objectif principal de notre étude est d'analyser les risques potentiels associés à la compression du produit Cedrox en appliquant la méthode d'AMDEC couplée au 5M. Cette dernière nous permet de tirer d'autres objectifs :

- Identification de l'ensemble des risques probables au cours de la compression du produit Cedrox.
- Mise en évidence des causes potentielles de ces risques ainsi que leurs conséquences sur les différents éléments impliqués dans la compression.
- Quantification et hiérarchisation des risques.
- Cibler les actions correctives à mettre en place pour réduire ou éradiquer les risques et optimiser le processus de compression.

II Présentation du lieu de stage : site HIKMA Baba Ali :

II.1 Historique :



Figure 31: Logo Hikma (60)

Fondée en Jordanie en 1978 par Samih Darwazah. Hikma pharma n'a cessé d'évoluer en tant que société pharmaceutique multinationale de premier plan, avec une solide réputation de qualité.

Présente en Algérie depuis 1994, l'entreprise Hikma Pharma Algérie, spécialisée en industrie pharmaceutique est considéré comme le cinquième usine du groupe Hikma à travers le monde, et le 4ème meilleure laboratoire algérien

selon un classement fait en 2019 de 100 boîtes pharmaceutiques. Par ailleurs, et afin d'assurer son développement et renforcer sa présence dans le marché algérien et satisfaire les besoins de ses clients Hikma Algérie s'est étendue par la création de trois nouvelles usines chacune dédié à une spécialité précise. On site :

- **Hikma Staouali (2006)** : Spécialisé en médecine générale.
- **Hikma Rahmania Dar Al Arabia (2010)** : spécialisé dans la fabrication des antibiotiques type pénicilline.
- **Hikma Baba Ali (2018)** : spécialisé dans la fabrication des antibiotiques type céphalosporine.
- **Hikma Staouali (2019)** : le 1^{er} site d'oncologie en Algérie.

II.2 Site Hikma Baba Ali :

Inauguré en 2018 ,l'usine Hikma Baba Ali est le troisième site en Algérie après celui de Staouali et Dar al arabiya, dédiée exclusivement à la production locale de forme sèche des antibiotique type céphalosporines de toutes générations confondues, l'entreprise est aujourd'hui le leader dans le segment des antibiotiques notamment les céphalosporines, il détient une forte capacité de production permettant de couvrir les besoins du marché algérien et ceci grâce au respect des exigences règlementaires locales et des standards internationaux pour développer et produire des médicaments de qualité qui garantissent fiabilité et sécurité aux patients .

Cependant, pour assurer la production de médicaments de haute qualité Hikma Baba Ali est pourvu de compétences pluridisciplinaires au sein de chaque service on cite :

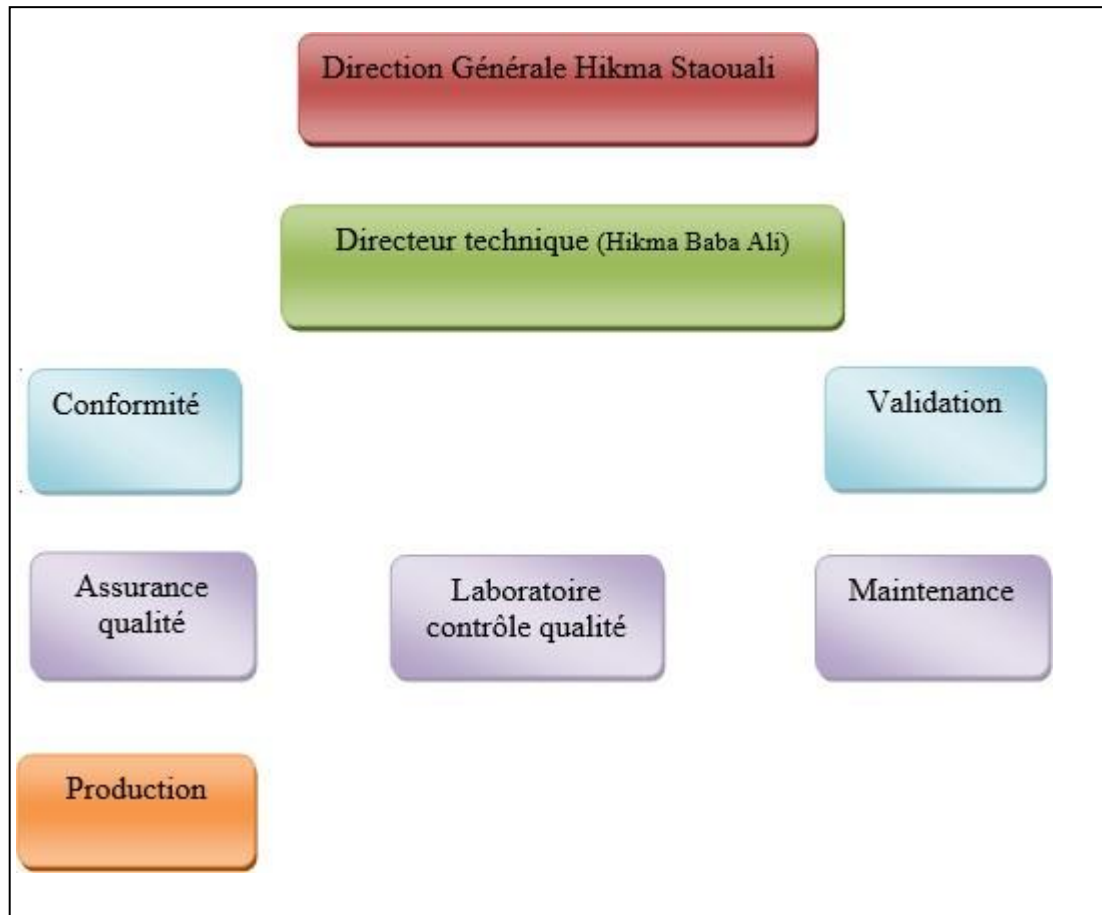
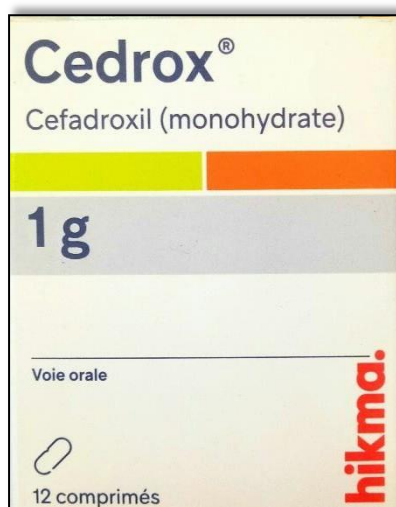


Figure 32 : Organigramme Hikma Baba Ali

III Présentation du produit CEDROX 1g :

A. Description :



Cedrox est une céphalosporine semi-synthétique de première génération ayant une activité bactéricide sur une large variété de bactéries gram-positives et gram-négatives. (60) Il est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal après administration orale et est largement distribué dans les tissus et les liquides organiques et environ 90% de la dose administrée est excrétés sous forme inchangée dans les urines.

Figure 33 : Produit Cedrox 1g (source interne)

Tableau 4 : Présentation et dosage du produit Cedrox 1g

Forme	Comprimé
Dosage	1g
Contenance	12 comprimés ou 12g ou 12000 mg

Tableau 5 : Contenance du produit Cedrox 1g

Principe actif	Cefadroxil sous forme de cefadroxil monohydrate .
Excipients	-Croscarmellose sodium, povidone, la Celluose microcristalline, magnesium stéarate.

B. Indications :

Cedrox 1g efficace dans le traitement des :

- ✓ Les infections supérieures et inférieures de tractus respiratoire.
- ✓ Infections cutanées et des tissus mous.
- ✓ Les infections urinaires

Matériels et méthodes

I Matériels

I.1 Presse à comprimés FETT 1200i :

La FETTE 1200i est l'équipement principal de la compression, il s'agit d'une presse à comprimés rotative qui comprime les poudres en comprimés de taille, forme et poids constants, elle permet des rendements allant de 60000 à 100000 Comprimés par heure grâce à son jeu de 20 Poinçons, 20 poinçons supérieurs et 20 poinçons inférieurs et 20 matrices.



Figure 34 : Presse à comprimés et tableau de commande de la FETTE 1200i

➤ Composants de la machine :

- **Tableau de commande de la machine** : permet le contrôle de la presse à distance.
- **Des matrices** : pièces circulaires en acier, perforées selon la forme correspondante au produit à comprimer.
- **Des poinçons supérieurs et poinçons inférieurs** : pièces cylindriques constitués d'une tête, d'un corps et d'une tige, au bout de la tige se trouve la partie active ils sont ainsi muni d'une clavette qui évite leurs rotations dans les loges de la tourelle. Les poinçons inférieurs se distinguent des poinçons inférieurs par une tige plus longue.

- **Des cames de guidages (Came de remplissage, dosage et d'éjection) :** Elles permettent de maintenir la tête des poinçons supérieur et inférieur et de les diriger vers les différentes stations de la presse à comprimés.
- **Un groupe de tourelles :** tourne autour d'un axe stable et sert de support pour les matrices et les poinçons.
- **Galets de compression et de pré-compression :** des roues en acier de taille différentes qui permettent de réaliser la compression et la pré-compression.
- **Porte isolante à forte visibilité :** permet d'éviter la contamination croisée.
- **Une trémie d'alimentation :** sert à alimenter la machine avec de la poudre à comprimer
- **Un sabot d'alimentation :** lié à la trémie et est muni d'ailettes rotatives tournant en sens inverse facilitant le transport de la poudre au niveau du système poinçon -matrice.
- **Cellule de grippage :** permet de détecter le mal positionnement des poinçons suite à un phénomène de grippage.
- **Station de lubrification :** permet d'éviter les frottements et l'usure prématuré des poinçons à l'aide de l'huile alimentaire (un joint au niveau de la tourelle empêche l'huile de couler et contaminer les comprimés).
- **Un racleur :** permet de raser le surplus de la poudre au cours du remplissage.
- **Une barrette d'éjection :** permet d'éjecter le comprimé vers le goulot d'écoulement.
- **Un goulot d'écoulement :** composé d'aiguillage qui permet de séparer les comprimés conformes des comprimés non conformes.



Figure 35 : Composantes de la presse à comprimés.

➤ **Équipement liés à la machine :**

- **Un dépoussiéreur :** sert à l'élimination de la poudre indésirable générée par la FETEE qui adhère à la surface des comprimés, ce qui va assurer le bon fonctionnement des machines, d'enrobage et de conditionnement des comprimés.



Figure 36 : Dépoussiéreur (72)

- **Un détecteur de métaux :** est un système qui permet de vérifier que le produit est exempt de toutes particules métalliques (métaux ferreux (Fe), des métaux non ferreux) et de l'acier inoxydable dans les comprimés.



Figure 37 : Détecteur de métaux de la Fette. (Source interne)

- **Un checkmaster** : permet de mesurer le poids, la dureté et l'épaisseur des comprimés en prélevant un échantillon des comprimés et ajuste automatiquement les paramètres de la machine en fonction des mesures obtenues, il permet également la sauvegarde des données (électroniques et imprimables) et sont récoltées à la fin de chaque semaine de travail.



Figure 38 : Fette Checkmaster. (Source interne)

I.2 Appareil de contrôle in process :

I.2.1 Appareil 1 : FRIABILIMETRE PHARMA TEST



Il s'agit d'un moteur qui produit un mouvement de rotation horizontal avec un tambour en Plexiglass, placé dans l'axe. Dans ce tambour on introduit les tablettes échantillons pour être essayées, lesquelles sont pesées deux fois, avant (P0) et après l'essai (P1), afin de pouvoir connaître le poids qu'elles ont perdu pendant la durée de l'essai.

Figure 39 : Friabilimetre PHARMA TEST (71)

I.2.2 Appareil 2 : Désintégrateur PHARMATEST :

L'appareil utilisé est muni d'un panier unique constitué de tubes et de disques de verre à l'intérieur, ce panier est placé dans un support en acier inoxydable qui permet son déplacement dans le milieu du test.

Ce test permet de déterminer la vitesse et le temps de désagrégation des comprimés dans une T° ambiante et dans un temps précis.



Figure 40 : Désintégrateur PHARMA TEST (71)

I.2.3 Appareil 3 : Balance Sartorius analytique



La balance Sartorius est une balance électronique avec un intervalle de pesée de 20mg à 613mg.

Elle est reliée à une imprimante qui permet d'imprimer les résultats après chaque opération de pesée.

Figure 41 : Balance Sartorius analytique (71)

II Méthode :

II.1 Méthodologie de travail

.II.1.1 Choix de la méthode de travail : AMDEC + diagramme d'ISHIKAWA :

Afin d'améliorer les procédés de fabrication des produits pharmaceutiques, le service qualité du site HIKMA BABA ALI a intégré au sein de son système qualité pharmaceutique des méthodes visant à limiter et à réduire le degré des risques probables. Ces méthodes faisant partie intégrante de la démarche d'analyse des risques permettent de mieux entreprendre le processus et facilitent la mise en place d'une gestion dynamique et efficace des risques.

Le choix de la méthode adéquate pour réaliser une analyse des risques est primordial afin de mener à succès cette dernière. Pour cela, l'équipe prenant en charge l'analyse doit choisir rigoureusement la ou les méthodes convenables en fonction du système étudié.

Pour ce travail basé sur l'analyse des risques à priori de la compression réalisée au niveau du service qualité du site HIKMA Baba Ali : l'AMDEC- processus couplé à la méthode des 5M ont été désignés comme méthodes de choix afin d'identifier, hiérarchiser et traiter les causes potentielles de défauts et de défaillance liés à la compression du produit CEDROX 1g avant qu'ils ne surviennent. Cette méthode rentre dans le cadre de l'amélioration continue de la qualité au sein du site HIKMA Baba Ali.

Le couplage à la méthode des 5M permet d'optimiser les résultats et de classer les modes de défaillances identifiées en fonction de leurs appartenances aux 5M (Matière, Milieu, Méthodes, Matériel et Main d'œuvre).

II.2 Déroulement de l'AMDEC

II.2.1 Etape 1 : Préparation de l'analyse

A. Constitution de l'équipe du travail :

Une analyse des risques fiable ne peut avoir lieu sans une équipe de travail efficace et totalement engagés, pour ce faire, HIKMA BABA ALI a créé une équipe multidisciplinaire expérimenté de divers services constitués de :

Habituellement, l'équipe formée doit mener un brainstorming réalisé en plusieurs réunions, ces derniers sont gérés par la personne la plus expérimenté en terme de qualité et de gestion des

risques. Pour le site HIKM A il s'agit du responsable qualité au cours de ces réunions chaque membre liste les défaillances probables selon son point de vue et en fonction du poste et des tâches qui préoccupe.

Pour le présent travail, le responsable qualité m'a accordé la mission de mener une analyse de risque pour l'étape de la compression du produit Cedrox sous sa supervision et à l'aide de différents acteurs et outils ayant un contact direct avec ce processus. De ce fait un brainstorming d'équipe n'a pas eu lieu mais plutôt un brainstorming individuel, une analyse du processus, des questionnaires pour les opérateurs, les coordinateurs qualité ainsi que le responsable.

B. Elaboration des grilles de cotation :

Les grilles de cotation sont nécessaires pour la réalisation de l'analyse quantitative des risques ultérieurement. Ces derniers sont prédéfinis par le site HIKMA BABA ALI et servait déjà de matrice pour la réalisation de l'analyse des risques.

La cotation des risques se fait selon trois indices à savoir : Gravité, Probabilité et Détectabilité pour chaque indice une échelle de cotation de 1 à 5 lui est attribuée. La combinaison de ces trois paramètres permet l'estimation de la criticité de chaque risque identifié. Les échelles utilisées sont présentées dans les tableaux suivants :

Tableau 6 : Grille de cotation de la probabilité.

Evaluation	Probabilité	Description
5	Probable	Apparaît régulièrement ou plusieurs fois au cours de la durée de vie du produit dans des conditions de fonctionnement spécifiées
4	Fréquent	Apparaît plusieurs fois au cours de la vie du produit dans des conditions de fonctionnement spécifiées
3	Occasionnel	Apparaît rarement la durée de vie du produit dans des conditions de fonctionnement spécifiées
2	Faible Probabilité	Il est probable que cela soit très peu probable pendant la durée de vie du produit dans des conditions spécifiées
1	Rare	L'impact de la défaillance ne devrait pas se produire dans des conditions d'exploitation spécifiées)

Tableau 7: Grille de cotation de la gravité

Classement	Gravité	Description
5	Catastrophique	<ol style="list-style-type: none"> 1. Médical : l'effet du mode de défaillance peut entraîner la mort ou des blessures potentiellement mortelles 2. Incidence importante de la réglementation (p. ex., lettre d'avertissement, défaut d'obtenir l'autorisation d'expédier le produit à partir du site). 3. La fonctionnalité du produit est affectée 4. Non-respect des spécifications de sécurité et d'efficacité des patients 5. Problème de conformité à l'origine de l'arrêt de l'usine
4	Majeur	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lot qui n'a pas pu être retravaillé / « Retravaillé » 2. La qualité du produit est affectée et l'effet du mode de défaillance peut entraîner une non-conformité aux spécifications des attributs de qualité. 3. Rappel de produits
3	Modéré	<ol style="list-style-type: none"> 1. Défauts détectés lors de l'inspection 2. Retraitement par lots avec impact sur les heures humaines ; et enquête qui en résulte. 3. Incidence possible de la réglementation ; observations d'inspection réglementaire sans incidence significative sur l'usine
2	Mineur	<ol style="list-style-type: none"> 1. La qualité du produit est affectée, mais l'effet du mode de défaillance conduit à des attributs de défauts esthétiques. 2. Défauts esthétiques constatés lors de l'inspection : le risque est considéré comme acceptable. 3. Impact possible sur le rendement, l'efficacité de fabrication 4. Déviation ; peut être fermé sans aucune enquête.
1	Négligeable	<ol style="list-style-type: none"> 1. Le risque est considéré comme acceptable. La fonctionnalité et la qualité du produit sont intactes. 2. Médical : la fonctionnalité du produit est intacte, aucun impact sur la santé / sécurité du patient.

Tableau 8 : Grille de cotation de la détectabilité

Evaluation	Détection	Description
1	Elevée	100 % de confiance, le contrôle empêchera presque certainement une cause de défaillance, il existe un dispositif de détection utilisé en permanence sur le système pour la mesure directe des paramètres et conduit à l'activation de l'alarme ou un système automatique
2	Modérée	Les commandes peuvent détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée lors du fonctionnement du système où il y'a un appareil de mesure directe en ligne mais sans alarme et sans système automatique (suffisamment sécurisée)
3	Faible	Les contrôles peuvent détecter une cause de défaillance ou un mode de défaillance, il existe une procédure de détection fiable systématiquement utilisée lors du fonctionnement du système mais donne des informations/résultats retardés ou il y'a un appareil de mesure directe en ligne mais sans alarme et sans système automatique (insuffisamment sécurisée)
4	Très faible	Le contrôle n'empêchera pas une cause de défaillance ou ne détectera pas un mode de défaillance, aucun dispositif ni aucune procédure de détection fiable dans le cadre de la surveillance du système (très faible sécurité)
5	Aucun contrôle	La défaillance n'est pas détectable ou n'est pas systématiquement vérifiée, absence de dispositif et de procédure de détection fiable dans le cadre de la surveillance du système (non sécurisé).

II.2.2 Etape 2 : Analyse fonctionnelle

Une analyse fonctionnelle du processus est mise en place avant chaque analyse AMDEC, elle consiste en premier lieu à réaliser une cartographie de la compression qui permet d'avoir une vision globale et résumé du processus, puis on attribue pour chaque phase une description claire de la totalité des opérations essentielles ainsi qu'aux opérations préliminaires.

Cette étape est indispensable pour démarrer une AMDEC, et cela afin de mieux identifier les risques et soulever les failles du système qui pourraient influencer la conformité du produit.

II.2.2.1 Réalisation de la cartographie du processus :

En vue de l'obtention d'une vision globale de la compression du produit CEDROX et l'appréhension du processus décrit précédemment deux cartographies sont réalisées :

1. Une cartographie du vide de ligne et du nettoyage (Figure 43).
2. Une cartographie de la compression et des contrôles in process (IPC) (Figure 44).

Elles permettent de décortiquer la compression en sous processus (Vide de ligne, nettoyage, compression, IPC) et ce afin de visualiser et établir des liens entre les différentes étapes de ces sous process et notamment de faciliter l'analyse des risques en comparant entre ce qui est documenté au niveau des procédures, dossier de lot et BPF avec ce qui est réellement réalisé sur terrain.



Figure 42 : Icones utilisés pour la réalisation de la cartographie

La figure ci-dessous illustre l'ensemble des formes graphiques utilisées pour la conception des cartographies.

Les figures suivantes illustrent les cartographies réalisés pour le vide de ligne et nettoyage en premier lieu et pour la compression en second lieu :

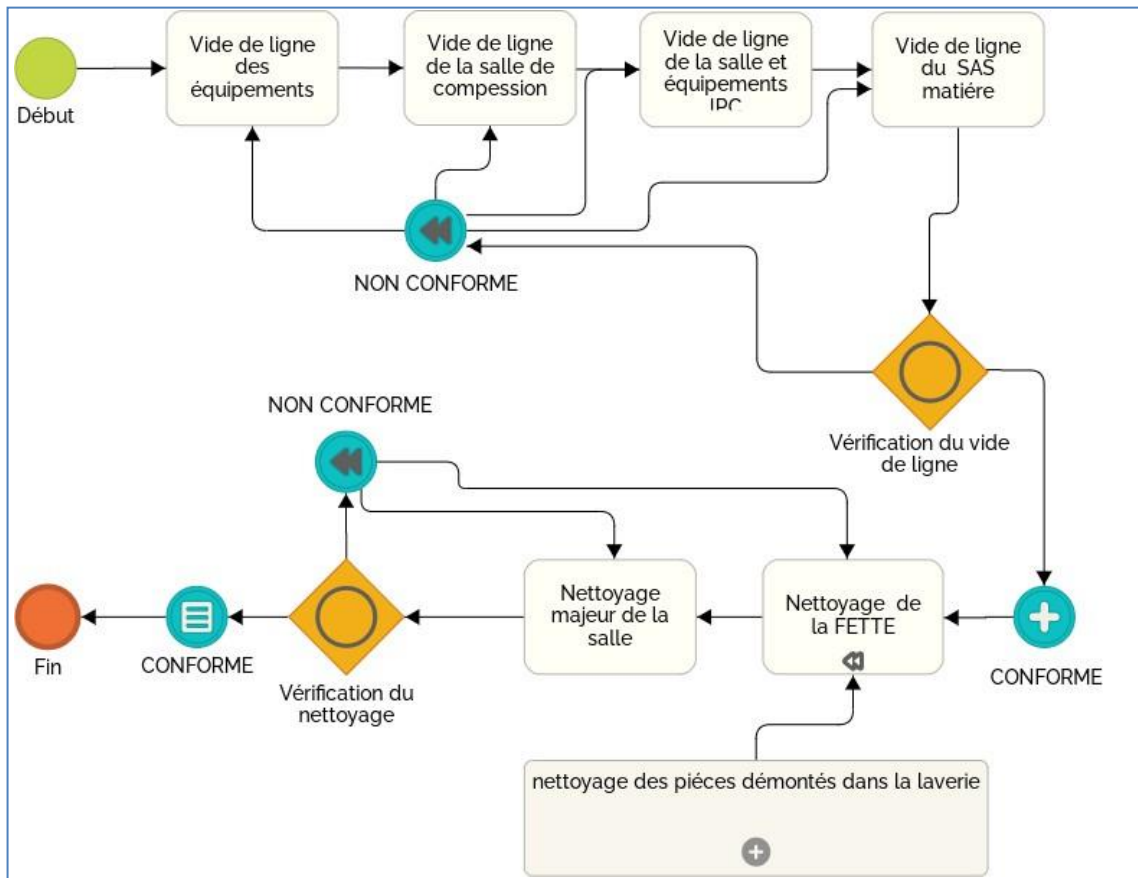


Figure 43 : Cartographie du vide de ligne et nettoyage.

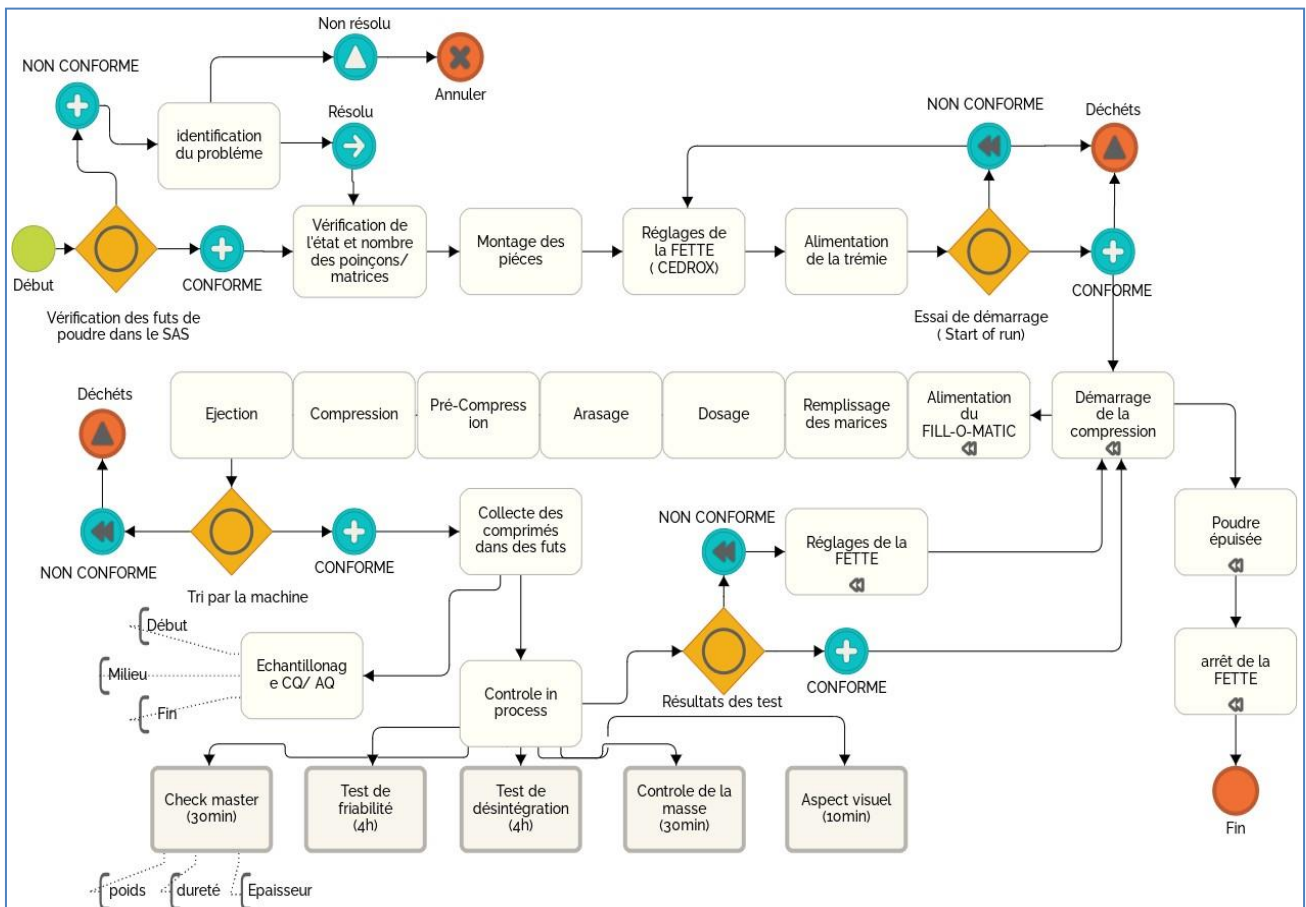


Figure 44 Cartographie de la compression.

II.2.2.2 Description du processus de compression CEDROX 1g :

La fabrication du produit CEDROX 1g passe comme tout autre produit pharmaceutique par un ensemble de processus complémentaire aboutissant à la fin du procédé à un lot conforme de haute qualité prêt à être commercialisé. Cependant pour le produit CEDROX les étapes en amont de la compression c'est-à-dire : le mélange et la granulation, ne s'effectue au niveau le site HIKMA. Ce dernier arrive sous forme de mélange final depuis ALJAZEERA PHARMACEUTICAL INDUSTRIE (JPI) muni obligatoirement d'un Certificate of Analysis (coA) qui sera par la suite intégré dans le dossier de lot CEDROX 1g.

De ce fait, on procède directement à la contre pesée. A la fin de l'opération la quantité pesée est mise dans des futs étiquetés qui seront par la suite après un vide de ligne et nettoyage de la salle de compression transféré vers le SAS matière de la salle de compression.

1) Opérations préliminaires :

A. Vide de ligne :

Les BPF exigent qu'un vide de ligne soit effectué avant de commencer toute étape de fabrication ou de conditionnement dans les cas suivant :

- D'un produit à un autre.
- D'un lot à un autre du même produit.
- D'une destination à une autre du même lot.

L'objectif étant de garantir la qualité pharmaceutique des opérations et de lutter contre la contamination croisée.

Avant d'entamer la compression proprement dite, un vide de ligne doit être effectué sur la salle de compression ainsi que sur le SAS matière, étant donné que la production du produit CEDROX a été précédée par la fabrication d'un produit différent, de ce fait un vide de ligne complet s'impose en suivant les étapes suivantes :

- 1.** Identification de la salle de compression par le personnel réalisant le vide de ligne avec « Line clearance in progress », le début de l'opération est renseigné sur le logbook de la salle.

2. Le personnel doit commencer par le vide de ligne des équipements et finir par le vide de ligne de la salle, le but est de se débarrasser de tout composant devenu inutile pour la compression du lot CEDROX suivant. Cela concerne :
 - Tous les documents ayant servi à la production du produit précédent,
 - Les comprimés/ mélange final présents au niveau de la FETTE notamment les points critiques et difficile d'accès ainsi que pour les équipements liés à la FETTE.
 - Les comprimés/ mélange final présents au niveau de la salle de compression (Sol, tables, bacs de déchets ...).
 - Les comprimés/ mélange final présents au niveau du SAS matière de la salle.
 - L'outillage de compression spécifique au produit précédent (système poinçons-matrices).
3. Le vide de ligne de la salle IPC est incontournable, en vérifiant l'absence de tout produit dans les équipements (désintégrateur, friabilimètre).

B. Nettoyage :

Le vide de ligne est toujours suivi par l'un des types de nettoyage suivant :

- ✓ **Nettoyage à sec** : nettoyage sans aucun contact avec l'eau, généralement utilisé entre deux lots du même produit ou entre deux produits différents ayant le même principe actif en passant du dosage le plus faible au dosage le plus élevé.
- ✓ **Nettoyage humide** : Consiste à nettoyer la salle en utilisant de l'eau adoucie et l'eau purifiée pour les équipements en plus des solutions hydroalcooliques à différentes concentrations ou des solvants préconisés Le nettoyage humide est généralement utilisé entre deux produits ayant le même principe actif en passant du dosage le plus fort au plus faible ou si la Fette et salle de compression n'ont pas été utilisés après 48h de la fin du nettoyage majeur.
- ✓ **Nettoyage majeur** : Ce nettoyage consiste à éliminer toute trace de matière ou de souillure (visible ou non) par détergents/ désinfectants, il est appliqué :
 - Entre deux produits différents
 - Après 15 jours du début d'une campagne de fabrication,
 - Salle ou équipement neufs.
 - Après une opération de maintenance touchant des parties en contact direct avec le produit.

- Pour enlever les traces de colorants subsistants sur les équipements.
- Après une utilisation d'une substance non active difficilement nettoyable sans détergents.
- Après une opération de désinsectisation.

Comme cité précédemment, la compression du produit CEDROX a été précédé par un produit différent de ce fait et à la suite du vide de ligne, un nettoyage majeur de la salle et des équipements doit être effectué, avant de procéder à cette étape l'opérateur doit être habillé conformément au SOP (port de masque et des gants) et doit renseigner le début du nettoyage sur le Logbook de la salle :

Nettoyage de la FETTE 1200i :

Pour le nettoyage de la compresseuse, l'eau adoucie chaude et l'eau purifiée sont utilisées en plus du détergent DDN 2% et l'alcool éthylique à 70%.

▪ **Démontage et nettoyages des pièces démontées de la FETTE :**

Dans un premier lieu l'opérateur doit procéder au démontage des pièces de la FETTE (FILL-O-MATIC / la trémie d'alimentation/ tôle d'écoulement/ scrabers...) puis les transférer vers la laverie. Au niveau de laverie les pièces démontées vont être mise en contact avec la solution DDN pendant 5min puis un double rinçage est effectué : l'eau adoucie chaude durant 3min ensuite avec de l'eau purifiée. Enfin ces pièces vont être séchés avec de l'air, comprimés et protégés avec du papier film jusqu'à la fin du nettoyage ou ils seront remontés.

▪ **Nettoyage de la FETTE :**

Pour le nettoyage de la presse à comprimés, un aspirateur est utilisé en premier pour dépoussiérer la FETTE des résidus du produit précédent et ce de l'intérieur à l'extérieur, ensuite les parties inox de la compresseuse, le groupe de tourelle, les matrices et leurs segments, les poinçons et leurs logements ainsi que d'autres points sensibles vont être nettoyés avec un chiffon mono fil imbibé d'alcool 70% tandis que les parties en plexiglas vont être nettoyées avec un chiffon imbibé d'eau purifiée.

Nettoyage de la salle :

Le nettoyage de la salle de compression est réalisé à l'aide d'une préparation de détergent SANITIZER SURFACES S4 à 0.25 %, de l'alcool à 70 % ainsi que l'eau brute froide.

Avant d'entamer le nettoyage, les déchets visibles présents sur le sol et sur les plans de travaux sont éliminés par l'opérateur, par la suite il procède au nettoyage de la salle tout en respectant la règle suivante : toujours commencer du haut vers le bas, du fond des salles vers les portes et du plus propre au plus sale. Cela veut dire que le plafond est le premier à être nettoyé puis les murs (coins arrondis), les portes et les poignets, les vitres, le plan de travail, et finalement le sol. Deux passages au minimum par la solution de décontamination sont appliqués sur l'ensemble des points cités tout en suivant la procédure de nettoyage majeur des salles et des équipements de production HIKMA.

La fin de l'opération du nettoyage de la salle et des équipements est enregistrée sur le logbook, en outre une fiche de nettoyage est renseignée par l'opérateur et jointe au dossier de lot.

C. Vérification du vide de ligne et nettoyage :

a. Vérification du nettoyage :

La vérification du nettoyage est sous la responsabilité du service qualité ainsi que le chef d'équipe de production, ces derniers effectuent en premier lieu une inspection visuelle de la propreté de la salle et des équipements, par la suite le coordinateur qualité réalise un double échantillonnage :

1. **Echantillonnage après rinçage** : des prélèvements de l'eau du rinçage sont effectués avant le SWAB afin de vérifier l'absence éventuelle du détergent DDN 2%, ceci en recueillant l'eau de rinçage et l'eau purifiée par ordre dans des flacons préalablement étiquetés
2. **Echantillon de SWAB** : le SWAB est effectué une fois le rinçage terminé et conclu conforme pour déterminer l'absence du principe actif antérieur de toute pièce d'équipement qui pourrait avoir un contact direct avec le produit, ceci en appliquant un écouvillon trempé d'eau purifiée sur chaque pièce concernée, ces écouvillons sont placés par la suite dans des flacons étiquetés contenant 20ml d'eau purifiée.

A la fin de la vérification, les flacons des eaux de rinçage et des échantillons SWAB sont transportés vers le laboratoire contrôle qualité où des tests seront effectués pour trancher entre l'approbation du nettoyage pour pouvoir procéder à la compression ou la non-approbation du nettoyage, un ré-nettoyage ou re-SWAB doit être réalisé dans ce cas. Les résultats sont renseignés dans la fiche de nettoyage.

b. Vérification du vide de ligne :

La vérification du vide de ligne est effectuée par le chef d'équipe production et le coordinateur qualité selon une check-list dédiée à la salle de compression. (Annexe 1)

2) Compression :

Cette opération a pour objectif la mise en forme du mélange final CEDROX 1g en comprimés identiques en termes de poids, de taille et d'aspect à partir de la machine à comprimés rotative « FETTE 1200i » et son jeu de poinçons. Des contrôles in process sont mis en œuvre tels que la dureté, la friabilité, le temps de désagrégation en utilisant les appareils associés à la FETTE décrites ci-dessus.

➤ Vérification :

Des vérifications sont réalisées par le coordinateur qualité avant le démarrage de la compression :

1. Vérification de l'identité et du nombre des poinçons, matrices et la came de remplissage au démarrage (avant installation) et à la fin de l'opération de compression.
2. Vérification de la disponibilité et la propreté des futs, sacs en plastiques et attaches pour récupérer les comprimés.

➤ Démarrage de la compression :

1. Effectuer les réglages nécessaires tout en respectant les spécifications du produit CEDROX 1g, on doit notamment s'assurer du centrage des poinçons d'une façon que ceux-ci pénètrent parfaitement dans chaque matrice.
2. En présence du coordinateur qualité, des contrôles au démarrage (start of run) sur un prélèvement d'un tour complet de poinçons +1 sont effectués.

Tableau 9 : Paramètres de la compression du produit Cedrox 1g

Elément	Caractéristique
Poinçons	Ovale 21,2x9,6mm non gravé
Nombre de poinçons /matrices	20
Taille de la came de remplissage	14 mm
Volume de remplissage	11,20
Hauteur de pré-compression	4,52 mm
Hauteur de compression	3,30 mm
Vitesse	60000 comprimés/h

Une fois les contrôles de démarrage sont approuvés par le service qualité et le responsable de production, la compression des comprimés Cedrox peut être déclenchée en suivant les étapes suivantes :

A. Remplissage :

- Alimentation de la presse par la poudre du mélange final Cedrox 1g à travers la trémie d'alimentation qui vient alimenter à son tour le sabot de remplissage.
- La tourelle passe au niveau du sabot de remplissage ce dernier achemine la poudre vers le système matrice-poinçon grâce aux ailettes qui assurent un remplissage optimal des matrices selon une vitesse adaptée à la vitesse de la tourelle.
- La came de remplissage ramène le poinçon inférieur à sa position la plus basse créant ainsi avec la matrice « la chambre de dosage » la cavité créée va être complètement remplie. Un sur-remplissage de 20% est exigé afin de maintenir une masse constante tout au long du cycle.

B. Dosage et arasage :

- Dans un second temps la tourelle place le poinçon inférieur en dessus de la came de dosage qui va le faire remonter légèrement en fonction du volume et de la masse désirée du comprimé final (11,2 mm³).
- Le racleur vient évacuer le surplus de la poudre par arasage qui est récupéré par la suite dans une goulotte de récupération.

En effet, c'est en maîtrisant ces deux étapes que l'on évite la variation de masse des comprimés au cours de la compression (bon écoulement de la poudre, came de dosage parfaitement étalonnée ...)

C. Pré-compression :

- A cette étape la came de guidage provoque un abaissement léger du poinçon inférieur, cette action permet d'éviter la dissémination de la poudre lors du rapprochement des 02 poinçons.
- Les poinçons sont entraînés par la tourelle vers le poste de pré-compression et suite au passage entre les deux galets de pré-compression les deux poinçons se rapprochent mais une force inférieure à celle de la compression.

La pré-compression permet de chasser une première partie d'air entre les particules de la poudre et de densifier le lit de la poudre sous la pression permettant ainsi une compression plus aisée et donc un comprimé moins friable.

D. Compression :

- La tourelle amène les poinçons au niveau du poste de compression ceux-ci se rapprochent encore plus à travers les galets de compression, le poinçon supérieur est alors dans sa position la plus basse.
- Les poinçons exercent une pression sur le pré-comprimé sur les deux faces de manière uniforme réduisant ainsi son volume, c'est donc l'étape qui va définir l'épaisseur et la dureté souhaitée du comprimé final.

L'opérateur doit régler parfaitement la position des deux galets afin que les poinçons puissent assurer une bonne compression, ni trop forte (comprimés à fissure) ni trop faible (comprimé friable).

E. Ejection :

- Une fois le comprimé final est formé, la tourelle amène d'une façon parallèle :

- D'un part le poinçon supérieur vers la came de guidage, le poinçon est donc dans sa position la plus haute et est ensuite acheminé par la tourelle pour commencer un nouveau cycle.
- D'autre part le poinçon inférieur vers sa came d'éjection ou le poinçon inférieur est tiré vers le haut et pousse le comprimé hors de sa matrice.
- Le comprimé est amené vers la sortie de la machine à travers la barrette d'éjection qui l'expulse dans le goulot d'écoulement.
- L'aiguillage du goulot permet de sélectionner les comprimés conformes des non conformes chacune dans des futs séparés.

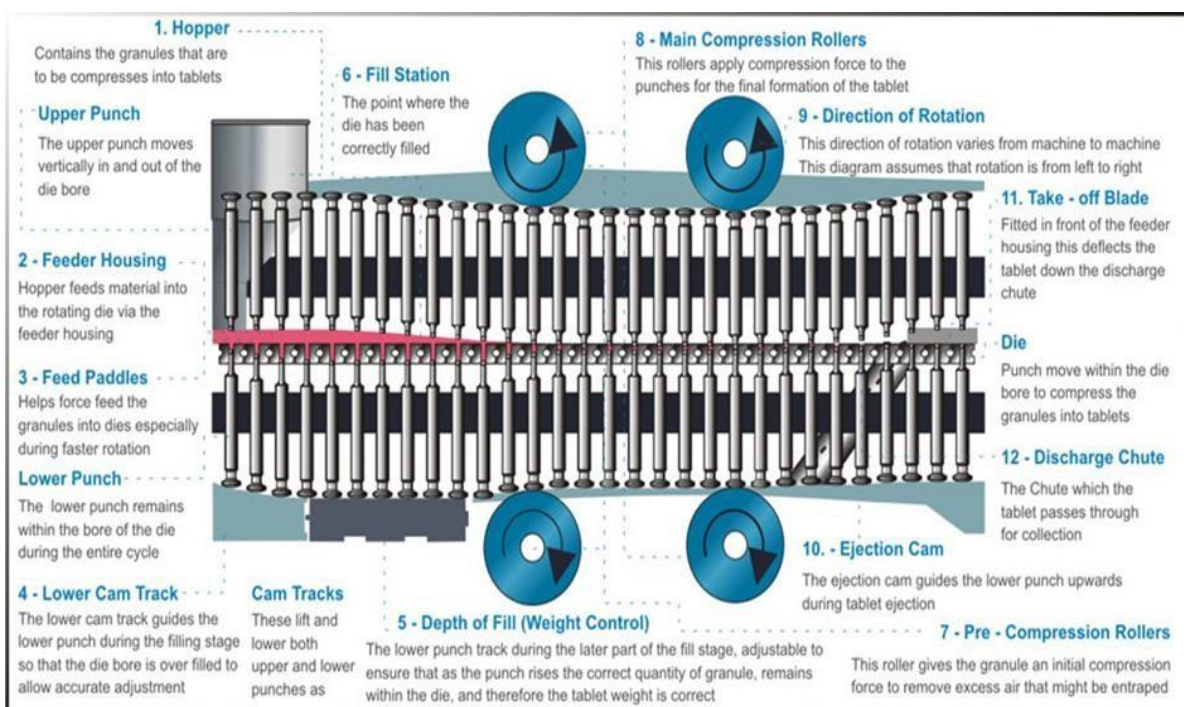


Figure 45 : Présentation des étapes de la compression au niveau de la presse à comprimés

Au cours de la compression, des contrôles in process (IPC) sont effectués afin de surveiller le bon déroulement de la compression, la conformité des comprimés produits ainsi que la recherche d'une éventuelle modification. Ces contrôles s'effectuent à partir des équipements décrits aux préalables avec une fréquence différente pour chaque paramètre.

Le tableau suivant illustre les paramètres des comprimés Cedrox à contrôler, ses spécifications et la fréquence des contrôles :

Tableau 10 : Paramètres et fréquences des contrôles au cours de la compression du produit Cedrox 1g

Spécifications des comprimés CEDROX 1g				
Paramètres	Cible	Limite d'alerte	Limite d'action	Fréquence des contrôles
Aspect	Comprimés blanc ovales non gravés			Au démarrage puis chaque 10 min
+Poids moyens des comprimés	1260 mg	1241-1279 mg	1229-1292 mg	Au démarrage puis chaque 4 h
Variation de masse des cp		1229-1292 mg	1210-1310 mg	Au démarrage puis chaque 30 min
Epaisseur	6,8 mm	6,75-6,85 mm	6,7-6,9 mm	Au démarrage puis chaque 30 min
Dureté	170 N	155-190 N	120-260 N	Au démarrage puis chaque 30 min
Friabilité	≤ 0,5 %	> 0,5 %	≥ 0,8 %	Au démarrage puis chaque 4 h
Temps de désagrégation	> 5min	≤ 10min	> 15 min	Au démarrage puis chaque 4 h

3. L'assurance qualité réalise des échantillonnages de 100g des comprimés Cedrox au début, milieu et fin du processus, ces échantillons sont transportés vers le laboratoire contrôle qualité afin de réaliser les contrôles nécessaires.
4. Une fois la poudre épuisée, la totalité des comprimés sont collectés dans des futs étiquetés.
5. Calcul du poids moyen du lot à partir des rapports du check master qui nous permettra par la suite de calculer le nombre total des comprimés fabriqués.
6. Calcul et pesée des déchets.
7. Calcul de la Réconciliation et du Rendement après compression qui sera ensuite jointe au dossier de lot.

Après la compression de toute la quantité de poudre indiquée pour ce lot, la fin de la compression est signalée et est identifiée par l'opérateur sur le logbook. Les futs des comprimés

CEDROX sont transférés vers le SAS matière de la salle de conditionnement et sont par la suite conditionnés dans des blisters (conditionnement primaire) puis dans des étuis accompagnés de notices (conditionnement secondaire) et sont finalement prêts pour être distribués.

II.2.3 Etape 3 : Analyse qualitative : Modes-causes-effet de défaillance :

Après avoir assimilé les étapes phares de la compression ainsi que ses étapes préliminaires et compris le bon fonctionnement de la FETTE on peut facilement identifier à partir d'un brainstorming les modes de défaillances probables liés à la compression, déterminer les effets relatifs à chaque mode défaillance et enfin détecter les causes les plus probables des défaillances identifiées,

Tableau 11 : Fraction du tableau AMDEC concernant l'analyse qualitative

Phases principale du processus de compression	Mode de défaillance	Effets de défaillance	Causes de défaillance
....

II.2.4 Etape 4 : Analyse quantitative : Evaluation des risques

Une fois les modes de défaillance identifiés, on passe à l'étape suivante qui permet une quantification et une estimation de la criticité des risques identifiés précédemment à partir du calcul de l'indice de priorité des risques (IPR) en s'appuyant sur les grilles de cotation élaborés auparavant¹, pour chaque trio mode-effet-cause on attribue trois paramètres chacune sur une échelle de 1 à 5 à savoir :

- La gravité (G)
- La fréquence (F)
- La détectabilité (D)

La criticité ou l'indice de priorité de risques est calculé par le produit des trois notes selon la formule suivante :

$$IPR = G \times F \times D$$

Tableau 12 : Fraction du tableau AMDEC concernant l'analyse quantitative

Evaluation			
G	F	D	IPR
.

II.2.5 Etape 5 : Hiérarchisation des risques

Après avoir attribué la gravité, la détectabilité et la fréquence qu'un tel événement peut avoir et calculé l'indice de priorité des risques, on peut enfin à partir de l'IPR procéder à un classement des défaillances par ordre de priorité et d'importance et ce en utilisant trois niveaux d'ordre décroissant en fonction de leurs criticités : Majeure pour les risques ayant $IPR > 50$, Modérée pour les risques ayant $30 < IPR < 48$, Faible pour les risques ayant $IPR < 30$. Les risques à $IPR > 30$ sont estimés comme non acceptables et vice versa.

La priorité de risque est utilisée pour sélectionner la migration de risque appropriée et pour concentrer l'effort de validation, comme indiqué dans le tableau suivant :

Tableau 13 : Classement de la criticité en fonction de l'IPR

IPR	Niveau de criticité	Évaluation $G * F * D$
50-125	Majeure	<ul style="list-style-type: none"> • L'évaluation de l'efficacité des contrôles actuels, de cette fonction ou de cette composante est essentielle. • Évaluer la nécessité de mesures supplémentaires, comme une nouvelle conception (pour réduire la gravité) ou un nouveau contrôle de prévention (pour réduire l'occurrence) • Une décision managériale est requise avant le début des travaux
30-48	Modérée	<ul style="list-style-type: none"> • Cette fonction ou composante est potentiellement critique et des mesures de validation doivent être prises • Une attention managériale est requise.
<30	Faible	<ul style="list-style-type: none"> • Cette fonction n'est pas critique, le risque est considéré comme acceptable et il n'est pas nécessaire d'envisager des mesures ou des actions. • Un examen et une surveillance fréquents des dangers sont nécessaires pour s'assurer que le niveau de risque assigné est exact et n'augmente pas avec le temps.

II.2.6 Etape 6 : Prise en charge des défaillances : « actions correctives et préventives »

Une fois les risques non acceptables associés à la compression sont détectés, on procède selon le degré de criticité des modes de défaillance à mettre en œuvre des actions correctives à l'immédiat ou une programmation d'action correctives ou préventives. Tandis qu'aucune action corrective n'est nécessaire pour les risques jugés acceptables.

L'objectif est de ramener les risques non acceptables identifiés au seuil d'acceptabilité c'est-à-dire au $IPR < 30$, Pour s'assurer de cela l'IPR est calculé de nouveau en prenant en compte les actions mise en place avec $IPR' < IPR$.

Résultats

I Réalisation du diagramme d'ISHIKAWA :

La réalisation du diagramme d'ISHIKAWA ou diagrammes causes/effets, présenté dans la figure ci-dessous, nous a facilité l'identification des facteurs de cause éventuels de l'échec de la compression et donc la non-conformité des comprimés Cedrox. Ce en les classant en fonction des 5M (Matière, Milieu, Matériel, Méthode, et Main d'œuvre).

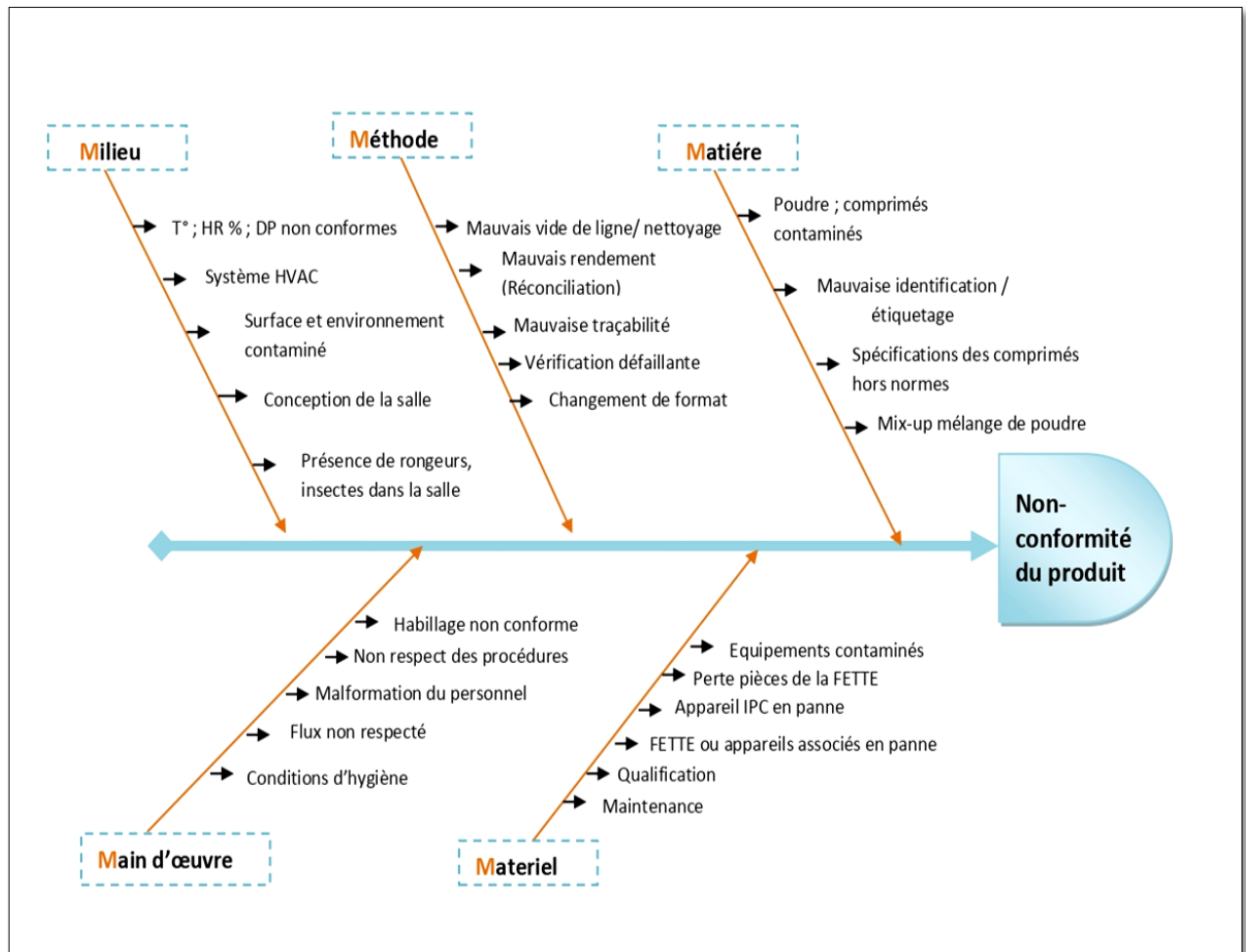


Figure 46 : Diagramme d'ISHIKAWA de la compression

II Réalisation des tableaux AMDEC :

Tableau 14 : Tableau AMDEC de vide de ligne et nettoyage.

5 M	Mode de défaillance	Effets de défaillance	Causes possible de défaillance	Evaluation				Actions correctives proposées	Résultats			
				S	D	P	IPR		G'	D'	F'	IPR'
M	Non renseignement sur les logbook du nettoyage	Manque de traçabilité	Opérateur mal formé	2	3	3	18	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
	Non renseignement ou perte de la fiche de nettoyage	Manque de traçabilité	Manque de vigilance par l'opérateur	4	1	2	8	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
		Dossier de lot incomplet										
	Habillage non conforme du personnel	Nettoyage mal exécuté	Opérateur mal formé	4	2	3	24	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
		Contamination microbienne du milieu	Non respects des exigences BPF									
Nettoyage utilisant un détergent non adéquat	Nettoyage non-conforme	Procédure non détaillée	3	4	3	36	Instaurer une vérification des détergents utilisés en amont du nettoyage par l'AQ					
Mal formation du personnel							3	2	2	12		
Méthode	Nettoyage non réalisé	Contamination croisée	Personnel non qualifié	5	2	1	10	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
		Contamination microbienne	Non-respect des procédures									
		Compression dans un environnement défavorable : impact sur la santé des patients	Absence de contrôle avant la compression									
	Nettoyage mal réalisé	Contamination croisée du milieu et du matériel par le produit précédent	Opérateur non-qualifié	4	2	2	16	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
			Non vérification du vide de ligne									
Refaire le nettoyage: Perte de temps		Non-respect des SOP/ Procédures										

vide de ligne non exécuté	Contamination croisée(salle / équipement contaminé par résidus/ documents du produit précédent	oubli par l'opérateur	5	2	1	10	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
		Personnel mal formé									
	Compression en mauvaise conditions	Non-respect des procédures									
Vide de ligne mal exécuté	Atelier / équipement contaminé par produit précédent	Mauvaise vérification	5	2	2	20	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
		Vide de ligne non maîtrisé									
		Vide de ligne rapidement exécuté (charge en production)									
	Dossier de lot contenant des documents du produit/lot précédent	Manque de vigilance par l'opérateur									
Réalisation du mauvais type de nettoyage	Nettoyage non conforme	Opérateur non-qualifié	4	3	2	24	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
	Contamination croisée	Procédures de nettoyage non détaillée									
	Présence de traces du produit/lot précédent										
	Refaire le nettoyage: Perte de temps	Mauvaise communication entre le personnel									
Echantillonnage SWAB non adéquat	Persistance des traces du PA sur les pièces de la FETTE	Personnel non qualifié	3	3	3	27	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
	Résultats CQ faussement conforme	Personnel mal formé									
Non vérification du vide de ligne et nettoyage	Augmentation des risques de contamination croisée	Oubli par le personnel	4	3	3	36	le personnel chargé de la vérification recevra une	4	2	2	16

		Compression dans un environnement défavorable : impact sur la santé des patients	Personnel mal formé					notification dès que le nettoyage est achevé					
Matériel	FETTE mal nettoyée	Contamination croisée	Opérateur non-qualifié	5	2	2	20	Risque acceptable: action corrective non nécessaire					
			non vérification du nettoyage										
			Procédure de nettoyage de la FETTE non détaillé										
	Matériels servis pour le nettoyage contaminés	contamination du milieu/équipements	Opérateur mal formé	4	3	2	24	Risque acceptable : action corrective non nécessaire					
		Nettoyage non conforme	Multi-utilisation des matériels à usage unique										
Friabilité; désintégrateur; balance analytique non nettoyé/mal nettoyé	Présence de traces du produit/lot précédent	Oubli du nettoyage des IPC équipements	4	3	3	36	Débuter le nettoyage par les équipements de la salle IPC Revue périodique de la formation du personnel chargé du nettoyage						
		Opérateur mal formé											
	Refaire le nettoyage: Perte de temps	nettoyage non conforme											4
nettoyage non adéquat des pièces démontés de la FETTE	Contamination croisée	mauvais choix d'eau/ détergent	4	4	2	32	Revue Périodique de la formation du personnel chargé du nettoyage						
	Souillure et altérations des pièces sensibles	opérateur mal formé											4
Matière	Rupture de stock des détergents	Suspension du nettoyage	mauvaise gestion des stocks	2	2	3	12	Risque acceptable: action corrective non nécessaire					
		Retard de la production											
	concentration des détergents/désinfectants hors spécifications	nettoyage non conforme	Personnel mal formé	2	2	3	12	Risque acceptable: action corrective non nécessaire					
		Préparation : perte de temps et de stock	Procédures non détaillé Problème de concentration										
Eau non conforme	mauvais rinçage	Prélèvement non adéquat	5	2	2	20	Risque acceptable: action corrective non nécessaire						
	mauvais nettoyage												

		Contamination microbienne	Station traitement d'eau non conforme				
--	--	------------------------------	---	--	--	--	--

Tableau 15 : Tableau AMDEC de l'environnement.

5 M	Mode de défaillance	Effets de défaillance	Causes possible de défaillance	Evaluation				Actions correctives proposées	Résultats			
				S	D	P	IPR		G'	D'	F'	IPR'
MILIEU	T° hors spécifications	impact sur le comprimé (moindre efficacité):effet sur le patient	Chaudière en panne	5	2	3	30	Programmation d'une maintenance préventive(réparation de la chaudière / groupe d'eau glacé	5	2	2	20
		impact sur les caractéristiques de la poudre : effet sur la compression	Dysfonctionnement du groupe d'eau glacé					Arrêt de la production jusqu'à résolution du problème				
			Coupure d'électricité					Renforcer par une chaudière et un groupe d'eau glacé plus puissant				
		Démarrage du groupe électrogène										
	HR % hors spécifications	Agglomération de la poudre	Dysfonctionnement de l'humidificateur composant du système HVAC	5	2	3	30	Programmation d'une maintenance préventive.	5	2	2	20
		Contamination microbienne de l'environnement						Arrêt de la production jusqu'à résolution du problème				
		Mauvais écoulement de la poudre: défaut de remplissage	Coupure d'électricité					Démarrage du groupe électrogène				
	DP hors spécifications	Contamination microbienne des comprimés	Dysfonctionnement des ventilateurs	5	1	3	30	Arrêt de la production jusqu'à résolution du problème	5	2	2	20
		Air contaminé	colmatage des filtres					Programmation d'une maintenance préventive				
		Perte de la cascade de pression	Perte de l'étanchéité des portes					Mise en place d'une sonde alarmante en cas de colmatage ou perforation des filtres				
	Salle contaminée après un nettoyage efficace	Contamination microbienne des comprimés/salle/équipements	Contamination par des invités mal-formés	5	3	2	30	Bonne formation des invités sur les BPF avant intégration des salles de production	5	1	2	10

Perte de l'étanchéité des sas	Contamination particulaire	Usure d'un joint	4	2	2	16	Risque acceptable: action corrective non nécessaire
	DP hors spécification						
	Contamination microbienne						
Fuite d'eau au niveau de la salle	Impact sur la vie du personnel si équipement en marche	Changement climatique	5	2	1	10	Risque acceptable: action corrective non nécessaire
	Altération de l'état des comprimés/ équipements	Mauvaise étanchéité des locaux					
Eclairage insuffisant/ inadapté	fatigue et détérioration de la vue du personnel	Arrêt d'un ou plusieurs luminaires	3	2	2	12	Risque acceptable: action corrective non nécessaire
	Contamination particulaire	Baisse de l'intensité de la lumière					
	Mauvaise manipulation des équipements Pa le personnel	Luminaires non adaptés					
Distraction pendant la compression par des interventions extérieures	Déconcentration du personnel	Présence de visiteurs	2	3	3	18	Risque acceptable: action corrective non nécessaire
	Compression mal réalisée	Investigation au cours de la compression					
Coupure d'électricité	Contamination de l'environnement	Changement climatique	4	2	2	16	Risque acceptable: action corrective non nécessaire
	Arrêt de la production	Dysfonctionnement du groupe électrogène					
	T° / HR % déréglés						
Altération du périmètre de	Contamination de l'environnement		3	2	3	18	

la salle (sol, plafond, parois)		Sol, murs altérés par mouvement d'équipements						Risque acceptable: action corrective non nécessaire
		Support inadapté du faux plafond						
Salle, équipement mal nettoyé	Contamination croisée	Mauvais nettoyage	4	2	2	16		Risque acceptable: action corrective non nécessaire
	contamination microbienne	Mauvais vide de ligne						
Air pollué	Contamination particulaire	Dysfonctionnement du système HVAC	4	2	2	16		Risque acceptable: action corrective non nécessaire
	Salle non conforme au norme BPF							
Nombre de personnels présents dans la salle hors spécifications	Distraction du personnel	Non-respect des procédures	2	3	3	18		Risque acceptable: action corrective non nécessaire
	Contamination de l'environnement	Visiteurs						
		Personnel mal formé						
Fuite d'eau au niveau de la salle	Impact sur la vie du personnel si équipement en marche	Changement climatique	5	2	2	20		Risque acceptable: action corrective non nécessaire
	Altération de l'état des comprimés/ équipements							

Tableau 16 : Tableau AMDEC de la compression.

5 M	Mode de défaillance	Effets de défaillance	Causes possible de défaillance	Evaluation				Actions correctives proposées	Résultats			
				S	D	P	IPR		G'	D'	F'	IPR'
M	Habillage non conforme du personnel	Contaminations des comprimés	Opérateur mal formé				12	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
		Contamination microbienne du milieu et de la FETTE	Non respects des exigences BPF	3	2	2						
	Dispersion accidentelle de la poudre lors de la manipulation	Rendement hors spécification	Personnel non qualifié				24	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
		Perte de poudre : impact sur le budget	Altération des sacs contenant la poudre	4	3	2						
	Mauvais centrage des poinçons	Altération des poinçons	Tige des poinçons altérés				48	Mettre en place un programme de maintenance des poinçons avec une fréquence plus élevée				
			non vérification au démarrage									
Changement de la taille des poinçons ou/et la taille du trou de la matrice			4	3	4	Mesure de la taille des poinçons/ trou matrice avant chaque compression						
Opérateur mal formé						Revue périodique de la formation du personnel						
Opérateur non qualifié				4	2					3	26	

Méthode	Démarrage sans vérification par l'AQ	Augmentation de la probabilité des défauts lors de la compression	Oubli par le personnel	4	2	2	16	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
		Doute sur la qualité du produit	Production chargée									
	Outillage de compression (matrices/poinçons) inappropriés pour le produit	Altération des poinçons	non vérification de l'outillage	Personnel non qualifié	4	2	2	16	Risque acceptable: action corrective non nécessaire			
		Comprimés hors spécifications										
	Mauvais assemblage du FILL-O-MATIC	Mauvais remplissage	Personnel non qualifié	Non-respect des procédures	4	*	2	16	Risque acceptable: action corrective non nécessaire			
		Animation de la tourelle										
		Probabilité d'émergence de métaux										
Mauvais changement des caractéristiques de la poudre	Poinçons et cames endommagés	Opérateur mal formé	Mauvaise vérification	4	2	2	16	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
		Absence de vérification										
Utilisation du mauvais type de cames	Comprimés hors spécifications											
Mauvais étiquetage des comprimés/poudre	Contamination croisée	Mauvaise vérification	Personnel non qualifié	3	2	3	18	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
Mauvaise coulabilité de la poudre	remplissage irrégulier des matrices	Ségrégation de la poudre		4	4	3	48	Mise en place d'un dispositif mécanique vibratoire/ agitateur plus performant	4	1	2	16

	Détecteur de métaux	Contamination du produit	Détecteur de métaux non maintenue												
	Dysfonctionnement du dépoussiéreur des comprimés	Poids non conforme	Panne interne	4	2	2	16	Risque acceptable: action corrective non nécessaire							
	Mauvaise rotation des ailettes du sabot d'alimentation	dé- mélange et détérioration du mélange de poudre.	Mauvais placement des ailettes du sabot de remplissage	4	3	3	36	Revue périodique de la formation du personnel chargé de la compression				4	2	2	16
Mauvaise remplissage de la matrice		Poudre abrasive	Adaptation de la vitesse du FILL-O-MATIC à la vitesse de la tourelle												
Variation de poids		Vitesse de rotation non appropriée													
Usure rapide du racleur	Surdosage du comprimé	Tourelle non plane	3	3	3	27	Risque acceptable: action corrective non nécessaire								
	Mauvais arasage	Mauvais réglage du racleur													
	Variation de poids														
Manque de poinçons/ matrices	Impact sur le rendement de la compression	Poinçons abimés	3	2	4	24	Risque acceptable: action corrective non nécessaire								
	Dispersion de la poudre des matrices	Poinçons en cours de polissage													
MATERIE	Dégagement d'une mauvaise odeur du mélange de poudre	Poudre non conforme : non possibilité de procéder à la compression	Changement chimique du mélange de poudre	4	3	3	36	Envoi d'un rapport détaillé au JPI expliquant l'état de poudre et non production du lot en cours				4	2	2	16
		Lot non produit : Augmentation des couts de production	Caractéristique s lié au mélange de poudre					Arrêt de la production et réglage des écart environnementaux							
	Poudre agglomérée/ humide	Mauvais écoulement de la poudre	Caractéristique s lié au mélange de poudre	5	2	3	30	Envoi d'un rapport détaillé au JPI expliquant l'état de poudre et non production du lot en cours				5	2	2	20

			Augmentation de l'humidité/ T° dans le SAS/ salle de compression						Arrêt de la production et réglage des écart environnementaux				
	Contamination microbienne												
Changement de couleur de la poudre	Arrêt de la production	Contamination de la poudre							Envoi d'un rapport détaillé au JPI expliquant l'état de poudre et non production du lot en cours	5	2	2	20
	Si 1 seul fut : compression avec la quantité restante: diminution du rendement	cause lié aux caractéristiques de la poudre	5	2	3	30							
	Si la totalité des futs : non production du lot : énorme perte de temps et de couts	Oxydation de la poudre							Arrêt de la production et réglage des écart environnementaux	5	2	2	20
		Milieu de stockage non conforme											
Décallotage du comprimé	Aspect non conforme	la forme des poinçons, c'est-à-dire une concavité profonde						Réglage correcte du poinçon inférieur pendant l'éjection	5	2	2	20	
		Causes liées à la formulation et granulation de la poudre	5	3	4	60	Si problème lié à une mauvaise granulation ou autres en relation avec la formulation : Envoi d'un rapport détaillé au JPI expliquant la source du problème et non production du lot en cours						
		vitesse de tourelle trop élevée					Diminution de la vitesse de la tourelle						
		Forte force d'éjection					Modification de la forme ou géométrie de la tête du poinçon						
		outillage mal entretenu	Diminution de la force d'éjection										
			Entretien régulier des poinçons										
Ebrèchement du comprimé	Aspect non conforme	Bordures de poinçons et trou de matrices altérés	4	3	4	48	Polissage des matrices et des poinçons	5	2	2	20		
		Défaut d'ajustement de la rampe d'éjection											

		<p>Une manipulation brutale des comprimés au sortie de la machine</p> <p>trajectoire agressive des comprimés dans la rampe de transfert vers le dépoussiéreur</p> <p>Poinçons avec une concavité trop profonde</p>							<p>Changement des poinçons par d'autres ayant une concavité moins profonde</p> <p>Ajustement de la rampe d'éjection</p> <p>Formation du personnel sur la manipulation des comprimés en aval de la compression</p>				
Laminage du comprimé	Aspect non conforme	<p>Mauvaise granulation ou excipients inappropriés</p> <p>Vitesse de tourelle trop élevée</p> <p>Force de compression élevée et décompression rapide</p> <p>Faible pression de pré-compression</p> <p>Poinçons/matrices abimés</p>	5	3	4	60			<p>Si problème lié à une mauvaise granulation ou autres en relation avec la formulation: Envoi d'un rapport détaillé au JPI expliquant la source du problème et non production du lot en cours</p> <p>Réduction de la vitesse de la tourelle</p> <p>Réduction de la force de compression principale</p> <p>Révision de l'état des poinçons et des matrices</p>	5	2	2	20
Collage du comprimé	Arrêt et nettoyage de l'outillage : perte de temps	<p>Poinçons altérés</p> <p>Poinçons avec une concavité trop profonde</p>	4	3	4	48			<p>Réglage du lubrificateur et s'assurer de la lubrification suffisante avant chaque compression</p> <p>Si problème lié à une mauvaise granulation ou autres en relation avec la formulation: Envoi d'un rapport détaillé au JPI expliquant la source du</p>	4	2	2	16

		Impact sur le budget							
			Problème lié au mélange final						

Tableau 17 : Tableau AMDEC des contrôles In Process.

5 M	Mode de défaillance	Effets de défaillance	Causes possible de défaillance	Evaluation				Actions correctives proposées	Résultats								
				G	D	P	IPR		G'	D'	F'	IPR'					
Main d'œuvre	Non-respect de la chronologie des IPC	Test IPC non conforme	Opérateur mal formé	3	3	2	18	Risque acceptable: action corrective non nécessaire									
		Fausse résultats	Non-respect des SOP/ Procédures														
	Non renseignement sur les logbook de chaque matériel	Manque de traçabilité	Oubli par l'opérateur	2	2	3	12						Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
			Opérateur mal formé														
Prélèvement d'un nombre incorrecte de comprimés	Test IPC non conforme	Opérateur mal formé	3	3	3	27	Risque acceptable: action corrective non nécessaire										
		Faux résultats										Non-respect des BPF/ Procédures					
Méthode	Non vérification par l'AQ	Contamination microbienne du milieu et du matériel	Personnel mal formé	3	2	2						12	Risque acceptable: action corrective non nécessaire				
		Probabilité de test IPC NON CONFORME	non gestion de la charge en production														
	Non impression des tickets de pesée	Manque de traçabilité	Personnel non qualifié	2	2	2	8	Risque acceptable: action corrective non nécessaire									
			Dossier de lot incomplet														
	Résultats des test IPC erronés	Personnel non qualifié	4	3	2	24											

	Dysfonctionnement de l'imprimante de la balance	Manque de traçabilité	Imprimante non maintenue	2	3	3	18	Risque acceptable: action corrective non nécessaire													
		Dossier de lot incomplet	Imprimante usée																		
MATIERE	Test friabilité non conforme : comprimés friables	Variations des caractères physique: Comprimés hors spécifications	Faible force de pré-compression/ compression																		
			Causes liées aux caractéristiques de la poudre	4	3	3	36	Augmentation de la fréquence du test de friabilité													
	Test désintégration non conforme : mauvaise désintégration des comprimés	Variations des caractères chimique: Comprimés non conformes	Liées à la formulation de la poudre	4	3	3	36	problème ayant une relation avec la formulation: Envoi d'un rapport détaillé au JPI expliquant la source du problème et non production du lot en cours	4	2	2	16									
MATIERE	Poids non conforme : poids des comprimés hors spécifications	Variations des caractères physique : Comprimés non conformes	Sabot de remplissage vidé durant la compression (pontage/ mauvais écoulement)					Vérification tout au long du processus du niveau de remplissage du sabot													
			Grippage des poinçons	5	2	3	30	Mise en place d'une cellule détectrice du grippage	5	2	2	20									
			Collage de la poudre dans le poinçon inférieur					Lubrification suffisante de l'outillage													
			Mauvais mouvement du poinçon inférieur :																		

		mauvaise lubrification												
	Dosage du PA non conforme	Mauvais choix de l'outillage												
		Mauvais remplissage												
Hauteur hors spécification	Variations des caractères physique: Comprimés hors spécifications	Variations de la longueur des poinçons												
		Mauvaise lubrification: Mauvais mouvement des poinçons	5	2	3	30				5	2	2	20	
Dureté hors spécifications	Variations des caractères physique : Comprimés non conformes	Faible force de compression												
		Caractères chimique de la poudre	5	2	3	30				5	2	2	20	

III Diagrammes :

III.1 Répartition des risques en fonction des phases du processus :

Une répartition des modes de défaillances selon les phases du processus a été faite afin de déterminer la phase durant laquelle on perçoit le plus de risques.

Tableau 18 Nombre de défaillances relevées par étape du processus

Phase de la compression	Vide de ligne et nettoyage	Environnement	Compression	IPC	Total
Nombre de défaillance	18	14	36	20	88

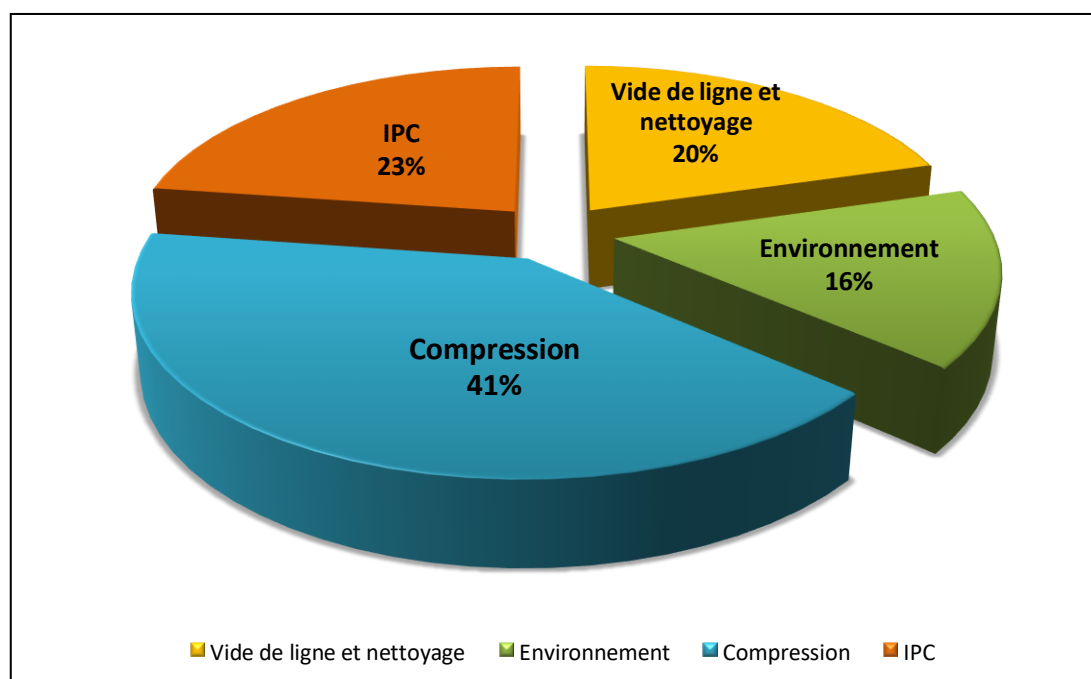


Figure 47 : Répartition des modes de défaillance en fonction des phases de la compression

III.2 Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M :

Le tableau suivant indique la répartition des modes de défaillances selon les 5M dont le but est d'optimiser les résultats et savoir lesquels de ces 5M regroupent le plus de risques

Tableau 19 : Nombre de défaillance relevée en fonction des 5 M.

5M	Main d'œuvre	Méthode	Matériel	Matière	Milieu
Nombre de défaillances	11	21	21	21	14

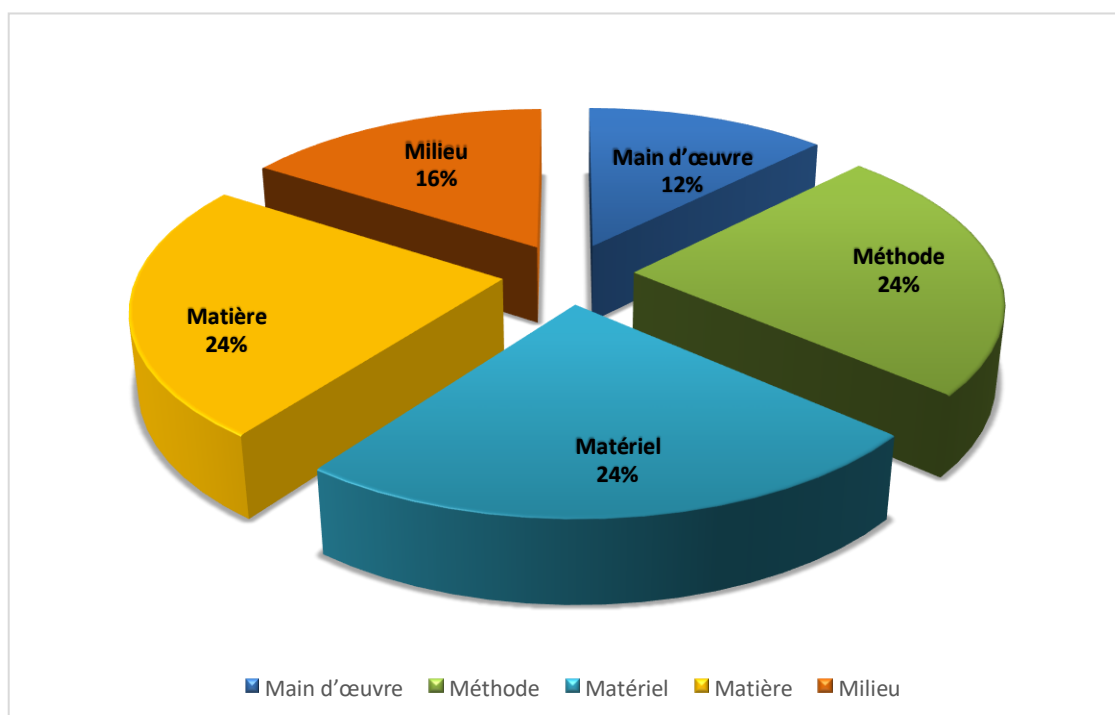


Figure 48 : Répartition des modes de défaillance en fonction des 5M

III.3 Répartition des modes de défaillances en fonction du niveau de criticité

Tableau 20 : Répartition des modes de défaillances par niveau de criticité

Répartition des phases de la compression en fonction de leur niveau de criticité :

Niveau de criticité	Haut	Modéré	Faible
Nombre de défaillances	3	27	58

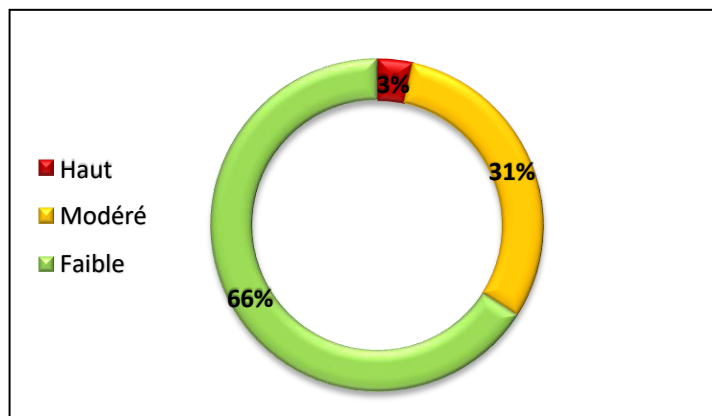


Figure 49 : Répartition des modes défaillances en fonction de leurs niveaux de criticité

Afin de pousser encore plus ces résultats, la figure suivante permet de comparer le niveau de criticité pour chaque phase du processus globale.

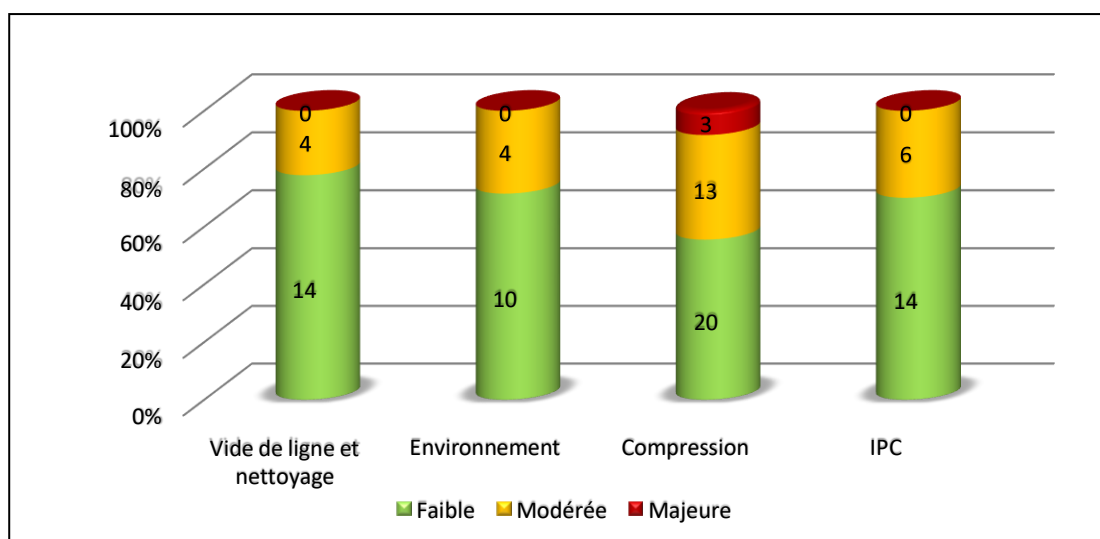


Figure 50 : Répartition des phases de la compression en fonction de leur niveau de criticité :

III.4 Répartition des risques non acceptables associés à la compression :

Tableau 21 : Répartition des risques non acceptables en fonction des phases de la compression

Phase de la compression	Vide de ligne et nettoyage	Environnement	Compression	IPC
Nombre de défaillance	4	4	20	7

La figure suivante représente la répartition des risques non acceptables en fonction des phases du processus, ainsi qu'une répartition de la criticité au niveau de la phase de compression.

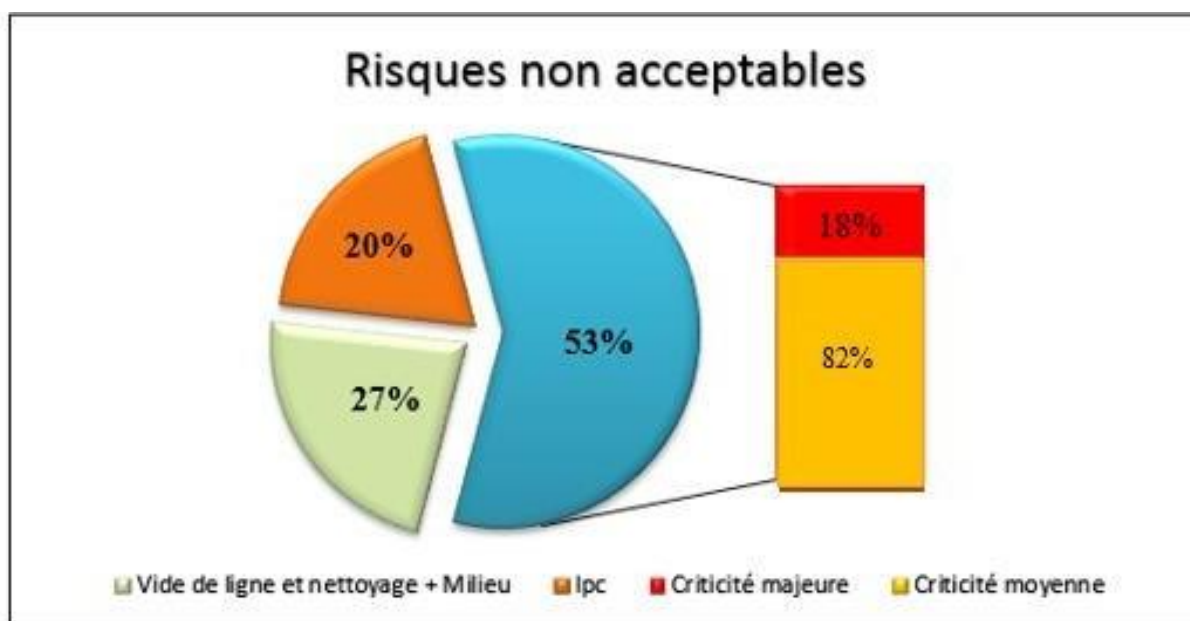


Figure 51 : Répartition des risques non acceptables

Afin de déterminer les éléments regroupant le plus des risques critiques au niveau de la phase de compression, une répartition des modes de défaillances en fonction des 5M et leurs niveaux de criticité a été élaborée

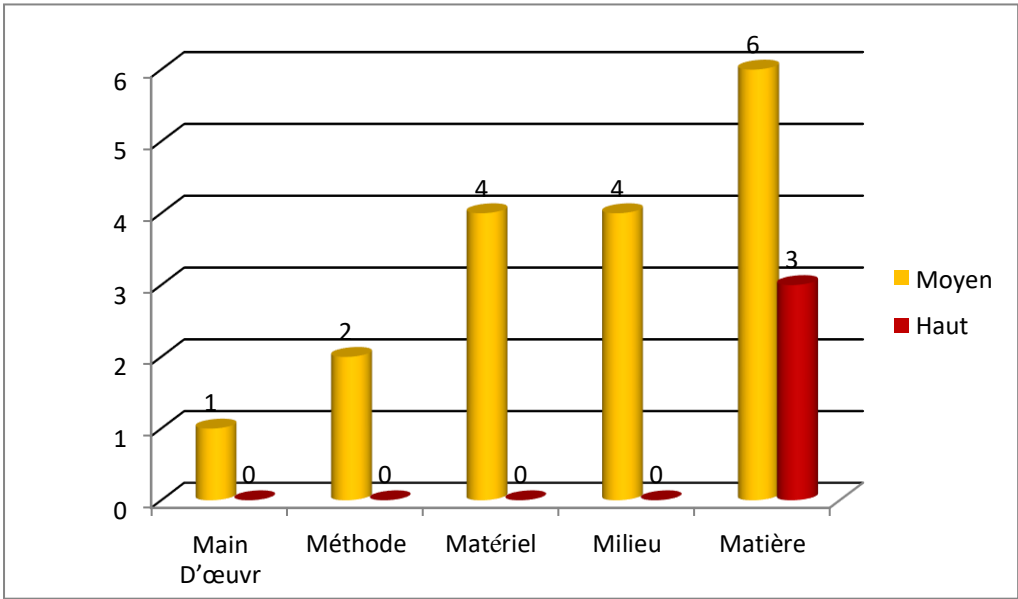


Figure 52 : Répartition des risques non acceptables en fonction de leurs niveaux de criticité et des 5M

III.5 Répartition des niveaux de criticité avant et après la mise en place des actions correctives

Les résultats récoltés à partir du Tableau AMDEC- sont reproduits sous forme d'un histogramme pour démontrer l'évolution de l'indice de priorité du risque avant et après les actions correctives proposées

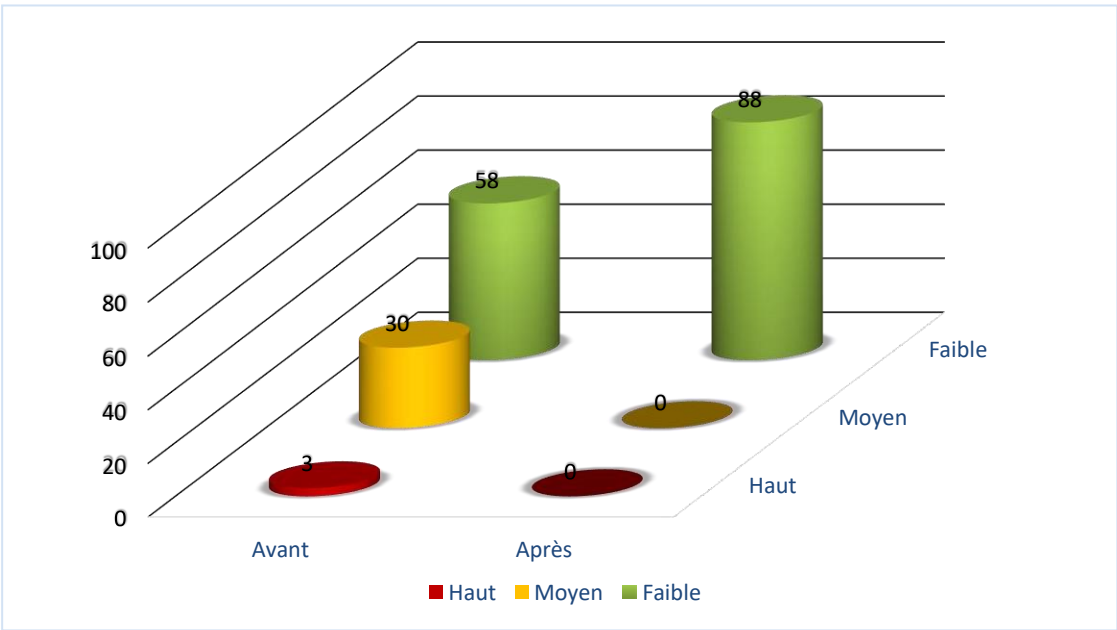


Figure 53 : Histogramme représentant l'évolution de la criticité des modes de défaillances avant et après les actions correctives

Discussion

I Modes de défaillances identifiés :

A partir du tableau AMDEC réalisé, on a pu extraire au total 88 risques. Ce nombre élevé de modes de défaillances est aisément explicable, en effet la compression est un processus assez complexe qui détermine la qualité, l'aspect, le poids, la dureté et d'autres caractéristiques liées aux comprimés finaux, de ce fait de nombreux paramètres sont mis en jeu, ainsi pour chaque paramètre, de multiples risques lui sont attribués et ce depuis le début des opérations préliminaires jusqu'à la fin de la compression, c'est-à-dire à partir du vide de ligne et nettoyage de la salle, la compression proprement dite et finalement les contrôles in process. Chacune de ces phases présente un certain degré de risques qui reste plus ou moins élevé vu leur implication dans le bon déroulement du processus global notamment la conformité des comprimés CEDROX, raison pour laquelle le nombre de risques relevés au cours de notre analyse est important.

Il est à noter que les résultats sont obtenus après un brainstorming, il s'agit alors d'une liste de défaillances non exhaustive, il se peut que si d'autres membres étaient présents le nombre de défaillances auraient été encore plus élevés ou plus limités. Ceci explique l'importance du choix des membres de l'équipe menant l'analyse en se basant sur des profils multi-professionnels compétents. Pour ce cas, les modes de défaillances relevés ont été identifiés après une assimilation profonde du processus, l'expérience et les informations fournis par les personnes impliquées directement dans la compression (opérateur compression, opérateur vide de ligne et nettoyage de la salle de compression, coordinateurs qualité) et la vérification permanente du travail par le responsable qualité.

II Répartition des modes de défaillances en fonction des phases du processus de la compression :

La répartition des risques associés à chacun des quatre processus de la compression a été élucidée dans la figure 47. avec sans surprise une prédominance de la phase de compression (41% des défaillances potentielles) soit 36 risques des 88 modes de défaillance relevés, ceci est dû à la complexité de cette phase qui constitue une étape clef du processus, où deux formes pharmaceutiques sont mises en jeu : le mélange final du produit Cedrox sous forme de poudre et les comprimés produits à partir de ce mélange par le biais de la FETTE. Alors on aura d'un côté les risques associés aux caractéristiques de la poudre (mauvais écoulement, changement de couleur, colmatage...) et d'un autre côté ceux liés aux spécifications des comprimés et de l'outillage impliqué.

Les modes de défaillances en relation avec les contrôles in process (IPC) ainsi que le vide de ligne et nettoyage représentent respectivement 23% et 20% des défaillances potentielles globales, ils constituent alors les deuxièmes processus à risque après celui de la compression, ces résultats sont justifiables du fait que les contrôles in process sont étroitement liés à la compression, ils contrôlent la qualité des comprimés du début jusqu'à la fin du processus, le vide de ligne et nettoyage présente ainsi une multitude de risques vu qu'il conditionnent la propreté de la salle et des équipements associés à la compression et donc la conformité des comprimés.

Finalement les modes de défaillances liés à l'environnement représentent seulement 16% des risques globales, ceci est dû au fait qu'un seul paramètre est mise en jeu : Le milieu, contrairement aux phases précédentes où on remarque l'implication de la totalité des 5M.

III Répartition des modes de défaillances en fonction des 5M :

Selon la figure 48, et contrairement à la répartition des modes de défaillances en fonction des phases du processus, on remarque une répartition plus ou moins uniforme, cette dernière peut être subdivisée en deux parties :

- ✓ La première partie concernent les paramètres représentant un taux élevé des risques, on cite : Méthode, Matériel et Matière. Ces derniers partagent le même taux de risque à savoir 24% des modes de défaillance globale. Cela explique l'importance et l'implication directe de ces trois paramètres dans la conformité des comprimés Cedrox :
 - **Méthode** : Si les procédures internes sont mal rédigées, mal appliquées ou encore non respectés ils influencent fortement notre processus.
 - **Matériel** : Une non qualification ou non maintenance de la FETTE, un dysfonctionnement de l'un de ses outils ou de l'un des équipements des contrôles in process, engendrent des perturbations au cours de la compression qui peuvent provoquer des défaillances modifiant les spécifications des comprimés finaux ou encore un arrêt de la compression.
 - **Matière** : la matière première (mélange final Cedrox) utilisée pour la mise en forme des comprimés ainsi que les détergents utilisés pour le nettoyage ont un impact direct sur l'état des comprimés en cours de compression qui représentent eux même une multitude de risques.

- ✓ La deuxième partie concerne les paramètres ayant un taux minime de risques on cite : le Milieu et la main d'œuvre où ils constituent respectivement 16% et 12% des risques globales. Même si ces deux paramètres sont d'une importance non négligeable pour garantir l'intégrité de la compression, les défaillances identifiées sont limitées par rapport à ceux de la première partie car le milieu est contrôlé en permanence par l'équipe de maintenance à partir du système HVAC en plus des vérifications régulières des paramètres environnementaux par l'AQ, en outre le milieu constitue un caractère commun pour toutes les phases de la compression, de ce fait le nombre de défaillances est réduit et le milieu est représenté comme étant une des phases du processus afin d'éviter tous types de répétition.

Quant à la main d'œuvre on retrouve seulement 11 défaillances sur les 88 risques globaux ceci est dû à la maîtrise du facteur humain où seulement les personnes qualifiées et formées peuvent intégrer la zone de production. Mais on ne peut négliger ce caractère car l'erreur est humaine, en s'appuyant sur ce point on a remarqué en réalisant le tableau AMDEC que les causes potentielles provoquant des défaillances associées au méthode, matériel et matière sont à 70% d'ordre humain, alors malgré son nombre de défaillances minime la main d'œuvre reste un élément primordial à contrôler.

Il est à noter que les modes de défaillance identifiés précédemment dans les figures 47 et 48 représentent les risques avant la hiérarchisation c'est-à-dire qu'ils englobent les défaillances faible-moderée et majeure, d'où la nécessité d'étudier les modes de défaillances en fonction de leur criticité.

IV Criticité des modes de défaillances identifiés :

La première représentation de la répartition de la criticité à partir du diagramme en anneau (figure 49.) met en évidence la prédominance des risques à criticité faible avec un pourcentage de 66% soit 58 risques, suivi par les risques à criticités modérée qui représente 31% des risques globales soit 27 risques et finalement les risques à criticité majeure avec uniquement 3% des risques globales. Cela signifie que la majorité des risques sont acceptables et ne nécessitent aucune action corrective en raison des contrôles en routine élaborés par le service qualité du site Hikma Baba Ali ainsi que l'efficacité de leur système qualité pharmaceutique. Cependant des actions correctives doivent être mise en place afin limiter les risques non acceptables à savoir les risques à criticité modérée et notamment les risques à criticité majeure, ces derniers vont être détaillés plus tard.

Afin de pousser encore plus les résultats précédents on a décidé d'attribuer pour chaque phase du processus un niveau de criticité, cela nous permettra de détecter la phase la plus critique contenant le plus des risques non acceptables. D'après la figure 50 on remarque une prédominance des risques acceptables pour le vide de ligne et nettoyage, l'environnement et les contrôles in process avec un pourcentage >70%, les risques non acceptables constituent à leur tour uniquement 30% pour chacun de ces processus ayant seulement des risques à criticité moyenne. Tandis que les risques non acceptables associés à la compression représentent 45% des risques, Ces résultats soulignent deux points :

- ✓ Bien que le vide de ligne et nettoyage, l'environnement et les contrôles in process apparaissent pratiquement maîtrisés vu la prédominance des risques acceptables, cela n'empêche pas que des actions correctives doivent être programmés afin de corriger les défaillances à criticité moyenne détectés
- ✓ A un nombre important de défaillances potentielles s'ajoute un niveau de criticité important, c'est le cas de la compression qui révèle 36 défaillances potentielles face à 16 risques à niveau de risques non acceptables. De ce fait la compression proprement dite est le processus le plus critique et le seul à avoir des risques à criticité majeure, ce qui nécessite une surveillance plus particulière et une étude plus approfondie afin de contrôler les modes et les causes des défaillances recensées.

V Risques non acceptables liés à la compression :

Selon la figure 51, et comme mentionné-ci-dessous la compression est le processus ayant le plus des risques non acceptables, à savoir 25% à criticité majeure (3 risques) et 75% à criticité moyenne (12 risques), bien que les risques à criticité majeure sont minimes mais leur présence est intolérable, en effet ces derniers provoquent une diminution flagrante de la qualité des comprimés et doivent être traités à l'immédiat. La figure 52 nous permet d'identifier la source de ces risques majeure en fonction des 5M, on remarque que la totalité de ces défaillances sont liés à la matière avec un IPR = 60, on cite :

- ✓ Décallotage du comprimé.
- ✓ Craquellement du comprimé.
- ✓ Laminage du comprimé.

L'ensemble de ces trois risques engendrent des effets grave sur l'aspect final des comprimés de ce fait l'apparition de l'une de ces défaillances au cours de la vérification réalisée

par l'AQ sur un nombre d'échantillon précis peut provoquer l'arrêt de la compression, d'énormes perte de matière, des déchets hors spécifications allant jusqu'à la non production du lot.

Les risques à criticité moyennes sont bien nombreux pour être traités là-dessus (voir tableau AMDEC) mais on peut remarquer d'après la figure 53 que les risques liés à la matière sont également prédominants avec 6 risques suivi du matériel avec 4 risques. La matière est alors le principal caractère à contrôler pour garantir la qualité des comprimés Cedrox, ceci comprend les risques associés au mélange de poudre final et ceux liés aux comprimés.

VI Actions correctives et plan d'action recommandés :

Les risques jugés non acceptable doivent faire l'objet d'actions correctives afin d'éradiquer les risques à criticité majeure et diminuer les risques à criticité moyenne au seuil d'acceptabilité. Les risques à criticité faible ne nécessitent aucune action corrective.

On présente en premier lieu les actions correctives prioritaires pour les risques majeurs qui doivent être mise en place suite à la déclaration de la défaillance (tableau 22), ensuite pour chaque phase on choisira un risque à criticité moyenne joint de ses actions correctives (tableau 23)

Tableau 22 : Tableau AMDEC des risques à criticité majeure

Mode de défaillance	Causes de défaillance	IPR	Actions correctives	IPR'
Décallotage du comprimé	la forme des poinçons, c'est-à-dire une concavité profonde	60	Réglage correcte du poinçon inférieur pendant l'éjection	20
	Causes liées à la formulation et granulation de la poudre		Si problème lié à une mauvaise granulation ou autres en relation avec la formulation: Envoi d'un rapport détaillé au JPI expliquant la source du problème et non production du lot en cours	
	vitesse de tourelle trop élevée		Diminution de la vitesse de la tourelle	
	Forte force d'éjection			

			Modification de la forme ou géométrie de la tête du poinçon	
	outillage mal entretenu		Diminution de la force d'éjection	
			Entretien régulier des poinçons	
Laminage du comprimé	Mauvaise granulation ou excipients inappropriés	60	Si problème lié à une mauvaise granulation ou autres en relation avec la formulation: Envoi d'un rapport détaillé au JPI expliquant la source du problème et non production du lot en cours	20
	Vitesse de tourelle trop élevée			
	Force de compression élevée et décompression rapide		Réduction de la vitesse de la tourelle	
	Faible pression de pré-compression		Réduction de la force de compression principale	
	Poinçons/ matrices abimés		Révision de l'état des poinçons et des matrices	
Craquellement	Problèmes liées à la formulation	60	Si problème lié à une mauvaise granulation ou autres en relation avec la formulation: Envoi d'un rapport détaillé au JPI expliquant la source du problème et non production du lot en cours	16
	Une concavité profonde des matrices provoquent des fissures lors de l'éjection			
	Dilatation des comprimés lors de l'éjection en raison de piégeage d'air		Utiliser des matrices moins concave	
			augmenter la force et le temps de contact de la pré-compression	

Tableau 23 : Tableau AMDEC des risques à criticité modérée

Phase processus	Mode de défaillance	Causes de défaillance	IP R	Actions correctives	IPR
Vide de ligne et nettoyage	Non vérification du vide de ligne et nettoyage	Oubli par le personnel	36	le personnel chargé de la vérification recevra une notification dès que le nettoyage est achevé	16
		Personnel mal formé			
IPC	Oubli d'un des test IPC (test de friabilité/ désintégration/ poids)	Personnel non qualifié	30	Installation d'une alarme sonore rappelant le début des IPC	10
		Manque d'attention par l'opérateur		Formation régulière des opérateurs	
Compression	Vibrations et bruit excessif de la machine	Usure ou déséquilibre de l'un des composants interne de la machine	36	Maintenance corrective des pièces entraînant la défaillance	6
				Mise en place d'un système clignotant qui s'active une fois le bruit / vibrations dépassent un certain seuil	
Milieu	Présence de rongeurs, d'insectes	Présence de fuite au niveau du faux plafond	30	Augmentation de la fréquence de désinsectisation	10
		Désinsectisation non effectuée/ mal effectué		Mise en place d'un système de surveillance intelligent à l'aide de capteurs numérique et pièges au niveau des points faibles difficile à y accéder	

L'instauration des actions correctives a permis de corriger l'ensemble des risques non

acceptables, ces derniers sont passés de risque à criticité majeure et modérée en risque à criticité faible soit une diminution de 100%, ceci explique la bonne maîtrise du processus. Néanmoins un plan de surveillance des risques doit être programmée afin d'éviter la réapparition ou l'aggravation des modes de défaillances et de vérifier si les actions mise en œuvre pour la prévention des défaillances étudiées sont toujours adaptés.

VII Limites de la méthode AMDEC :

L'application de la méthode AMDEC pour notre étude, nous a permis d'analyser le processus de compression du produit Cedrox en profondeur, ce depuis le vide de ligne et nettoyage jusqu'aux contrôles in process grâce à une cartographie et une description complète de chaque phase. Elle constitue également un outil à double aspect : un aspect qualitative (identification des modes, causes et effets des défaillances) et un aspect quantitative (calcul de l'IPR et hiérarchisation des risques). Ainsi La méthode est facile à mettre en œuvre et permet une prévention des risques potentielles si l'analyse est bien menée par l'équipe de travail.

Cependant, une méthode parfaite n'existe pas, c'est le cas de l'AMDEC qui malgré son efficacité présente un certain nombre de limites :

- La première limite à mentionner est la subjectivité de l'étude et l'imprécision potentielle dans l'identification des modes de défaillance et la non exhaustivité des résultats obtenus, Cependant, les membres de l'équipe constitué pour notre étude ont été adéquatement choisis par le responsable qualité, ce qui peut limiter cet inconvénient.
- Méthode chronophage c'est-à-dire qu'elle exige énormément de temps pour être exécuter d'une façon approfondie et complète.
- En réalisant le tableau AMDEC on a remarqué l'existence de plusieurs causes et plusieurs effets pour un même mode de défaillance, et l'existence pour plusieurs modes de défaillances, la même cause et le même effet. Il s'agit d'une méthode non combinatoire en termes de criticité. De plus elle ne permet pas d'avoir une vision croisée, l'AMDEC suppose qu'à chaque étape de l'analyse, une seule défaillance peut être produite. D'où la nécessité de la combiner à d'autres méthodes d'analyse comme par exemple l'arbre des défaillances.
- Une actualisation des résultats est nécessaire vu que l'analyse se déroule à un instant « t » afin que les modifications et les réorganisations soient prises en considération.

Conclusion

Auparavant peu utilisée, la notion de gestion des risques est aujourd'hui au cœur des activités de toute entreprise pharmaceutique, elle constitue l'épine dorsale d'un système qualité pharmaceutique bien conçu et l'une des indispensables pour une démarche d'amélioration continue des procédés de fabrication pharmaceutique.

A travers ce travail on a pu réaliser une analyse des risques sur l'un des processus les plus importants du cycle de vie des comprimés : la compression. Pour analyser ses risques, le service qualité du site HIKMA BABA ALI s'inspire des outils définis dans l'ICH Q9 notamment l'AMDEC (Analyse des Mode de Défaillances, de leurs Effets et leurs Criticité) , cette dernière repose en premier lieu sur l'identification des modes de défaillances, les causes responsables de ces défauts et leurs effets, puis à hiérarchiser les risques en fonction de leurs criticités et enfin de proposer des mesures de maîtrise amenant les risques au seuil d'acceptabilité.

D'après les résultats obtenus, il apparaît clairement que la compression des comprimés CEDROX est une technique complexe vu le nombre de risque élevé détectés au cours de chaque étape du processus. La compression proprement dite étant l'étape ayant le plus de risques critiques requiert alors une attention et un suivi spécifique. Cependant, le risque zéro n'existant pas, il faudrait donc s'atteler à renforcer également les mesures visant à minimiser les effets des risques critiques potentielles.

Notre étude a prouvé la pertinence de la méthode AMDEC qui a fait preuve d'efficacité et de simplicité, en effet elle nous a permis d'approfondir nos connaissances sur la compression en décrivant tous les sous processus impliqués à l'aide d'une cartographie. Elle a ainsi contribué à l'amélioration du sens d'analyse et de vigilance et à la participation active de chaque membre à la réduction des risques. De plus la réussite de l'AMDEC repose fortement sur la motivation et l'implication de l'équipe de travail, le choix de ces derniers constitue un facteur clé pour identifier les modes de défaillances de la façon la plus exhaustive possible et donc une meilleure prévention des risques ce qui aboutit à la production de comprimés de qualité conforme aux spécifications requises.

En vue d'optimiser l'approche d'analyse des risques au sein du service qualité HIKMA Baba Ali, de nombreuses perspectives sont envisageables :

- Réaliser des cartographies des processus de fabrication pour chaque forme pharmaceutique produite dans le site (comprimés, gélules, sachets, suspension), ceci
-

facilitera la mise en œuvre de l'analyse fonctionnelle et qualitative ainsi que la bonne compréhension du processus afin d'avoir une vision complète et globale des vulnérabilités.

- Planification mensuelle d'AMDEC, au cours de chaque session un processus sera traité d'une façon approfondie dans le but de familiariser la méthode et assurer ainsi la qualité des produits.
- Après la réalisation d'un nombre assez important d'analyse AMDEC, les service qualité à l'aide de l'équipe technique peuvent réaliser un programme à base de données contenant tous les modes de défaillances possible, leurs causes ainsi que les actions correctives à entreprendre, ces derniers seront classés par processus et chaque processus par service qui lui est associé. Le programme permettra ainsi la réalisation d'une nouvelle étude AMDEC du début jusqu'à la fin : une cartographie des risques sera conçu à l'aide d'un jeu d'icônes, flèches et des champs à remplir en fonction du processus en question, les cartographies conçus peuvent être directement convertis en PDF/Word/JPG. De plus, Une matrice AMDEC vierge est disponible il suffit juste de la remplir et l'enregistrer. Une fois l'étude fini les résultats rejoindront la base de données et peuvent être consultés prochainement. Ce programme permet un énorme gain de temps et financier, une documentation des analyses des risques, un moyen d'aide au cours des déviations et incidents et enfin l'amélioration continue des procédés de fabrication.

Bibliographie

1. AGENCE FRANCAISE DE NORMALISATION. *Gérer et assurer la qualité, tom 2 : Management et assurance qualité*. Paris : AFNOR, 1992.
2. Giesen, Eva. *Démarche qualité et norme ISO 9001 : une culture managériale appliquée à la recherche*. Marseille : IRD Éditions, 2008. 10.4000/books.irdeditions.20609.
3. ISO 9000 management de la qualité. *Organisation Internationale de Standardisation (ISO)*. [En ligne] [Citation : 26 Avril 2022.] <https://www.iso.org/fr/iso-9001-quality-management.html>.
4. Hervé Leclot, Claude Vilcot. *Qualité en santé : 150 questions pour agir*. Paris : AFNOR, 2007. 978-2-12-419315-8.
5. ISO 9000 :2000 : Systèmes de management de la qualité : principes essentiels et vocabulaire. 2000. Vol. chapitre 0.2.
6. BERNARD, FROMAN. *Le manuel qualité, outil stratégique d'une démarche qualité*. Paris :AFNOR, 1995. p. 208.
7. David, Woodhouse. *Quality and Internationalization in Higher Education*. Paris : OECD, 1999.
8. ISO 9000 :2015 - Systèmes de management de la qualité -- Principes essentiels e vocabulaire. *ISO*. [En ligne] [Citation : 27 04 2022.] http://www.iso.org/iso/fr/catalogue_detail?csnumber=45481.
9. DONON-MAIGRET, Jérôme. Mise en place d'un système qualité pharmaceutique en conformité avec l'ICH Q10 : "pharmaceutical quality system". *Cahier pratique " la vague "*.
10. Viber, J.F. Assurance et management de la qualité en EFR. *ScienceDirect*. Elsevier Masson, 2007, Vol. 24, 8.
11. MICAELLI, Éric. Formation " Démarche qualité". s.l. : Archiviste experts, 2012.
12. CHRISTOPHE, GASQUET et JACQUES., SEGOT. *Assurer le passage à la norme ISO 9001 version 2000*. Paris : AFNOR, 2001. 9782124650569.
13. HIR, A. LE, J-C. CHAUMEIL et D. BROSSARD. *LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION, 10éd*. Paris : Elsevier / Masson, 2016. 2294743954.
14. Woodcock, Janet. The concept of pharmaceutical quality. *American Pharmaceutical Review*. 2004.
15. Corine, KUEVIDJIN Kokoé Adjoua Olivia. *ANALYSE DES RISQUES QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : APPLICATION A LA VALIDATION D UNETTOYAGE D'UN ÉQUIPEMENT*. UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT MAROC : [thèse de doctorat en pharmacie]., (2017).
16. *Drug safety, drug quality, drug analysis*. Gorog, Sandor. 22, Budapest, Hungary: Elsevier, 2008, Vol. 48. 247–253.
17. GUIDE DES BONNE PRATIQUE DE FABRICATION. s.l. : ANSM.

18. III, BPF partie. SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE (ICH Q10).
19. Définitions : risque. *Dictionnaire de français Larousse*. [En ligne] <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/risque/69557>.
20. Définition : Danger. *Dictionnaire de français Larousse*. [En ligne] Larousse Editions.
21. Ray, Jean Le. *De la gestion du risque au management des risques : Pourquoi ? Comment ?* Paris : AFNOR, 2015. 2124654934.
22. ISO Guide 73 :2009(fr)Management du risque — Vocabulaire. *ISO*. [En ligne] <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:guide:73:ed-1:v1:fr>.
23. J, Ray. *Gérer les risques, pourquoi ? comment ?* Paris : AFNOR, 2010. 978-2-12-465258-7.
24. Darsa, Jean-David. *Gestion des risques en entreprise*. s.l. : Gereso, 2016.
25. Pour une Meilleure Approche du management des risques : De la Modélisation Ontologique du Processus Accidentel au Système Interactif d'Aide à la Décision. *Doctorat de l'Institut National Polytechnique de Lorraine*. s.l. : Centre de recherche en informatique de Nancy, 2008.
26. Brossman, Charles. *Building a Travel Risk Management Program*. s.l.: Butterworth-Heinemann, 2016. 978-0-12-801925-2.
27. Plan de gestion des risques (PGR). *Ministère de la santé et de la prévention*. [En ligne] 2016.
28. J-DECOMPS, P-SOTTIEZ. Appliquer ICH Q9 : de l'analyse du risque au management du risque qualité. *IFIS GROUPE*. [En ligne] 2020.
29. Pharmaceutiques, Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations. Guide OMS des normes relatives aux bonnes pratiques de fabrication (BPF). *OMS*. [En ligne] 2001.
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf;sequence=1#:~:text=L'OMS%20d%C3%A9finit%20les%20bonnes,mise%20sur%20le%20march%C3%A9%20C2%BB%20\(27](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/WHO_VSQ_97.01_fre.pdf;sequence=1#:~:text=L'OMS%20d%C3%A9finit%20les%20bonnes,mise%20sur%20le%20march%C3%A9%20C2%BB%20(27)
30. ANSM. Guides des bonnes pratiques de fabrication. [En ligne] 2019. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>.
31. ISO. ISO- Organisation Internationale pour la Normalisation. [En ligne] [Citation : 08 062022.] <https://www.iso.org/fr/home.html>.
32. —. NORMES : ISO 31000 Management du risque- Principes et lignes directrices. *ISO*. [En ligne] 2009. <https://www.iso.org/fr/standard/43170.html>.
33. Louisot, Jean-Paul. *Risk Management et stratégie: Selon la norme ISO 31000. Les bénéfices de l'intégration de l'ERM dans les processus stratégiques*. France : AFNOR, 2016.
34. About ICH-Mission; *ICH harmonisation for better Health*; . [En ligne] <https://www.ich.org/page/mission> .

35. Sykesi. How is ICH Q9 implemented in the industry ? *Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques*. 2008, 18.
36. ICH Q9. *Quality Risk Management*,. s.l. : International conference of harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human, 2005,.
37. Ali, Naseem Ahmad Charoo & Areeg Anwer. Quality risk management in pharmaceutical development,. *Informa Healthcare*. 39:7, 2013.
38. Principes généraux et outils pour l'analyse des risques qualité. *Quality Risk Management training support*. [En ligne] Septembre 2012.
39. , Xavier Michel et al. *Management des risques pour un développement durable*. s.l. :DUNOD, 2009.
40. Deviation Handling and Quality Risk Management. *WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)*. [En ligne] JULY 2013. https://www.dcvmn.org/IMG/pdf/who_guidance_deviation_and_risk_mgt_2013.pdf.
41. ZWINGELSTEIN, G. *Diagnostic des défaillances*. Paris : HERMES, 1995.
42. Boutou, Olivier. *Le kit du responsable qualité en agroalimentaire:HACCP, IFS, BRC, ISO/FSSC 22000*. PARIS : AFNOR, 2019.
43. Landy, G. *AMDEC - Guide pratique*. s.l. : AFNOR, 2011.
44. landy, Gerard. *AMDEC Guide pratique 2^{ème} édition*. s.l. : AFNOR, 2006.
45. Ernoul, Roger. *Le grand livre de la qualité.Management par la qualité dans l'industrie, une affaire de méthodes*. s.l. : AFNOR, 2010.
46. Stamatis, D. H. *Failure Mode and Effect Analysis: FMEA from Theory to Execution, Second Edition*. s.l.: ASQ, 2003.
47. *Pharmacopée européenne*. 8e. s.l. : EDQM, 2014.
48. Comprimé. *Académie Nationale de Pharmacie*. [En ligne] <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Comprim%C3%A9>.
49. Martin N.L., Schomberg A.K., Finke J.H., Abraham T.G., Kwade A., Herrmann C Et al. Process Modeling and Simulation of Tableting—An Agent-Based Simulation Methodology for Direct Compression. *National Library of Medicine*. 2021.
50. Ioannis Partheniadis, Vasiliki Terzi, Ioannis Nikolakakis. Finite Element Analysis and Modeling in Pharmaceutical Tableting. *PMC*. 2022, Vol. 14(3) :673, 18.
51. Leskinen JT, Simonaho SP, Hakulinen M, Ketolainen J, Real-time tablet formation monitoring with ultrasound measurements in eccentric single station tablet press. *Int J Pharm*. 2013.

52. Puckhaber D, Eichler S, Kwade A, Finke JH. Impact of Particle and Equipment Properties on Residence Time Distribution of Pharmaceutical Excipients in Rotary Tablet Presses. *National Library of Medicine*. 2020, Vol. 12(3) :283, 21.
53. NATOLI D., LEVIN M., TSYGAN L., LIU L. Development, Optimization, and Scale-up of Process Parameters: Tablet Compression. *National Library of Medicine*. 2009.
54. I HOLLAND tableting science. *I HOLLAND*. [En ligne] 2014. [Citation : 01 07 2022.] <http://fr.tabletingsscience.com>.
55. 2011, ISO 18084 : *Outils de presse pour comprimés - Poinçons et matrices*. 2011.
56. D., NATOLI. Tooling for Pharmaceutical Processing. *New York : Informa Healthcare*. 2008.
57. Gerhardt, Armin H. Fundamentals of Tablet compression. *PHARMACEUTICAL PROCESSES*. 2010, Vol. 14, 1.
58. Roy P, Shahiwala A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: current perspectives. *Journal of Controlled Release*. 2009.
59. D. Natoli, M. Levin, L. Tsygan, L. Liu, Development, Optimization, and Scale-Up of Process Parameters: Tablet Compression, [auteur du livre] Yisheng Chen, Geoff G.Z. Zhang, Lawrence Yu, Rao V. Mantri, Yihong Qiu. *Developing Solid Oral Dosage Forms (Second Edition)*, s.l.: Academic Press, 2017.
60. Margerand, Jean et Florence, Gillet-Goinard. *Manager la qualité pour la première fois : Conseils pratiques, diagnostic, plan d'action, certification ISO*. s.l. : Editions d'Organisation, 2011. 2212864701, 9782212864700.
61. Poinçons et matrices. *I HOLLAND*. [En ligne] <https://tabletingsscience.com/fr/punches-dies/tool-types/>.
62. A Common Vocabulary: The Tableting Specification Manual's Role in an Ever-changing Industry. *I HOLLAND*. [En ligne] <https://tabletingsscience.com/the-tableting-specification-manuals-role/>.
63. le principe de la machine a comprimer rotative. *Cours, exercices corrigés*. [En ligne] <http://toncour.blogspot.com/2016/10/le-principe-de-la-machine-comprimer-rotative.html>.
64. TITA-GOLDSTEIN, Amal. Mise enformedes poudres par compression: influence du procédé et de la formulation pour la maîtrise des propriétés d'usage. *HAL open science*. Lorraine : Université de Lorraine, 2013.
65. Justine, POURCHAYRE. LE PAT (Process Analytical Technology) ET SES PERSPECTIVES D'APPLICATION EN COMPRESSION A L'ECHELLE INDUSTRIELLE. *THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE*. 2016.
66. Management de la qualité- Diagramme d'ISHIKAWA. *Apprendre l'économie de la gestion*. [En ligne] 12 12 2021. <https://xn--apprendreconomie-jqb.com/diagramme-d-ishikawa/>.

67. F, BOLLIN. Mise en place de la méthode HAZOP au sein d'un atelier de fabrication. *université de pharmacie de Grenoble*. 2014.
68. Vincent, Ozouf. L'analyse préliminaire des risques : différentes approches en conception. *AFNOR bivi*. [En ligne] 03 Avril 2014. <https://bivi.afnor.org/notice-details/lanalyse-preliminaire-des-risques-differentes-approches-en-conception/1300489>.
69. Arbre de défaillance – Fault Tree Analysis (FTA). *FIATEQ*. [En ligne] <https://www.fiateq.com/nos-activites/la-surete/arbre-de-defaillance-fault-tree-analysis-fta/>.

Annexes

Annexe I : Extrait du rapport d'inspection de l'ANSM relatif à la gestion des risques (28)

III. RISQUES IDENTIFIES


Cette partie permet de constituer, le cas échéant, une liste des risques identifiés à partir des constats relevés au cours de l'inspection sur la base d'un thésaurus de risques identifiables spécifique au secteur d'inspection.

Par nature, il est à noter que chaque non-conformité relevée au cours de l'inspection peut être associée à des degrés divers à un risque identifiable. Néanmoins, afin que l'identification des risques demeure pertinente, seuls les risques prépondérants sont notifiés au point III.2

III.1. Liste des risques identifiables

N°	Nature	Définition
A	Fabriquer un produit non-conforme	Toute situation depuis la réception des matières et jusqu'au conditionnement du médicament pouvant conduire à un lot NC (y compris les manquements liés à la validation / qualification)
B	Libérer/mettre/laisser sur le marché un produit non-conforme	Toute situation sur l'ensemble du cycle de vie du médicament depuis son échantillonnage pouvant conduire à la présence d'un lot NC sur le marché (y compris les manquements liés au contrôle qualité, libération, stabilité, stockage et transport)
C	Défaut du profil de sécurité ou d'efficacité du médicament tel qu'évalué et autorisé	Absence ou défaut d'un système ou processus visant à maintenir valide ou à réévaluer le profil de sécurité ou d'efficacité d'un médicament
D	Rupture d'approvisionnement	Toute situation ne permettant pas d'approvisionner de manière appropriée le marché national
E	Mise en défaut de la capacité de l'ANSM à exercer sa mission de sécurité sanitaire	Absence ou défaut d'information relatif à des documents prévus par la réglementation
F	Mise sur le marché d'un médicament falsifié	Toute situation relative au médicament ou à ses composants pouvant conduire à la présence de médicaments falsifiés dans le circuit de fabrication et de distribution (Article L. 5111-3)
G	Non détection d'une dérive d'un processus	Absence ou défaut des outils de surveillance de processus
H	Rupture de traçabilité et perte des données	Absence ou défaut d'information relatif aux processus mis en œuvre

Annexe II : Check-list de la vérification du vide de ligne et nettoyage de la FETTE

Produit précédent:..... lot :.....		Produit entrant :lot :.....		Check list du vide de ligne de la salle de la comprimeuse,FETTEE		
Department : QA- Cepha	Zone : Production	Durée [min]: 17 min	Operation:Check list du vide de ligne de la salle de la comprimeuse,FETTEE	N° d'employé AQ : 1	préparé par : QA Team	Page 1 s
No.	Séquence opérationnelle	Temps standard [min]	Responsabilité	Points clés	Illustrations	PR
1	Vérification des pressions.	1	AQ / TL, superviseur	s'assurer que les pressions des SAS et de la salle indiquées sur les manomètres sont conformes		
2	Vérification de la température et de l'humidité.	1	AQ / TL, superviseur	s'assurer que la température et l'humidité indiquée sur le bms sont conformes		
3	Vérification du renseignement du nettoyage sur le logbook de la salle	1	AQ / TL, superviseur	s'assurer que le nettoyage a été correctement renseigné sur le logbook		
4	Vérification de la propreté de la machine ; absence de produit (poudre/comprimé) dans la cuve la trémie, table tournante, poinçons, checkmaster, deduster, et le détecteur de métaux	3	AQ / TL, superviseur	s'assurer que la machine est propre, s'assurer de l'absence de produits (poudre/comprimé) dans la cuve, trémie, table tournante, poinçons, checkmaster, deduster, et le détecteur de métaux		
5	Vérification de la propreté de la table de travail, de la salle, du sol, des vitres, murs, extracteurs d'air, escabot, éclairage, vérifier l'absence de comprimé sur le sol dans sur et sous les équipements, de l'absence de déchets de produits, et de l'absence de tous documents liés au produit/lot précédent	2	AQ / TL, superviseur	s'assurer que le sol de la salle est propre que la table de travail est bien rangé et propre que les vitres, murs, extracteurs d'air, escabot, lampe sont propres, s'assurer aussi de l'absence de poudre, comprimé sur le sol et les équipements, s'assurer de l'absence de déchets de produits, s'assurer de l'absence de tous documents liés au produit/lot précédent		
6	Vérifier que le SAS matière est vide de tous produits/matières ou autres	1	AQ / TL, superviseur	s'assurer que le SAS matière est vide tous produits/matières ou autres		
7	Vérification du vidage et du nettoyage de l'aspirateur	1	AQ / TL, superviseur	s'assurer que l'aspirateur a été préalablement vidé de la poudre du produit/lot précédent		
8	Vérification de la maintenance préventive de la fettee, metal detector et du vaccum loader	1	AQ / TL, superviseur	s'assurer que la date de la maintenance préventive n'a pas dépassé la date d'échéance		
	Vérification de la calibration des balances et du checkmaster et de leurs renseignements sur leur logbook respectif	1	AQ / TL, superviseur	s'assurer que les balances et le checkmaster sont calibrées et que leur calibration est renseignée sur leurs logbook respectifs		

RESUME

TITRE : Analyse des risques en industrie pharmaceutique : Application à l'étape de la compression du produit Cedrox 1g.

AUTEUR : ABDOUN Yasmine

MOTS CLES : Qualité, Analyse des risques, AMDEC, Compression.

La thématique de la qualité a envahi le champ pharmaceutique ces dernières années, pour maîtriser cette qualité il est indispensable de développer un système qualité pharmaceutique robuste au niveau de leur site industriel. Ce niveau de confiance et d'assurance qualité peut être atteint en intégrant l'approche d'analyse des risques au sein de ce système afin de garantir aux patients la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits.

Le présent travail s'intègre à cette dynamique de gestion des risques. En effet, une analyse des risques à priori appliquant la méthode d'AMDEC méthode de référence au sein du site HIKMA BABA ALI a été menée sur le processus qui permet la mise en forme du mélange final du produit Cedrox en comprimés finaux : la compression. Cette méthode nécessite la participation active de l'équipe de travail. On a commencé au début par une description du processus de la compression puis une identification des modes de défaillances probables leurs effets et leurs causes d'une part, et d'autre part de les hiérarchiser par le biais de notation de la criticité et enfin des mesures correctives ont été suggérées pour les risques non acceptables.

Au vu des résultats, le caractère critique du processus de la compression est indéniable, 88 risques probables ont été identifiés après un brainstorming réalisé par l'équipe de travail, dont 33 risques non acceptables focalisés au niveau de la phase de compression,

Cette analyse de risques a permis une maîtrise du processus de compression au niveau du site HIKMA BABA ALI ainsi qu'une meilleure prévention face aux défaillances pouvant altérer la qualité tout au long du cycle de vie d'un médicament. Sur un plan plus général, notre travail a permis de démontrer l'énorme intérêt d'application de l'analyse des risques qualité dans l'industrie pharmaceutique.

ABSTRACT

Title: Risk assessment in pharmaceutical industry: Application in Cedrox compaction process

Author: ABDOUN Yasmine

KEYWORDS: Quality- Risk assessment – FMEA- Compaction

The theme of quality has invaded the pharmaceutical field in recent years, to master this quality it is essential to develop a robust pharmaceutical quality system at the level of their industrial site. This level of confidence and quality assurance can be achieved by integrating the risk analysis approach into this system in order to guarantee the quality, efficiency and safety of products to patients.

This work is part of this risk management dynamic. Indeed, a risk analysis a priori applying the method of AMDEC reference method within the site HIKMA BABA ALI was conducted on the process that allows the shaping of the final mixture of the product Cedrox in final tablets: compression. This method requires the active participation of the work team. We started with a description of the compression process and then an identification of the probable failure modes, their effects and their causes on the one hand, and, on the other hand, to prioritize them through criticality ratings, and finally, corrective measures have been suggested for unacceptable risks.

In view of the results, the critical nature of the compression process is undeniable, 88 probable risks have been identified after a brainstorming carried out by the task team, of which 33 unacceptable risks focused at the compression phase, This risk analysis has allowed a control of the compression process at the HIKMA BABAALI site as well as a better prevention of failures that can alter the quality throughout the life cycle of a drug. More generally, our work has demonstrated the enormous interest in applying quality risk analysis in the pharmaceutical industry