

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Saad DAHLAB BLIDA 1
Faculté de Technologie
Département Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de
MASTER PROFESSIONNEL EN GÉNIE DES PROCÈDES
Spécialité : « Pharmacie Industrielle »

Intitulé du mémoire

**Implémentation d'une méthode
d'analyse de risque process en utilisant
l'outil AMDEC**

Cas d'étude : « laboratoire merinal »

Présenté par :

M^{elle} BOUKIRAT Walae

Mr ARGOUB Mohamed Fouad

Encadré par :

Dr. CHERIET Nabil

MR. BOUZAZA Amine

Promotion 2024

RESUMES

ملخص

يهدف كل مصنع ادوية إلى السيطرة على جودة منتجاتها من خلال زيادة صرامة جميع عمليات التصنيع لمنع المخاطر المحتملة التي يمكن أن تؤثر على الجودة المتوقعة. لذلك، فإن تنفيذ نظام إدارة المخاطر لا غنى عنه. MERINAL تقدم هذه الرسالة الدراسية نهج إدارة المخاطر خلال عملية تصنيع الأشكال الجافة، التي تُطبق في مختبرات في البداية، يتم إجراء تقييم شامل ودقيق. ICH Q9 ، مستلهمة من AMDEC-process يستخدم هؤلاء الأخيرين أداة إدارة للمخاطر في جميع مراحل العملية. بعد ذلك، وبعد تقييم جميع المخاطر المكتشفة، يتم تصنيفها وفقاً لأهميتها لتفضيل الإجراءات الوقائية والتصحيحية الضرورية لتعديل أو منع هذه المخاطر. يتم رصد ومراقبة هذه الإجراءات بانتظام من قبل ، مع التواصل المستمر للنتائج المحصلة لتجنب تكرار هذه الفشليات AMDEC فريق

Résumé

Toute industrie pharmaceutique vise à maîtriser la qualité de ses produits en augmentant la rigueur de tous les processus de fabrication afin de prévenir les risques potentiels pouvant affecter la qualité attendue. La mise en place d'un système de gestion des risques est donc indispensable.

Cette thèse présente la démarche de gestion des risques lors du process de fabrication des formes sèches, appliquée au niveau des Laboratoires MERINAL. Ces derniers utilisent l'outil de gestion AMDEC-processus, inspiré de l'ICH Q9. Dans un premier temps, une évaluation approfondie et précise des risques à toutes les étapes du processus est réalisée. Ensuite, après avoir évalué l'ensemble des risques détectés, ceux-ci sont classés selon leur criticité pour prioriser les actions préventives et correctives nécessaires afin de neutraliser ou prévenir ces risques. Ces actions sont suivies et contrôlées périodiquement par l'équipe AMDEC, avec une communication continue des résultats obtenus pour éviter la récurrence de ces défaillances.

summary

Every pharmaceutical industry aims to control the quality of its products by increasing the rigor of all manufacturing processes to prevent potential risks that could affect the expected quality. Therefore, the implementation of a risk management system is indispensable.

This thesis presents the risk management approach during the manufacturing process of dry forms, applied at the MERINAL Laboratories. They utilize the FMEA-process tool, inspired by ICH Q9. Initially, a thorough and precise assessment of risks at all stages of the process is conducted. Then, after evaluating all detected risks, they are classified according to their criticality to prioritize the necessary preventive and corrective actions to neutralize or prevent these risks. These actions are periodically monitored and controlled by the FMEA team, with continuous communication of the results obtained to avoid the recurrence of these failures.

REMERCIEMENTS

En tout premier lieu, on remercie le bon dieu le tout puissant, de nous avoir données la force et le courage pour dépasser toutes les difficultés et mener à bien ce travail.

On remercie vivement notre promoteur docteur CHERIET Nabil pour sa disponibilité, son suivi, sa patience, son encouragement et sa motivation qui nous ont permis de travailler dans de bonnes conditions.

On tient à exprimer notre reconnaissance à notre encadreur monsieur BOUZAZA amine de nous avoir accueillis au niveau du laboratoire MERINALE, mais aussi pour son sens d'écoute et d'échange et surtout ses conseils et orientations.

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude

On tient aussi à adresser nos vifs remerciements aux membres de jurys pour leur présence ainsi que d'avoir accepté d'évaluer ce modeste trav

Nous souhaitons adresser nos remerciements au corps professionnel et administratif de département de génie des procédés pour la qualité et l'enseignement.

Enfin, On remercie nos très chers parents qui ont toujours été là pour nous, ainsi que nos frères et sœurs pour les encouragements

Merci !



Dédicace 1

À mes chers parents

Je dédie ce mémoire à mes parents aimants, rachida et abderezak, dont la présence constante et le soutien inébranlable ont été ma plus grande source de force durant toutes ces années d'études. En signe de reconnaissance, j'exprime ici ma profonde gratitude pour tous les sacrifices et les efforts qu'ils ont consentis pour me voir réussir. Je vous aime énormément !

À ma sœur nouha

Je te dédie ce mémoire avec tout mon amour et ma reconnaissance. Ta présence dans ma vie a été une source inestimable de soutien et de joie. Ton encouragement constant, ta sagesse et ta tendresse m'ont donné la force de surmonter les défis et de persévérer dans mes études. Tu es non seulement une sœur incroyable mais aussi une véritable amie et confidente. Ta foi en moi a été une lumière guidance, et pour cela, je te remercie du fond du cœur. Je suis profondément reconnaissante de t'avoir à mes côtés, et je te dédie cette réussite. Je t'aime infiniment !

Mon âme sœur



Je te dédie ce mémoire avec tout mon amour et ma gratitude. Ton soutien, ta patience et ton amour m'ont porté tout au long de ce parcours. Tu as été une source constante de motivation et d'inspiration, et ta présence à mes côtés a rendu chaque étape plus facile à franchir. Merci de croire en moi, de m'encourager et de partager cette aventure avec moi. Ta foi en notre futur m'a donné la force de persévérer. Je suis immensément reconnaissant de t'avoir dans ma vie. Je t'aime profondément et éternellement !



À mes chers amis

Ce mémoire est dédié à chacun de vous BELMECHRIE AMINE , AMMOUR ABDELFADEL , PIKOURA ABDERHMAN , qui avez été des compagnons de route précieux tout au long de cette aventure. Vos encouragements, votre soutien et votre amitié inconditionnelle ont illuminé les jours sombres et doublé les joies. À travers nos rires, nos discussions profondes et nos moments partagés, vous avez enrichi ma vie d'une manière unique. Que cette dédicace soit le témoignage de ma gratitude et de mon affection pour chacun d'entre vous. Merci d'être vous, merci d'être là. Vous resterez à jamais gravés dans mon cœur.

Argoub mohamed fouad



Dédicace 2

À mes chers parents

Je dédie ce mémoire à mes chers parents SOFIENE et NABILA qui ont été toujours à mes côtés et m'ont toujours soutenu tout au long de ces longues années d'études. En signe de reconnaissance, qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude pour tout ce qu'ils ont consenti d'efforts et de moyens pour me voir réussir dans mes études. Je vous aime beaucoup !

À mon incroyable grand frère SIDALI

Merci d'avoir été mon roc tout au long de cette année de master. Ton encouragement et ton soutien inconditionnel ont été d'une valeur inestimable. Je suis tellement reconnaissante d'avoir quelqu'un comme toi dans ma vie. Je te dédie cette réussite avec tout mon amour et ma gratitude. Merci d'avoir été là pour moi, je ne pourrais pas demander un meilleur frère. Je t'aime !

À mon frère adoré MOHAMED

Cette réussite est pour toi, ta présence dans ma vie est un cadeau précieux et ton soutien constant m'a donné la force de persévérer. Tu es ma source d'inspiration et je suis si reconnaissante de te voir comme frère. Que cette réussite te motive à poursuivre tes propres rêves et à accomplir de grandes choses. Je t'aime infiniment !

À ma merveilleuse petite sœur MANEL

Tu illumines ma vie de ta présence joyeuse et de ton amour. Ta persévérance, ta curiosité et ta gentillesse sont des qualités qui m'inspirent chaque jour. Tu es une source infinie de bonheur et de fierté. Continue d'être la personne incroyable que tu es ! Je t'aime !

À mon grand-père AZZOUG MOULOUD

Mon cher grand-père, même si tu n'es plus physiquement parmi nous, ton amour et ton soutien continuent de m'inspirer chaque jour. Tu as toujours été un modèle de sagesse, de gentillesse et de force. Je te dédie cette réussite en sachant que tu es là, veillant sur moi du ciel. Tu me manques énormément et je suis reconnaissante d'avoir eu la chance de t'avoir comme grand-père. Tu resteras à jamais dans mon cœur. Repose en paix.

À ma meilleure amie DOUAE

À ma moitié, ma complice et ma meilleure amie, cette dédicace est pour toi. Tu es celle qui illumine ma vie de mille couleurs. Ton amour, ta tendresse et ton soutien inconditionnel me donnent la force de réaliser mes rêves. Je suis tellement reconnaissante de t'avoir à mes côtés. Cette réussite est dédiée à toi. Je t'aime plus que tout au monde !

À mes chères Amies MOUNA, ASMA, AYA , à ma chère cousine LYNA vous êtes important pour moi, merci d'être des amies incroyables !

Boukirat Walae



TABLE DES MATIERES

Remerciments.....	I
Dédicaces.....	III
Table des matieres.....	IV
Liste des figures.....	IX
Liste des tableaux.....	X

Partie théorique

Introduction général.....	1
I. CHAPITRE I LA QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	3
I.1 NOTION GENERALE SUR LA QUALITE ET LE MANAGEMENT QUALITE	3
I.1.1 La qualité dans le contexte de l'industrie pharmaceutique.....	3
I.1.1.1 La qualité.....	3
I.1.1.2 Perspective de l'entreprise sur la qualité.....	3
I.1.2 Autorité réglementaire et les Référentiels liés à la qualité pharmaceutique.....	4
I.1.2.1 International organization for standardization ISO	5
I.1.2.2 International conference of harmonization ICH.....	5
I.1.2.3 Les bonnes pratiques de fabrication	6
I.1.3 Les concepts associés à la qualité pharmaceutique	8
I.1.3.1 Management qualité	8
I.1.3.2 Principes de management de la qualité :	9
I.1.3.2.1 Implication du SMQ dans l'industrie pharmaceutique	10
I.1.3.3 Assurance qualité	11
I.1.3.3.1 Définition	11
I.1.3.3.2 Objectif de l'assurance qualité.....	11
I.1.3.4 Le contrôle qualité.....	12
II. CHAPITRE 2 : LE RISQUE ET GESTION DES RISQUES EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	13
II.1 NOTION GENERALE SUR LE RISQUE ET LE MANAGEMENT DE RISQUE :.....	13
II.1.1 Le danger.....	13
II.1.2 Qu'Est ce qu'un risque	13
II.1.3 Risque VS danger	13
II.1.4 Classification des risques	14
II.1.4.1 La gravité du risque.....	14
II.1.4.2 La détectabilité du risque	14
II.1.4.3 La fréquence d'apparition du risque (ou occurrence)	14
II.1.5 Les différents types de risques	15
II.1.6 Source vecteur préalable du risque.....	16
II.1.6.1 flux de matière globale.....	16
II.1.6.2 diffèrent sources du risque	17
II.1.6.2.1 Main-d'œuvre.....	17
II.1.6.2.2 Matière	17
II.1.6.2.3 Matériel	17
II.1.6.2.4 Méthodes.....	17

II.1.6.2.5 Milieu	18
II.2 LA GESTION DU RISQUE QUALITE.....	18
II.2.1 L’objectif de La gestion de risque	18
II.2.2 valeur ajouter du processus de gestion des risques qualité.....	18
II.2.2.1 Limites.....	19
II.3 REGLEMENTATIONS LIEES AU MANAGEMENT DES RISQUES ET GESTION DES RISQUES .	19
II.3.1 L’ICH Q9 Gestion du risque qualité	20
II.3.2 La norme ISO 31000	20
II.4 PROCESSUS DE GESTION RISQUE QUALITE QRM.....	21
II.4.1 Les équipes concerne et responsabilités	21
II.4.2 Démarche généralise pour la gestion du risque	21
II.4.2.1 Initiation d’un procède de management du risque	23
II.4.2.2 Appréciation du risque	23
II.4.2.3 Identification du risque.....	24
II.4.2.4 Analyse du risque	24
II.4.2.5 Évaluation du risque.....	24
II.4.2.6 Maitrise du risque.....	25
II.4.2.7 Communication du risque	26
II.4.2.8 Revue du risque	26
II.5 DIFFERENTS OUTILS DE LA QUALITE	26
II.5.1 diagramme d’Ishikawa	26
II.5.2 les 5 pourquoi	27
II.5.3 Six Sigma.....	28
II.5.4 Diagrammes de Pareto.....	28
II.6 LES OUTILS DE LA GESTION DES RISQUES	29
III. CHAPITRE III :AMDEC ANALYSE DE MODE DE DEFAILLIANCE SELON LEUR EFFETS ET DE LEUR CRITICITE	30
III.1 L’AMDEC (ANALYSE DE MODE DE DEFAILLANCE ET LEURS CRITICITE) :	30
III.1.1Définition de l’AMDEC	30
III.1.2Types d’AMDEC	31
III.1.3Principe de l’analyse AMDEC.....	32
III.1.4Exemplaire tableaux AMDEC	33
III.1.5Aspect de AMDEC	33
III.1.5.1Aspect qualitatif	33
III.1.5.1.1Mode de défaillance	34
III.1.5.1.2Les effets d’une défaillance.....	34
III.1.5.1.3Causes de défaillance	34
III.1.5.2Aspect quantitative.....	34
III.1.5.2.1Estimation de la criticité du risque ou du score RPN.....	34
III.1.5.2.2Hiérarchiser les modes de défaillance	35
III.1.5.2.3Mettre en place un plan action	36
III.1.6Méthodologie AMDEC.....	36
IV. CHAPITRE IV : PARTIE PRATIQUE	38
IV.1 CONTEXTE GENERALE	38
IV.2 OBJECTIF DE L’ETUDE	38
IV.3 DESCRIPTION DU SYSTEME ETUDIE	39

IV.3.1	Présentation de l'entreprise.....	39
IV.3.2	Constitution des groupes de travaux	40
IV.3.3	Travaux préparatoire.....	41
IV.3.3.1	Récolte d'informations	41
IV.3.3.2	Organisation des données récolté	41
IV.3.3.3	Planification & séance de travail	41
IV.4	STRUCTURE ORGANISATIONNEL DU SITE DE PRODUCTION	42
IV.4.1	Description de la Ligne de Fabrication.....	42
IV.4.1.1	Local de fabrication	42
IV.4.1.2	Équipement et organisation	43
IV.4.1.2.1	Local de pesée.....	43
IV.4.1.2.2	Local de mélange	45
IV.4.1.2.3	Local granulation	46
IV.4.1.2.4	Local compression	47
IV.4.1.2.5	Local pelliculage	48
IV.4.1.2.6	Local mise en gélule	49
IV.4.1.2.7	Locaux de conditionnement	50
IV.4.2	Utilités.....	50
IV.5	METHODOLOGIE.....	51
IV.5.1	Modélisation du procédé.....	52
IV.5.2	Étude qualitative des risques	54
IV.5.3	Étude quantitative des risque	54
IV.5.4	Classification des risques.....	56
IV.5.5	Mise en place des actions correctives et/ou préventives	58
IV.6	CONSTITUTION DE L'EQUIPE DE TRAVAIL	59
IV.7	RESULTATS ET DISCUSSIONS	60
IV.7.1	Étude de cas : étape de granulation.....	61
IV.8	DISCUSSION ET INTERPRETATION	75
IV.8.1	Répartition des modes de défaillance selon les étapes du process	75
IV.8.2	Répartition des modes de défaillance selon la cotation de criticité.....	75
IV.8.3	Répartition des Modes de défaillance selon la criticité par étape de processus	76
IV.8.4	Répartition des modes de défaillance selon les 5M	76
IV.8.5	Modes de défaillances relevés	76
IV.8.6	Criticité des modes de défaillances relevés	78
IV.8.7	Modes de défaillances et 5M	78
IV.8.8	Actions correctives et préventives proposées	79
IV.8.9	La revue du risque	82
IV.9	CONCLUSION	83
V.	ANNEXES	87

TABLE DES FIGURES

Figure 1: La carré de la qualité et l'interaction clients / entreprise.....	4
Figure 2 : les neufs chapitres des bonnes pratiques de fabrication.....	7
Figure 3: structure globale du système management de la qualité	9
Figure 4: les 7 principaux outils du management de la qualité.....	9
Figure 5: roue de deming et amélioration continue	10
Figure 6: Les trois facteurs caractérisant la gravite du risque.....	14
Figure 7: Diagramme de Farmer (probabilité gravite)	15
Figure 8: les differentes types de risque.....	16
Figure 9: le flux de matière globale dans les unités de fabrication de forme sèche [22].	16
Figure 10: differents sources principales du risque qualité.....	17
Figure 11: aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique	22
Figure 12: exemplaire de matrice de risque 5x5	25
Figure 13: diagramme d'ishikawa.....	27
Figure 14: diagramme de l'outil qualité " les 5 pourquoi "	28
Figure 15: diagramme de pareto	29
Figure 16: aspect de la méthode d'analyse de risque AMDEC.....	33
Figure 17: FLOW CHART de l'historique de développement du laboratoire merinal..	39
Figure 18: Organigramme de l'équipe d'assurance qualité MERINAL	40
Figure 19: Organigramme de l'équipe du labo MERINAL.....	41
Figure 20 : salle blanche de classe D modélisé dans un logiciel 3d.....	42
Figure 21: la méthodologie utilisé pour l'analyse de risque selon l'outil AMDEC	51
Figure 22 : process de fabrication des formes sèches	53
Figure 23 : process de fabrication des formes sèches	53
Figure 24: Répartition graphique des modes de défaillance selon les étapes du processus	75
Figure 25: Répartition graphique des modes de défaillance selon la criticité par étape du processus	76
Figure 26: Répartition graphique des modes de défaillance selon les 5Mdu processus..	76

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: exemplaire de tableaux d'analyse de mode de défaillance selon leur effet et leur criticité.....	33
Tableau 2: table de cotation pour l'analyse de risque interne a MERINAL.....	35
Tableau 3: matrice d'hierarchisation du risque interne A MERINAL	36
Tableau 4 : description du procédés (pesée & tamisage)	44
Tableau 5: description du procédés (mélange).....	45
Tableau 6: description du procédés (granulation).....	46
Tableau 7: description du procédés (compression).....	47
Tableau 8: description du procédés (pelliculage).....	48
Tableau 9: description du procédés (mise en gélule)	49
Tableau 10 : table de cotation de la sévérité utilisé.....	54
Tableau 11: table de cotation de la probabilité utilisé.....	55
Tableau 12: table de cotation de la détectabilité utilisé.....	55
Tableau 13 : classification du risque par la sévérité et la détectabilité.....	56
Tableau 14: classification des niveaux de risques selon la sévérité et la détectabilité	57
Tableau 15: classification du risque selon le score IPR.....	58
Tableau 16: tableau de classification des risques.....	58
Tableau 17: les équipes concerné par l'analyse de risque	59
Tableau 18: Illustration des CAPA pour quelques risques.....	82

LISTE DES ABREVIATIONS

QMS : Système management qualité

CQ : contrôle qualité

AQ : assurance qualité

LCQ : laboratoire controle qualite

BPF : bonne pratique de fabrication

GMP : good manufacturing practice

PDCA : plan do check act

QM : quality management

ICH : Conseil international d'harmonisation

ISO : Organisation internationale de normalisation

OSD : orale solid dosage

QRM : management du risque qualité

DL : dossier de lot

QP : qualité produit

PS : processus

IM : image de marque

CAPA : action corrective et action préventive

AMDE : analyse de mode de défaillance selon leur effet

AMDEC : analyse de mode de défaillance selon leur effet et criticité

NPR : nombre de priorité du risque

PROD : production

CIP : cleaning in place

CEHT : cleaning equipment holding time

DEHT : dirty equipment holding time

PCP : paramètre critique du procédé

API : Ingrédient Pharmaceutique Actif

MP : matière premier

ACI : article de conditionnement primaire

ACII : article de conditionnement secondaire

PF : produit finis

PV : produit vrac

ALU : aluminium

PVC : chlorure de polyvinyle

IPC : contrôle in process

CP : comprimés

TDG : twin dome granulator

HEPA : High Efficiency Particulate Air

NPR ou RPN : nombre de priorité du risque

CTA : centrale de traitement de l'air

NA : non applicable

Introduction générale

Dans l'industrie pharmaceutique, où la précision, la fiabilité et la sécurité sont des impératifs absolus, l'analyse de risque tout au long du processus de fabrication des formes pharmaceutiques sèches joue un rôle crucial. L'objectif de cette étude est de prévoir et de réduire les risques potentiels susceptibles de compromettre la qualité des produits et la sécurité des patients, tout en assurant la conformité aux réglementations en vigueur.

Dans le cadre des activités du laboratoire Merinal spécialisé dans les formes sèches, une étude approfondie des risques a été réalisée pour le processus de production des formes pharmaceutiques sèches. L'importance de cette étude est primordiale dans un contexte où la qualité et la sécurité des produits sont des priorités primordiales. Effectivement, sa mission consiste à repérer, évaluer et classer les risques potentiels susceptibles de mettre en péril la qualité des produits et la sécurité des consommateurs, tout en garantissant le respect des normes.

Au cœur de ce mémoire, trois chapitres distincts se déploient pour explorer les fondements de la qualité, les méthodologies et les outils de l'analyse de risque dans l'industrie pharmaceutique. En premier lieu on va explorer les fondements de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, mettant en lumière l'importance des normes internationales, des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et des directives réglementaires qui guident la fabrication des produits pharmaceutiques. Cette section examine également les défis spécifiques auxquels l'industrie est confrontée en matière de garantie de qualité, soulignant ainsi la nécessité de développer des stratégies robustes pour maintenir des niveaux de qualité élevés et constants.

Ensuite, on se penche sur la gestion du risque dans le contexte pharmaceutique. Il explore en détail les méthodes et les approches utilisées pour identifier, évaluer et hiérarchiser les risques potentiels tout au long du processus de fabrication. En mettant l'accent sur la nécessité d'une évaluation proactive des risques, ce chapitre examine également les divers outils et techniques disponibles pour analyser les dangers et pour élaborer des stratégies d'atténuation efficaces.

Enfin, on se concentre sur l'outil spécifique de l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité). Il explore en profondeur la méthodologie de l'AMDEC,

mettant en lumière son application pratique dans l'analyse de risque tout au long du processus de fabrication des formes pharmaceutiques sèches. Ce chapitre illustre comment l'AMDEC est utilisé pour identifier les défaillances potentielles, évaluer leurs conséquences et leur criticité, et mettre en place des mesures préventives pour minimiser les risques.

En intégrant ces éléments majeurs, cette mémoire offre une perspective holistique sur l'importance de l'analyse de risque dans l'industrie pharmaceutique, ainsi que sur les méthodologies et les outils essentiels, en mettant en évidence son application pratique dans l'analyse de risque tout au long du processus de fabrication des formes pharmaceutiques sèches. Pour assurer la qualité, la sécurité et la conformité des produits pharmaceutiques.

I. CHAPITRE I LA QUALITE EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

I.1 Notion générale sur la qualité et le management qualité

I.1.1 La qualité dans le contexte de l'industrie pharmaceutique

I.1.1.1 La qualité

La qualité est un domaine vaste et transversal, interagit avec l'ensemble des autres domaines. Le concept de la qualité est à la fois complexe et flexible, résistant à une définition unique et figée. La qualité est définie selon :[1]

La norme ISO 8402 1992 : comme « l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites»[2].

La norme ISO 9000 2015 : précise également qu'il s'agit de « L'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire les besoins des utilisateurs»[3].

La norme ISO 9001 2015 : La qualité des produits et services des organismes « est déterminée non seulement par la capacité à satisfaire un client particulier, mais aussi par l'impact prévu et imprévu sur d'autres parties intéressées »[4].

Selon la ligne directrice ICH Q9 : « Le degré auquel un ensemble de caractéristiques intrinsèques à un produit, un système ou un processus satisfait aux exigences. »

dans le domaine pharmaceutique la qualité est devenue une base essentielle dans toutes les stratégies compétitives[5].

Elle permet à une entreprise d'assurer sa rentabilité et de consolider sa position sur le marché du médicament.

Elle se décline comme la somme de tous les facteurs et caractéristiques d'un produit ou d'un service qui le rend apte à satisfaire les clients en fabriquant un produit répondant à leurs exigences, tout en préservant les intérêts de l'entreprise.

I.1.1.2 Perspective de l'entreprise sur la qualité

Pour l'entreprise la qualité est ancrée dans une politique et des objectifs qui visent à maintenir et à améliorer plusieurs aspects clés de son fonctionnement :

Compétitivité : La qualité des produits et services ,lui permet de se démarquer sur le marché et de rester compétitive face à ses concurrents.

Mobilisation et organisation du personnel : La qualité est également mesurée par la capacité de l'entreprise à mobiliser et à organiser efficacement son personnel pour atteindre les objectifs de qualité.

Efficacité des processus : La qualité se traduit par l'efficacité des processus de fabrication et de gestion, assurant ainsi une production régulière et fiable.

Qualité des produits : La qualité des produits est un aspect essentiel, reflétant leur conformité aux normes et aux attentes des clients en termes de sécurité, d'efficacité et de fiabilité.

Adaptation à l'environnement et aux évolutions réglementaires et commerciales :

Enfin, la qualité implique également la capacité à s'adapter rapidement aux changements de l'environnement commercial et aux évolutions réglementaires, garantissant ainsi sa pérennité et sa conformité aux normes en constante évolution.

Ainsi la vision qualité est énoncé comme un produit ou un service de qualité est celui qui répond de manière optimale aux attentes et aux besoins des clients, tout en maintenant un haut niveau de performance dans tous les aspects de son fonctionnement.

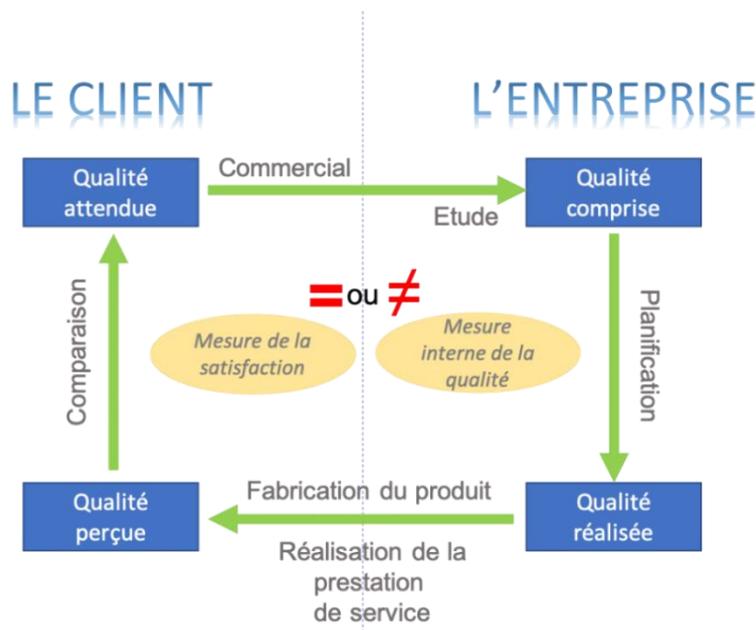


Figure 1: La carré de la qualité et l'interaction clients / entreprise

I.1.2 Autorité réglementaire et les Référentiels liés à la qualité pharmaceutique

Dans le domaine des industries de la santé, la qualité est essentielle pour assurer la sécurité des patients. Traditionnellement, cette responsabilité a été incarnée par la conformité stricte aux spécifications et aux réglementations, comme le souligne l'observation de la FDA, notamment dans le secteur des médicaments. Ces réglementations, rigoureuses, ont défini de manière contraignante les procédures de production et les rôles des différents acteurs de l'entreprise.

Cependant, cette approche a parfois entravé l'innovation et la création de nouveaux produits. Conscientes de cette problématique, les autorités ont initié la mise en place d'un nouveau cadre réglementaire visant à favoriser le progrès et le développement, tout en maintenant des standards élevés de qualité et de sécurité. Ce cadre repose sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) existantes, les normes ISO de management de la qualité, ainsi que sur les directives du Comité international d'harmonisation (ICH) ..

I.1.2.1 International organization for standardization ISO

Il s'agit d'une organisation non gouvernementale dont la principale mission est de faciliter la coordination et l'harmonisation des normes industrielles à l'échelle internationale. Les normes de l'Organisation internationale de normalisation (ISO) sont développées par des comités techniques composés d'experts provenant des secteurs industriels, techniques et économiques. Dans le secteur pharmaceutique, les normes ISO jouent un rôle crucial, notamment en ce qui concerne les bonnes pratiques de management de la qualité. Ces normes sont définies dans les séries ISO 9000:2000 et ISO 9000:2008, qui incluent les normes ISO 9000, ISO 9001 et ISO 9004. Elles établissent les lignes directrices et les critères pour mettre en place et maintenir un système de management de la qualité efficace, ce qui est essentiel pour garantir la sécurité, l'efficacité et la fiabilité des produits pharmaceutiques [6].

I.1.2.2 International conférence of harmonisation ICH

L'International Council for Harmonisation (ICH) est un effort visant à harmoniser les exigences réglementaires pour les médicaments destinés à un usage humain à travers le monde. Son objectif principal est de développer des normes communes entre trois régions majeures : l'Union européenne, le Japon et les États-Unis d'Amérique.

Ce qui rend l'ICH unique, c'est sa capacité à réunir à la fois les autorités réglementaires et l'industrie pharmaceutique pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Depuis sa création en 1990, l'ICH a évolué pour s'adapter à la globalisation croissante du développement des médicaments.

La mission de l'ICH est de parvenir à une harmonisation mondiale, garantissant ainsi que les médicaments développés et enregistrés répondent aux normes de sécurité, d'efficacité et de qualité les plus élevées, tout en utilisant de manière optimale les ressources disponibles. Cette harmonisation est réalisée par l'élaboration de lignes directrices ICH grâce à un processus de consensus scientifique impliquant à la fois des experts de la réglementation et de l'industrie travaillant en collaboration [7].

La clé du succès de ce processus réside dans l'engagement des régulateurs membres de l'ICH à mettre en œuvre les lignes directrices finales, assurant ainsi une mise en œuvre cohérente des normes dans les trois régions partenaires.

I.1.2.3 Les bonnes pratiques de fabrication

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) dans le domaine pharmaceutique constituent un élément essentiel de la gestion de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de manière cohérente, en conformité avec les normes de qualité requises par les autorités de régulation et les spécifications du produit.

Ces BPF s'appliquent à toutes les étapes de la production et du contrôle de la qualité. Le respect des BPF implique plusieurs exigences fondamentales :

- Définition claire et révision systématique de tous les processus de fabrication, assurant leur capacité à produire de manière répétée des médicaments de qualité conforme aux spécifications.
- Validation des étapes critiques de la fabrication et de toutes les modifications importantes.
- Fourniture de tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF, y compris un personnel qualifié, des installations adéquates, du matériel approprié, des procédures approuvées et des moyens de stockage et de transport adéquats.
- Rédaction d'instructions et de procédures claires et non ambiguës, adaptées aux installations.
- Mise en œuvre correcte des procédures avec une formation adéquate du personnel.
- Enregistrement détaillé des opérations de fabrication pour assurer la conformité aux procédures et aux spécifications du produit.
- Enregistrement des déviations significatives et mise en place d'actions correctives et préventives appropriées.
- Établissement de dossiers de fabrication et de distribution permettant de retracer l'historique complet d'un lot de produit.
- Distribution des médicaments avec un minimum de risques pour la qualité, conformément aux bonnes pratiques de distribution.
- Organisation d'un système de rappel efficace en cas de nécessité [8].

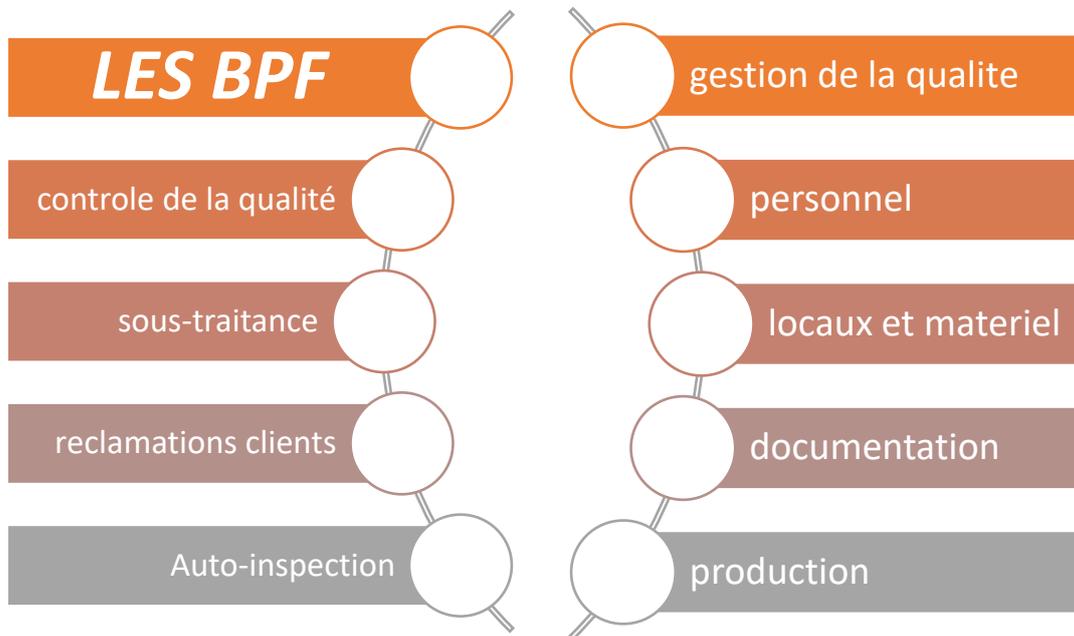


Figure 2 : les neuf chapitres des bonnes pratiques de fabrication

Examen des réclamations concernant les produits, recherche des causes des défauts de fabrication et mise en place de mesures correctives pour prévenir leur réapparition.

Ces exigences visent à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques tout au long de leur cycle de vie, depuis la fabrication jusqu'à la distribution et l'utilisation par les patients.

Les BPF peuvent être résumées en 10 principes :

ÉCRIRE les modes opératoires et les instructions afin de fournir une "feuille de route" nécessaire à la conformité aux BPF et à une production de qualité régulière.

SUIVRE scrupuleusement les procédures et les instructions pour prévenir toute contamination, inversion ou erreur.

RENSEIGNER en temps réel et précisément le travail en cours dans un but de conformité aux procédures et de traçabilité. Toute déviation aux procédures ou modes opératoires doit être enregistrée de façon détaillée et examinée. Toute modification ou erreur doit être justifiée, datée et signée.

PROUVER que nos systèmes font ce pour quoi ils sont conçus en effectuant des démarches formelles de validation.

INTÉGRER les procédés, la qualité du produit et la sécurité du personnel dans la conception des bâtiments et des équipements.

EFFECTUER LA MAINTENANCE des bâtiments et équipements de manière régulière et efficace.

DÉVELOPPER ET DÉMONTRER clairement les compétences au poste de travail.

PROTÉGER les produits contre toute contamination en adoptant des habitudes régulières et systématiques de propreté et d'hygiène.

CONSTRUIRE LA QUALITÉ dans les produits par un contrôle des matières premières et des processus tels que la fabrication, l'emballage, l'étiquetage...

PLANIFIER et EFFECTUER régulièrement des audits afin d'assurer la conformité aux BPF et efficacité du système qualité et permettre son amélioration.

I.1.3 Les concepts associés à la qualité pharmaceutique

le QC, le QA et le QM comme représenté dans le graphe si dessous forment un ensemble intégré de pratiques et de processus essentiels pour garantir la qualité et la sécurité des produits pharmaceutiques, ainsi que la confiance des patients et des autorités réglementaires.

I.1.3.1 Management qualité

Le Système de Management de la Qualité (SMQ) est une démarche stratégique cruciale pour les entreprises opérant dans des secteurs où la qualité des produits et des services est primordiale, comme l'industrie pharmaceutique. Il englobe la mise en œuvre des objectifs et de la politique qualité, visant à contrôler et à améliorer les processus internes. En tant que système de gestion, le SMQ guide et surveille l'organisation dans ses efforts pour maintenir des normes de qualité élevées, ce qui contribue à l'amélioration constante des résultats et des performances de l'entreprise [9].

Selon l'ISO 9001:2015 : « le management de la qualité peut inclure l'établissement de politiques qualité et d'objectifs qualité, et de processus permettant d'atteindre ces objectifs qualité par la planification de la qualité, l'assurance de la qualité, la maîtrise de la qualité et l'amélioration de la qualité ».



Figure 3: structure globale du système management de la qualité

I.1.3.2 Principes de management de la qualité :

La norme ISO 9001 2015 définit les principes de management de la qualité qui permettent de



structurer l'approche management qualité au sein de l'entreprise, qui sont les suivants :

Figure 4: les 7 principaux outils du management de la qualité

- Orientation client.
- Leadership.
- Implication du personnel.
- Amélioration
- Prise de décision fondée sur des preuves.
- Management des relations avec les parties intéressées

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

I.1.3.2.1 Implication du SMQ dans l'industrie pharmaceutique

Le système qualité pharmaceutique peut englober l'intégralité du cycle de vie du produit, bien que la partie développement pharmaceutique ne soit qu'optionnelle dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou les Bonnes Pratiques de Fabrication (GMPs). Ses principaux objectifs sont les suivants :

- Assurer la réalisation du produit.
- Établir et maintenir une maîtrise des procédés et des produits.
- Faciliter l'amélioration continue.

Pour répondre au premier objectif, l'industrie pharmaceutique se réfère souvent à la roue de Deming, également connue sous le nom de PDCA pour Planifier, Faire, Vérifier, Agir. En effet, pour garantir la conformité continue aux spécifications établies, il est essentiel de gérer les changements ou les anomalies qui pourraient survenir, et c'est là que le PDCA entre en jeu. Ce processus se divise en quatre phases comme le montre le schéma si dessous : [10]



Figure 5: roue de deming et amélioration continue

- **Plan (Planifier)** : établir les objectifs du système, ses processus ainsi que les ressources nécessaires pour fournir des résultats correspondant aux exigences des clients et aux politiques de l'organisme, et identifier et traiter les risques et opportunités ;

- **Do (Réaliser)** : mettre en œuvre ce qui a été planifié .
- **Check (Vérifier)** : surveiller et (le cas échéant) mesurer les processus et les produits et services obtenus par rapport aux politiques, objectifs, exigences et activités planifiées, et rendre compte des résultats .
- **Act (Agir)** : entreprendre les actions pour améliorer les performances, en tant que de besoin .

I.1.3.3 Assurance qualité

I.1.3.3.1 Définition

Partie intégrante du management de la qualité visant à donner confiance et à garantir à ses clients un certain niveau de qualité dans les produits qu'elle commercialise ou dans les services qu'elle fournit [11].

Selon le guide BPF c'est : « L'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus ».

La norme ISO 8402 :1994 définit l'assurance qualité comme « l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité, et démontrées en tant que besoin, pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité » [12].

Et selon ICHQ10, l'assurance qualité est définie comme suit « Il s'agit d'établir, d'installer puis de maintenir un système capable d'assurer la mise à disposition de produits de qualité appropriée pour satisfaire aux besoins des patients, des professionnels de santé, des autorités réglementaires (y compris le respect des dossiers d'AMM) et des autres clients, externes ou internes »

I.1.3.3.2 Objectif de l'assurance qualité

L'assurance de la qualité permet de :

- Assurer la conformité et la qualité du produit
- Garantir l'homogénéité du lot
- Garantir la reproductibilité des fabrications
- Garantir l'historique et la traçabilité
- Assurer la sécurité du patient.
- Garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis [13].

I.1.3.4 Le contrôle qualité

Le Contrôle Qualité constitue une composante essentielle du système de gestion de la qualité dans l'industrie pharmaceutique. Il englobe divers aspects, notamment l'échantillonnage, l'établissement de spécifications, le contrôle et les procédures organisationnelles, documentaires et de libération. Son rôle est de garantir que les analyses nécessaires et appropriées ont été effectuées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits pharmaceutiques ne sont pas mis à disposition pour l'utilisation, la vente ou l'approvisionnement tant que leur qualité n'a pas été jugée satisfaisante. Ce processus est crucial pour assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques tout au long de leur cycle de vie, en conformité avec les réglementations et les normes en vigueur [14].

CHAPITRE II : Le risque et gestion des risques en industrie pharmaceutique

II.1 Notion générale sur le risque et le management de risque :

II.1.1 Le danger

Le danger est défini comme « quelque chose qui représente une menace ou un risque pour quelqu'un ou quelque chose. Une situation où l'on se sent menacé ». [15].

Le guide ISO/CEI 51 :2014 détermine le danger comme : « une combinaison de la probabilité de la survenue d'un dommage et de sa gravité ».

II.1.2 Qu'Est-ce qu'un risque

Dans le cadre de leurs activités, toutes les entreprises s'exposent à des risques. Dans la vie quotidienne, le risque est également présent, sans même que nous nous en rendions compte. Mais qu'est-ce qu'un risque ? Cette notion est relativement évidente, mais rarement définie avec suffisamment de rigueur. Or, savoir définir précisément et comprendre cette notion est un prérequis essentiel à toute démarche de gestion des risques.

Le mot « **risque** » est défini dans le dictionnaire 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 » [16].

« *Selon ISO31000 : Le risque est l'effet de l'incertitude sur l'atteinte des objectifs* »

Note 1 à l'article : Un effet est un écart par rapport à un attendu. Il peut être positif, négatif ou les deux à la fois, et traiter, créer ou entraîner des opportunités et des menaces.

Note 2 à l'article : Les objectifs peuvent avoir différents aspects, être de catégories différentes, et peuvent concerner différents niveaux.

Note 3 à l'article : Un risque est généralement exprimé en termes de sources de risque, événements potentiels avec leurs conséquences et leur vraisemblance.

« *Selon L'ICHQ9 : C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité* »

II.1.3 Risque VS danger

Le Groupe de Travail « Méthodologie » (GT Méthodologie, 2003) donne une définition aux concepts de risque et de danger : « Le risque constitue une potentialité. Il ne se réalise qu'à travers l'évènement accidentel, c'est-à-dire à travers la réunion et la réalisation d'un certain

nombre de conditions et la conjonction d'un certain nombre de circonstances qui conduisent, d'abord, à l'apparition d'un (ou plusieurs) élément(s) initiateur(s) qui permettent, ensuite, le développement et la propagation de phénomènes permettant au danger de s'exprimer, en donnant lieu d'abord à l'apparition d'effets et ensuite en portant atteinte à un (ou plusieurs) élément(s)vulnérable(s) » [17].

Plus simplement, le danger est un état, et le risque est l'évaluation du danger. Alors que la réduction du risque est une stratégie de gestion des risques, cela ne signifie pas de réduire les risques.

II.1.4 Classification des risques

Les risques dans l'industrie pharmaceutiques peuvent être classés en se basant sur plusieurs éléments, si on prend comme base la définition officielle du risque, trois caractéristiques supplémentaires et essentielles permettent de classer les risques, à savoir :

II.1.4.1 La gravité du risque

C'est le caractère de ce qui est important, de ce qui ne peut être considéré comme léger, il varie selon la dangerosité et les moyens à mettre en œuvre pour le gérer [18].

II.1.4.2 La détectabilité du risque

Se réfère à la capacité à identifier ou à repérer ce risque dans un système ou une situation donnée [18].

II.1.4.3 La fréquence d'apparition du risque (ou occurrence)

Qui est le nombre moyen d'occurrences attendues en un temps donné dans des conditions connues, Il varie en fonction du nombre de cibles exposés, du temps d'exposition et de la prévention mise en œuvre pour diminuer la fréquence d'exposition au danger [18].

Alors, Le risque est caractérisé par la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un événement redouté et de la gravité de ses conséquences.

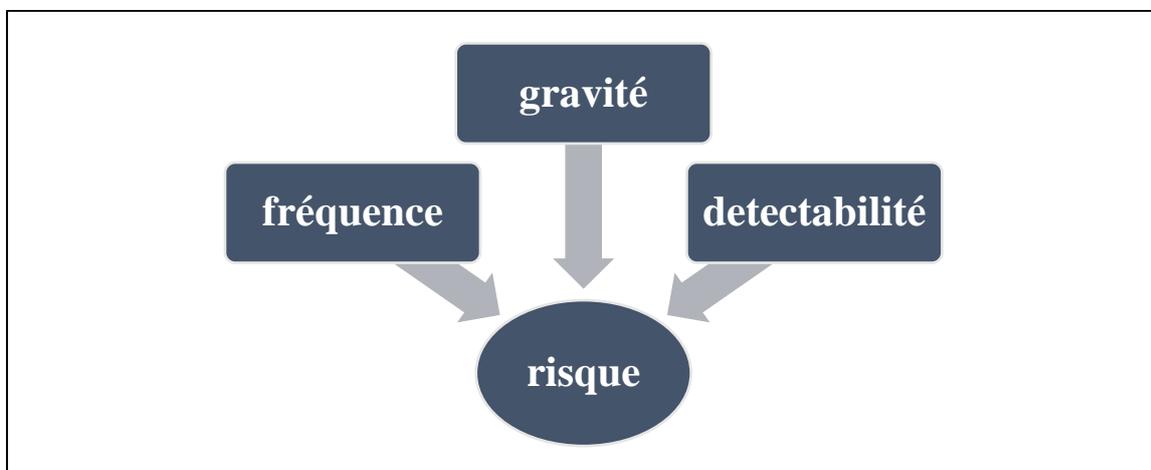


Figure 6: Les trois facteurs caractérisant la gravité du risque

Selon la norme NF EN 50126, trois classes de risque peuvent être distinguées

Le risque maîtrisé : il regroupe le risque négligeable et le risque acceptable

Le risque maîtrisable : il regroupe le risque indésirable non résiduel

Le risque non maîtrisable : il regroupe le risque résiduel et le risque inacceptable

Selon metayer & Hirsch définissent le niveau encouru pour un risque ou sa criticité comme la combinaison de son impact et la probabilité que cet impact survienne [19].

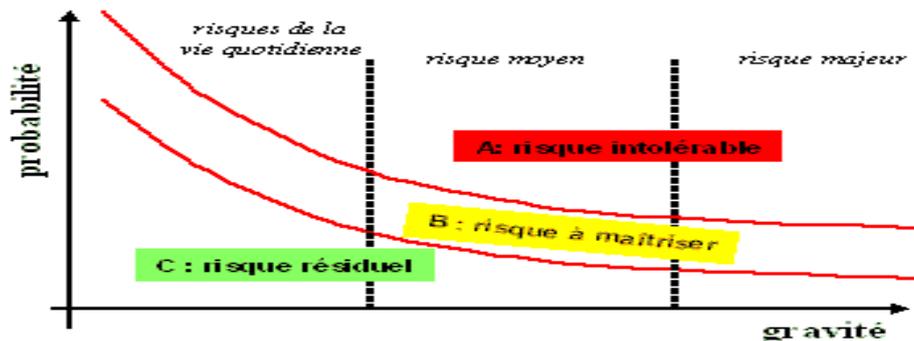


Figure 7: Diagramme de Farmer (probabilité gravité)

II.1.5 Les différents types de risques

De façon générale, dans les entreprises, qu'elles soient pharmaceutiques ou non, plusieurs types de risques existent, parmi lesquels on peut citer :

Les risques opérationnels. Il peut s'agir par exemple, une installation qui tombe en panne et entraîne l'interruption de l'activité pour une durée indéterminée.

- Les risques financiers, qui peuvent mettre en péril l'entreprise.
- Les risques juridiques, liés au non-respect de la réglementation.
- Les risques scientifiques et techniques (liés au système, à la sécurité, etc).
- Les risques liés à la qualité, qui constituent le sujet de cette thèse.
- Les risques humains. [20][21].

L'industrie pharmaceutique, qui se doit de fournir des médicaments efficaces, sûrs et d'une très grande qualité, est exposée à quatre types de risques qualité :

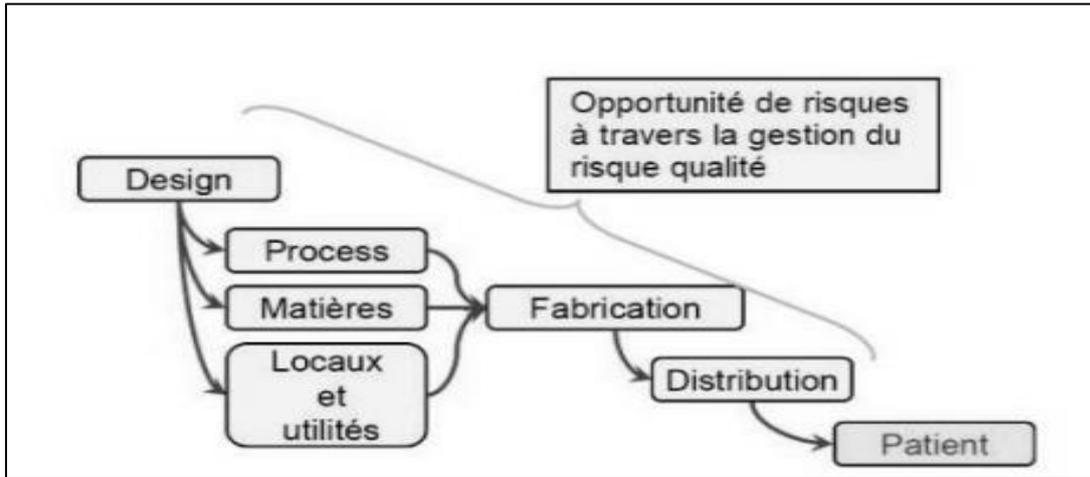


Figure 8: les différents types de risque

- Les risques liés à la conception et au développement du produit.
- Les risques liés à l'équipement et environnement de travail.
- Les risques liés à sa production et sa conservation (matières, processus).
- Les risques liés à sa distribution et sa commercialisation.
- Les risques liés à son utilisation chez le patient. [21].

II.1.6 Source vecteur préalable du risque

À chaque phase du cycle de vie d'un médicament, il existe au moins un risque pouvant influencer la qualité du produit. L'objectif est de décomposer chaque étape du processus et d'établir la liste des causes potentielles de risque pour chacune d'entre elles. [22]

II.1.6.1 Flux de matière globale

Flux produit au sein de l'industrie pharmaceutique les étapes de fabrication peuvent se décomposer selon le flux suivant :

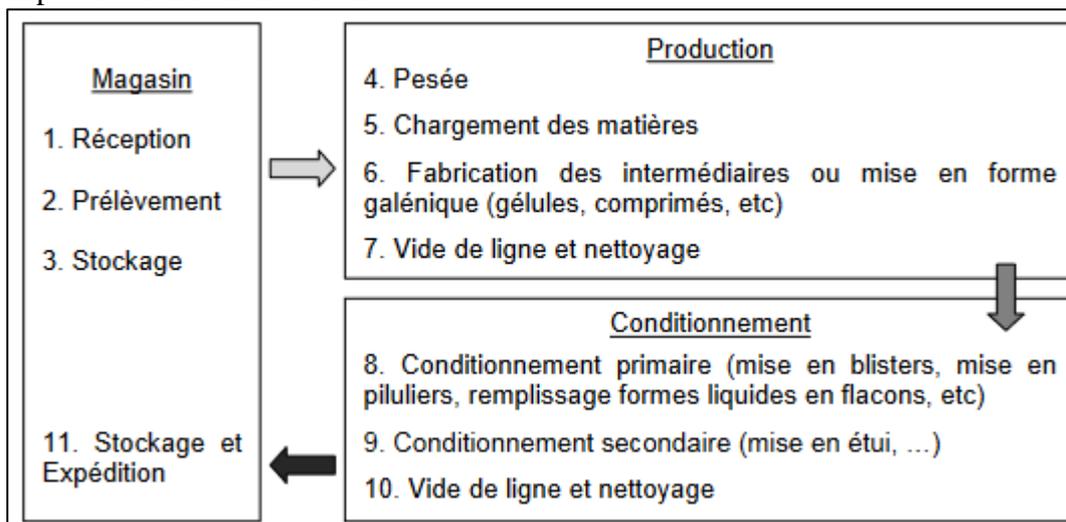


Figure 9: le flux de matière globale dans les unités de fabrication de forme sèche [22].

II.1.6.2 différentes sources du risque

Les 5M est une méthode simple et efficace pour examiner les origines potentielles du risque, ce qui aide grandement à trouver des solutions. Cette approche implique de classer les causes en cinq catégories distinctes, ce qui permet une analyse claire et organisée :

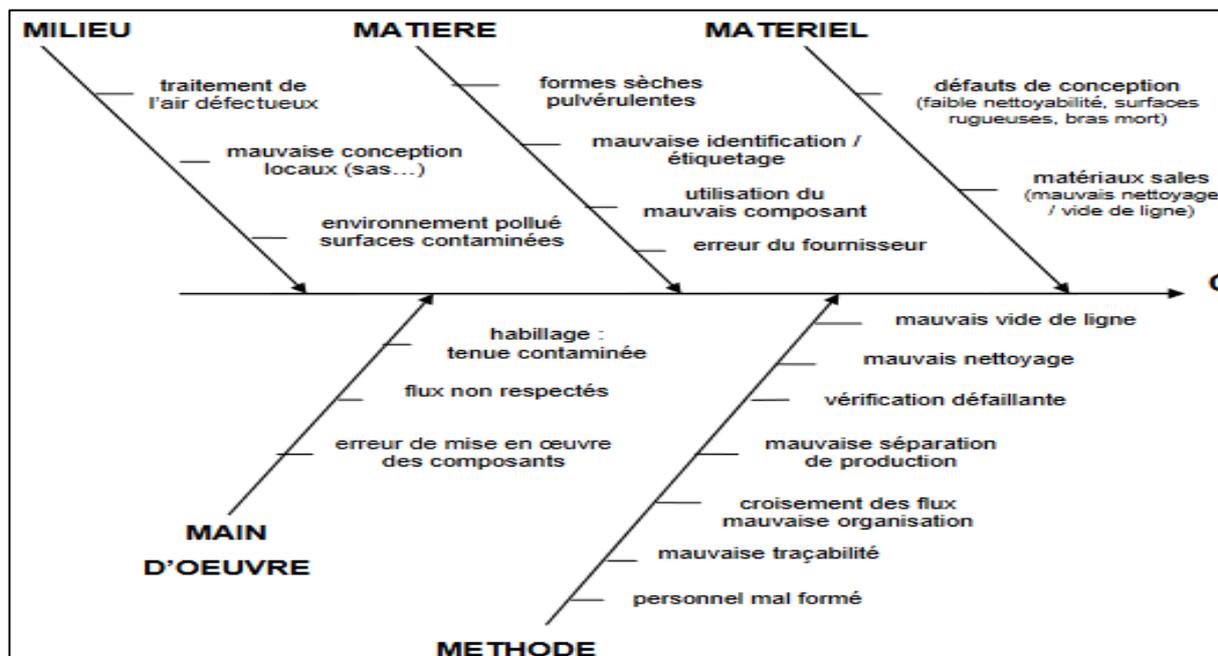


Figure 10: différentes sources principales du risque qualité

II.1.6.2.1 Main-d'œuvre

tout ce qui est lié au personnel directement impliqué dans le processus pour lequel le risque a été constatée, et de sa compétence.

II.1.6.2.2 Matière

a catégorie « matière » rassemble les matières premières, les articles de conditionnement, les produits intermédiaires (ou semi-finis) et produits finis, les fluides (eaux, gaz, vapeurs), les produits de nettoyage, les déchets, etc.

II.1.6.2.3 Matériel

La catégorie « matériel » englobe tout matériel utilisé pour la production, les contrôles, le nettoyage, la maintenance, la communication (papier, ...), les transferts, la sécurité, etc.

II.1.6.2.4 Méthodes

toute cause possible due aux procédures, instructions, modes opératoires ou manière de faire pour réaliser les opérations , si elles ne sont pas adaptées, précises et rigoureusement suivies. Ainsi, c'est l'ensemble du système d'Assurance Qualité qui doit être bien conçu avec une documentation efficacement gérée.

II.1.6.2.5 Milieu

Une mauvaise conception des locaux génère des risques qualités. Dans les Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) où l'on fabrique des produits sensibles, les contraintes des BPF doivent être appliquées scrupuleusement. Les principales causes du risque sont des surfaces rugueuses, Perméables, des fissures, anfractuosités dans lesquelles se déposent poussières en tout genre et pour lesquelles le nettoyage est difficile [22]

II.2 La gestion du risque qualité

La Gestion du Risque Qualité est un processus systématique pour l'évaluation, la maîtrise, la communication et l'examen des risques en matière de qualité d'une substance active ou d'un médicament tout au long de son cycle de vie.

Les concepts d'assurance qualité, de contrôle qualité et de gestion du risque qualité représentent les aspects de la gestion qualité et engagent la responsabilité de l'ensemble du personnel.

II.2.1 L'objectif de La gestion de risque

Le but de l'évaluation des risques est d'éliminer, d'écarter ou du moins de diminuer les risques existants et de déterminer les mesures indispensables afin de garantir la sécurité et la santé des salariés sur leurs postes de travail. [23]

Donc la gestion du risque consiste principalement à : [23]

- Identifier par une méthodologie structurée et rigoureuse l'ensemble des caractéristiques et points faibles 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.
- D'analyser et évaluer ces risques.
- De les maîtriser.

II.2.2 Valeur ajouter du processus de gestion des risques qualité

La gestion de risque qualité en industrie pharmaceutique permet de :

- ✓ Développer des mesures efficaces pour traiter les risques potentiels et maîtriser le processus.
- ✓ Identifier les événements qui impactent la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.
- ✓ Analyser les points faibles de l'entreprise ainsi que ses faiblesses.
- ✓ Réduire les coûts non négligeables et représenter un développement mieux maîtrisé.

- ✓ Diminuer le nombre de déviations, de réclamations et de non conformités grâce aux gains dus à la qualité.
- ✓ Réaliser un inventaire des risques et se rendre compte de l'état actuel de l'entreprise.
- ✓ Avoir des informations détaillées sur les risques que l'entreprise n'avait peut-être pas, au préalable, identifiés.
- ✓ Mobiliser pas uniquement un groupe de personnes mais l'ensemble des membres de l'entreprise qui est impliqué à faire face aux risques de l'entreprise.

Ainsi, les bénéfices d'une bonne politique de gestion des risques peuvent être synthétisés aux notions suivantes :

- ✓ Confiance et harmonie avec les autorités compétentes
- ✓ Amélioration de la réactivité en limitant l'effet « surprise » - accélération de la prise de décision
- ✓ Amélioration de la performance des activités
- ✓ Meilleure diffusion de l'information et mobilisation du personnel.

II.2.2.1 Limites

Au sein des entreprises, la mise en évidence de risques est ressentie comme des complications dans le fonctionnement quotidien de l'entreprise et comme une surcharge de travail par l'ensemble du personnel.

Parmi les principales difficultés lors de la mise en place d'une analyse de risques est de :

- ✓ Connaitre la gravité et la fréquence d'apparition d'un risque.
- ✓ Travailler en équipe pluridisciplinaire pour identifier et juger les risques différemment selon leurs domaines de compétence, ce qui peut diminuer la pertinence des estimations du risque.
- ✓ C'est pourquoi, communiquer et informer l'ensemble du personnel pour les mobiliser est un point important afin de créer une véritable dynamique et une culture du risque ancrées à tous les niveaux de l'organisation.

II.3 réglementations liées au management des risques et gestion des risques

la gestion du risque de qualité (ou QRM) est devenue une exigence réglementaire obligatoire pour les organisations de soins de santé, qu'elles soient actives dans les secteurs des dispositifs médicaux ou des produits pharmaceutiques

II.3.1 L'ICH Q9 Gestion du risque qualité

En 2005 a été élaborée l'ICH Q9 « Gestion du Risque Qualité ». Cette ligne directrice présente les principes de base de la gestion des risques et propose un ensemble d'outils permettant d'évaluer et maîtriser les risques, que ce soit au niveau du développement, de la fabrication ou de la distribution des principes actifs ou produits finis à usage humain.

L'ICH Q9 définit deux principes élémentaires :

L'évaluation du risque doit être basée sur des connaissances et faits scientifiques, dans le but de protéger le patient ;

Le niveau d'effort qu'implique le processus de gestion du risque qualité doit être proportionnel à la complexité et/ou la criticité de ce risque. [24, 25]

II.3.2 La norme ISO 31000

La principale norme en matière de gestion des risques est la norme ISO 31000 « Management du risque - Lignes Directrices ». Une première version a été élaborée en 2009 puis elle a été revue en 2018. Elle propose une approche générale de la gestion des risques et s'adresse à tous les types d'organismes, de tous secteurs et toutes tailles : grands groupes industriels, petites et moyennes entreprises, administration publique, etc. Elle fournit les principes et lignes directrices permettant aux entreprises de gérer leurs risques et accroître leur performance, sans toutefois proposer les moyens de mise en œuvre. Les organisations qui l'utilisent peuvent évaluer leurs pratiques en matière de management du risque au regard d'un référentiel reconnu au niveau international.

La norme ISO 31000 est divisée en quatre sections :

Le vocabulaire lié au management des risques .

Les principes du management du risque.

Le cadre organisationnel.

Le processus de management des risques.

En plus de cette norme, *l'ISO Guide 73 « Management du Risque – Vocabulaire »* définit l'ensemble des termes génériques relatifs à la gestion des risques, que l'on retrouve également dans l'ICH Q9. Son but est d'encourager la compréhension ainsi que l'utilisation collective de la terminologie du management du risque.

Enfin, *la norme ISO / IEC 31010 « Management du risque — Techniques d'appréciation du risque »* fournit des recommandations pour le choix et l'application des techniques d'appréciation du risque selon différentes situations. Ces techniques visent notamment à aider à la prise de décision en cas d'incertitude.

II.4 Processus de gestion risque qualité QRM

La QRM est le processus global et continu de la gestion appropriée des risques vécue ou prédite qui peuvent affecter la qualité des produits sur différents niveau de son cycle de vie , afin d'optimiser la balance risque/bénéfices et envisage des décision intelligente de façon a réduire les cout . Ce processus systématique comprenant l'identification, l'évaluation, le contrôle, la communication et la revue des risques potentiels de qualité du médicament. Il peut être appliqué tant activement que rétrospectivement. [26]

Les deux grands principes de la gestion du risque qualité, selon l'ICH Q9, sont :

- ✓ L'évaluation du risque qualité doit reposer sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients.
- ✓ Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.

À côté de ces principes, la méthodologie de traitement du risque robuste doit être :

- ✓ Les méthodologies QRM doit être dynamique et itératif et sensible aux changements
- ✓ La capacité d'amélioration continue doit être incluse dans le processus QRM.

II.4.1 Les équipes concerne et responsabilités

Afin de mener la démarche de gestion de risque avec un potentiel d'efficacité élevé, une amélioration et élargissement des connaissances sur les différents risques, on fait appel aux différents équipe/service pour une réalisation pluridisciplinaire (Équipe production, affaire règlementaire, assurance qualité ...ect) pour s'appuyer sur l'expérience et l'expertise de chacun des employés quel que soit leur rôle dans l'entreprise Ainsi, le processus étudié pourra être abordé sous tous ses aspects.

II.4.2 Démarche généralise pour la gestion du risque

En premier lieux il est important de rappeler que l'atteinte d'un processus robuste, nécessitera que toutes les étapes de la gestion des risques, de la description du risque jusqu'à sa clôture doivent être basées sur des connaissances scientifiques. De plus le niveau d'effort déployé doit être proportionnel au niveau du risque. [27]

Les risques peuvent être approchés de trois façons différentes :

- Selon les évènements qui les déclenchent : les causes.
- Selon la façon dont ils se manifestent : leurs effets.
- Selon les conséquences qu'ils entraînent.

Les grandes étapes du processus de management du risque Qualité son codifie et prédéfinie dans l ICH Q9 et résumés dans le schéma ci-dessous :

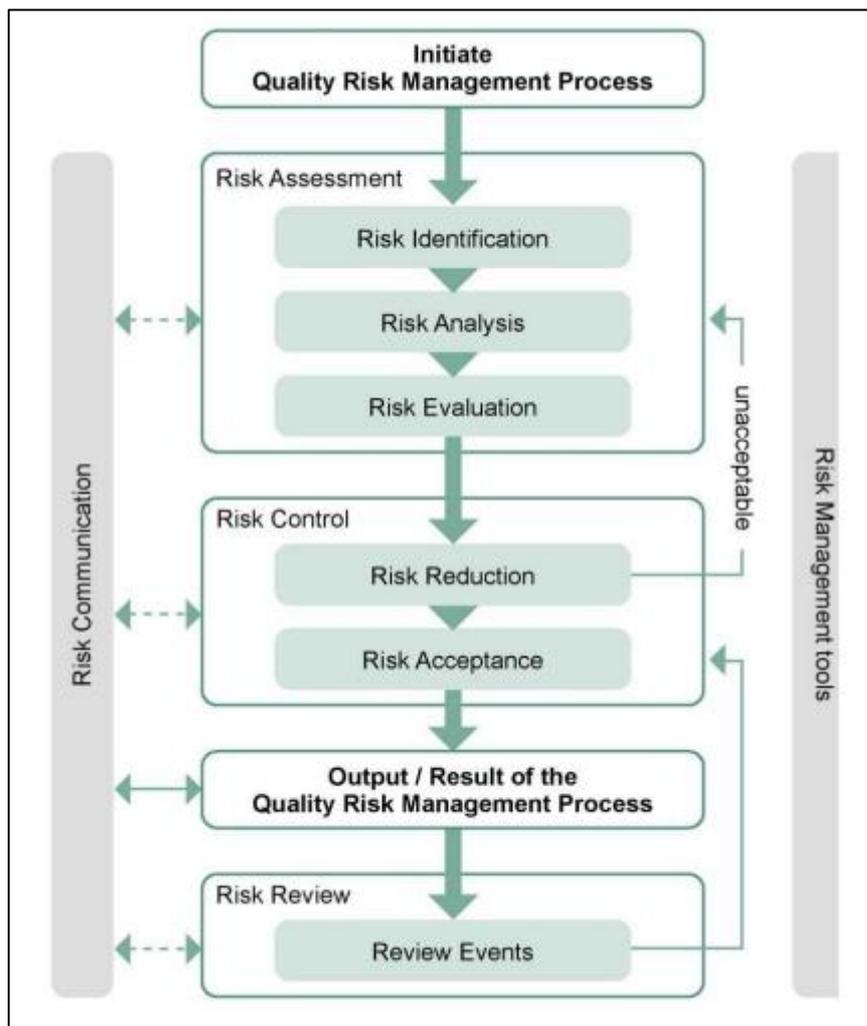


Figure 11: aperçu d'un procédé de gestion du risque qualité classique

Le schéma suivant issu de l'ICH Q9, représente un modèle officiel du processus de management du risque qualité. Mais rien n'oblige ou impose la nécessité de suivre la même approche cependant, d'autres modèles peuvent être utilisés .[26]

Pour qu'un processus soit robuste, on doit prendre en compte tous ses éléments essentiels comme suite : [28]

L'évaluation des risques ou « risk assessment » .

Le contrôle des risques ou « risk control » .

La revue des risques ou « risk review » .

La communication des risques ou « risk communication ».

II.4.2.1 Initiation d'un procédé de management du risque

Toute démarche de gestion des risques nécessite plusieurs prérequis pour être efficacement mise en œuvre mais aussi conçu pour coordonner, faciliter et améliorer la prise de décisions factuelles concernant le risque.

Préciser la chronologie , la méthodologie et les étapes à suivre est important pour assurer le bon déroulement de la démarche.

Pour démarrer, il est nécessaire de définir le périmètre de l'analyse à effectuer : définir avec précision le processus, le système, l'équipement et utilités susceptible de présenter un ou plusieurs risques en matière de qualité , revoir la conception des locaux ect

Enfin, pour réaliser une analyse fiable et robuste, il est nécessaire de bien connaître le sujet étudié. C'est pour cela que la constitution d'une équipe pluridisciplinaire s'avère utile pour mener à bien ce projet..

II.4.2.2 Appréciation du risque

L'estimation du risque est définie comme :

« Un processus systématique d'organisation des informations pour aider à une prise de décision sur le risque dans le processus de gestion des risques. Il consiste dans l'identification des dangers et l'analyse et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ses dangers » [26]

LA démarche de gestion des risques débute par une première étape d'appréciation du risque.

Elle consiste à :

- Identification du risque
- Analyse du risque
- Évaluation du risque.

L'appréciation du risque consiste à définir les divers problèmes précisément et sur ces différents aspects, qualitativement et quantitativement pour les évalue par la suite, quatre questions fondamentales sont souvent utiles : [29]

Qu'est-ce qui pourrait mal se passer ? « What might go wrong? ».

Quelle est la probabilité que ça se passe mal ? « What is the likelihood (probability) it will go wrong? ».

Quelle est la conséquence ? « What are the consequences (severity)? ».

Quelle est sa détectabilité ? « What is the detectability? ».

II.4.2.3 Identification du risque

L'identification du risque consiste à trouver, lister et caractériser tous les dangers et facteurs de risques concernant le sujet auquel on s'intéresse. [30]

L'identification aborde la question « *qu'est ce qui peut mal tourner* », y compris l'identification des conséquences possibles. [30]

L'identification du risque est l'usage systématique d'informations pour identifier les dangers et facteurs de risques afférents à la question liée au risque ou à la description du problème

II.4.2.4 Analyse du risque

L'analyse du risque est l'estimation du risque associée aux dangers identifiés

C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. Avec certains outils de gestion du risque, la capacité à détecter les dommages (défectabilité) prend également en compte l'estimation du risque

Elle permet de répondre à la question « Quelle est la probabilité d'apparition du risque et comment peut-on le détecter ? ». [31]

II.4.2.5 Évaluation du risque

L'évaluation du risque permet de mesurer l'impact potentiel du danger. Cette troisième étape a pour but de comparer le risque identifié précédemment par rapport à des critères de risque donnés afin de déterminer le niveau du risque et répondre à la question suivante : « Quelles seraient les conséquences encourues ? ». [32]

L'évaluation du risque compare le risque identifié et analyse à des critères de risques donnés, le risque potentiel peut être exprimé à l'aide d'adjectifs qualitatifs exprimant sa criticité le plus précisément possible comme :

- **Risque mineur** en vert acceptable en l'état
- **Risque moyen en jaune**, acceptable sous contrôle ou à réduire à un risque faible
- **Risque critique en rouge** s'avère inacceptable

L'évaluation est subjective puisqu'elle dépend du niveau de connaissance du risque et des individus participant à cette démarche.

Le risque peut être évalué de façon quantitative ou qualitative.

La Figure ci-dessous représente une grille d'évaluation des risques. Le risque est ici exprimé qualitativement et quantitativement par six niveaux de risque :

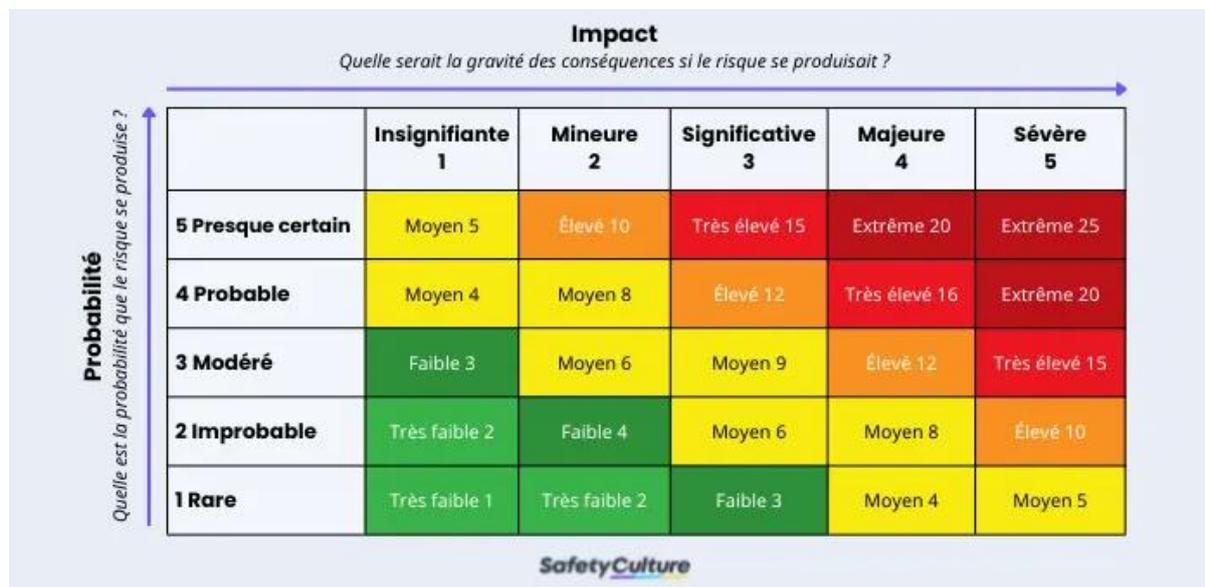


Figure 12: exemplaire de matrice de risque 5x5 [30]

- Entre 1 et 2 le risque est considéré comme très faible
- Entre 3 et 4 le risque est faible
- Entre 4 et 9 le risque est moyen
- Entre 10 et 12 le risque est élevé
- Entre 15 et 16 le risque est très élevé
- Entre 20 et 25 le risque est extrême

II.4.2.6 Maitrise du risque

L'étape de maîtrise du risque a pour objectif de diminuer l'impact des risques identifiés précédemment, par la mise en place d'actions correctives et / ou préventives.

A l'étape de maîtrise du risque, les questions suivantes sont de mise : [31]

Le risque est-il à un niveau acceptable ?

Est-il possible de le diminuer ou de le supprimer ?

Que va-t-on gagner considérant bénéfice, coût et ressources disponibles ?

Va-t-on introduire de nouveaux risques en traitant les risques identifiés ?

Le principe visé dernier cette question est de réduire le degré de gravité des risques identifiés et les rapproche à des niveaux acceptable

Le risque est dit maîtrisé lorsqu'il est ramené à un niveau acceptable.

II.4.2.7 Communication du risque

La communication est définie comme :

« Le partage d'information à propos du risque et du management du risque entre les décideurs et autres parties prenantes ».

« **Communiquer consolide la prise de décision** » la communication sur le risque devient indispensable pour partager et diffuser toutes les informations à propos du risque, de la gestion du risque et de ses résultats, aux différents intervenants du circuit afin de suivre le plan d'action [33]

II.4.2.8 Revue du risque

Les résultats obtenus lors du processus de gestion du risque doivent être vérifiés périodiquement et activement évaluer en cas d'événements ou de nouvelles informations et revoir les action mise en place.

De plus, les nouvelles informations et connaissances à disposition concernant le risque doivent être prises en compte afin de corriger, si nécessaire, la décision antérieure d'acceptation ou de réduction du risque. Cette phase de revue contribue à l'amélioration continue du système de gestion des risques et par extension, du système qualité. [33]

II.5 Différents outils de la qualité

II.5.1 Diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa, aussi appelé diagramme en arêtes de poisson, ou diagramme de causes et effets, est également un outil de gestion de qualité qui permet d'identifier les causes d'un problème. [34]

Il s'articule autour du concept des 5M, ce qui signifie que lorsqu'on problème survient, il faut en rechercher l'origine autour des cinq causes suivantes :

Matières : Les matières premières

Matériel : L'équipement, les machines, le matériel informatique, les logiciels

Méthodes : Méthodes techniques et procédures,

Milieu : L'environnement, le contexte de travail

Main d'œuvre : Les interventions humaines, le personnel

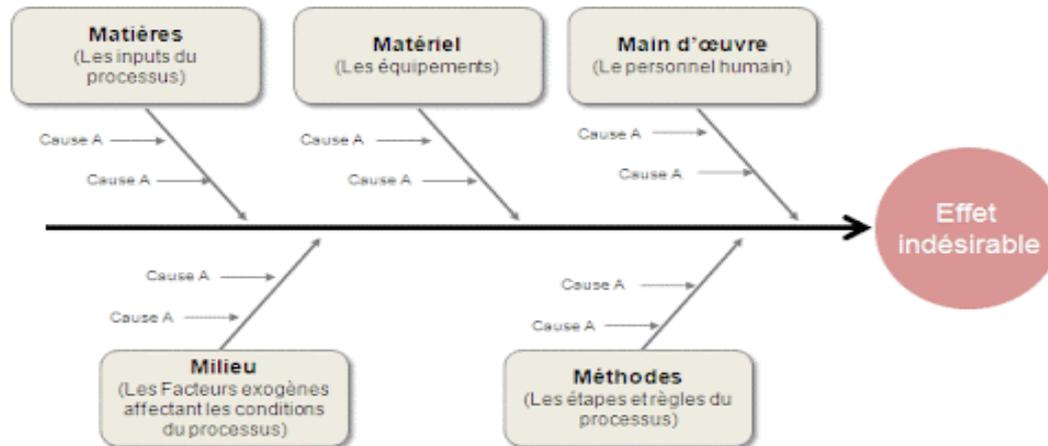


Figure 13: diagramme d'ishikawa

II.5.2 les 5 pourquoi

La méthode des 5 pourquoi ou « 5 Why » est un outil qualité destiné à déterminer les causes profondes d'un dysfonctionnement. Or déterminer ces causes racines est le préalable de la résolution définitive du problème.

En se posant plusieurs fois la question « pourquoi », on retire une à une les différentes couches menant à un problème, pour enfin arriver à la cause racine. En règle générale, il faut se poser cinq fois la question « pourquoi », pour déceler la cause racine. Toutefois, selon la nature du problème, il se peut que l'on ait à se poser plus ou moins de cinq fois la question.

Cette méthode est simple d'utilisation, mais afin de la rendre efficace, il convient de respecter certaines règles, telles que :

- Ne l'utiliser qu'avec des personnes directement concernées par le problème
- Rester factuel
- Ne pas travailler par déduction, ou en émettant des suppositions
- Se cantonner uniquement aux causes pour lesquelles il est possible d'effectuer un contrôle
- Un problème ne se limitera généralement pas à une seule cause, mais la règle des « cinq Pourquoi » restera la même. Il faudra ainsi traiter chacune des causes, pour déceler la ou les causes racines.

Cette méthode est donc adaptée à de nombreuses entreprises, et permet de résoudre un problème récurrent, qui est celui d'arrêter la recherche de causes dès que la première a été identifiée. Toutefois, pour les cas complexes impliquant plusieurs causes, cette démarche n'est pas adaptée. [35]

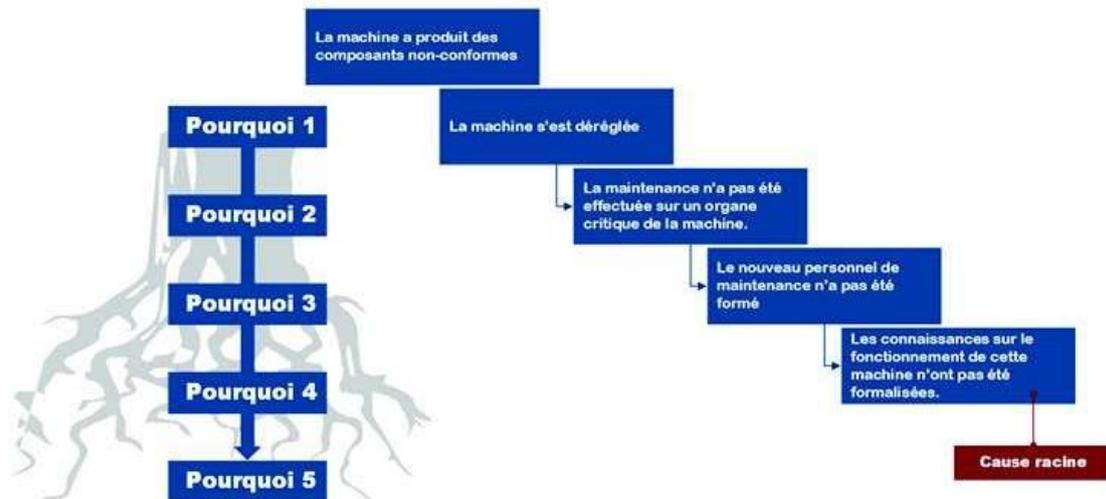


Figure 14: diagramme de l'outil qualité " les 5 pourquoi "

II.5.3 Six Sigma

Six Sigma est une marque déposée par la firme américaine Motorola, qui a été la première à mettre en œuvre cette méthode qualité dans les années 80. D'abord utilisée dans le processus industriel, la méthode Six Sigma est applicable dans tous les domaines où la qualité est mesurable (service, commerce, administration et même économies d'énergie).

Le terme Sigma fait référence à l'écart statistiquement acceptable soit 3,4 défauts pour 1 millions d'unités produites. La méthode donne des outils pour mesurer les écarts puis les corriger rapidement afin de se rapprocher le plus possible du 0 défaut. La rentabilité de l'entreprise s'en trouve ainsi améliorée du fait du nombre réduit de retour client et d'une plus grande satisfaction de la clientèle. L'entreprise évite, en effet, de payer le prix de la COPQ (Cost Of Poor Quality) ou prix de la mauvaise qualité [35]

II.5.4 Diagrammes de Pareto

Le diagramme de Pareto est un outil visuel utilisé dans de nombreux domaines pour classer les causes d'un problème ou d'une défaillance selon leur fréquence d'apparition. Cet outil repose sur la loi empirique des 80/20 : 80% des effets constatés sont la conséquence de 20% des causes et par analogie, agir sur 20% des causes permet de traiter 80% des effets. La règle des 80/20 n'est évidemment pas immuable et peut varier en 75/25, 70/30, etc.

Pour construire un diagramme de Pareto, il faut :

- Recueillir les données ;
- Classer les causes par ordre décroissant d'apparition ;
- Calculer la fréquence de chaque cause (en pourcentage)
- Calculer les fréquences cumulées ;

Construire le graphique, avec, sur l'axe des abscisses les différentes causes de la plus fréquente à la moins fréquente, et sur l'axe des ordonnées les fréquences individuelles et cumulées. Les fréquences individuelles seront représentées sous forme d'histogramme, et la fréquence cumulée sous la forme d'une courbe, comme indiqué sur la Figure. [36]

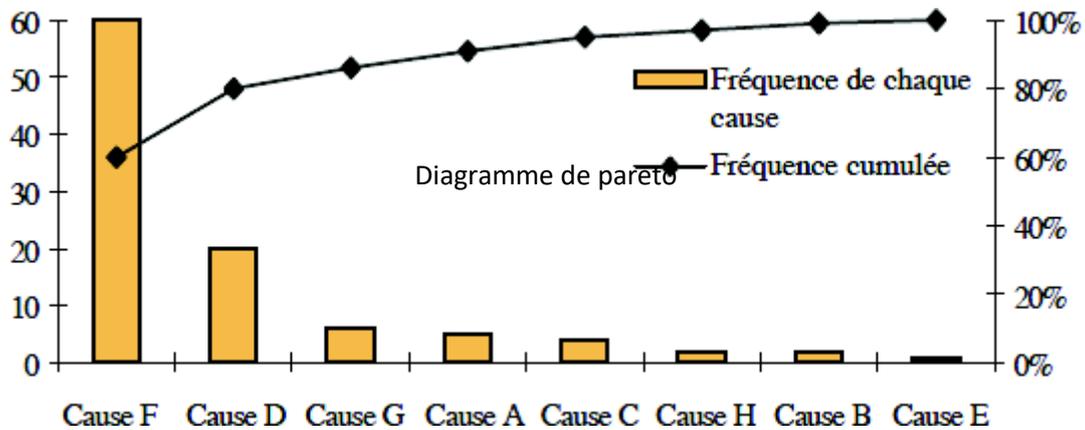


Figure 15: diagramme de pareto

Le diagramme de Pareto permet, d'un coup d'œil, de se concentrer sur les causes principales et de gagner du temps dans la résolution des problèmes.

II.6 Les Outils de la gestion des risques

Dans le domaine industriel, plusieurs outils sont utilisés pour analyser et gérer les risques, notamment :

Les méthodes déductives

Ces approches partent de l'événement indésirable ou de la défaillance, puis descendent vers les causes possibles. Un exemple est l'Arbre des Défaillances (AdD).

Les méthodes inductives

Ces méthodes adoptent une approche ascendante en identifiant toutes les combinaisons d'événements élémentaires pouvant conduire à un événement indésirable. Les principales méthodes inductives incluent :

- L'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité)
- L'HACCP (Analyse des Risques et Maîtrise des Points Critiques)
- L'HAZOP (Analyse des Risques et des Opérations)
- L'APR (Analyse Préliminaire de Risques)

III. CHAPITRE III : AMDEC ANALYSE DE MODE DE DEFAILLIANCE SELON LEUR EFFETS ET DE LEUR CRITICITE

III.1 L'AMDEC (analyse de mode de défaillance et leurs criticité) :

III.1.1 Définition de l'AMDEC

L'AMDEC, ou Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité est aujourd'hui l'outil de référence en matière de gestion des risques dans de nombreux domaines. Dans l'industrie pharmaceutique, cet outil est souvent utilisé pour évaluer les risques liés à une défaillance d'un processus de fabrication mais il peut également être appliqué à d'autres situations et d'autres étapes de cycle de vie d'un médicament.

L'AFNOR association française de normalisation définit l'AMDEC comme étant « une méthode inductive qui permet de réaliser une analyse quantitative et qualitative de la fiabilité ou de la sécurité d'un système .la méthode consiste à examiner méthodiquement les défaillances potentielles des systèmes (analyse de modes de défaillances) leurs causes et leurs conséquences sur le fonctionnement de l'ensemble (les effets).

Après une hiérarchisation des défaillances potentielles basée sur l'estimation du niveau de risque de défaillances, qui n'est autre que la criticité. Des actions prioritaires sont déclenchées et suivies ». [37]

Selon la norme NF EN IEC 60812, l'AMDE “vise à établir dans quelle mesure des entités ou des processus sont susceptibles de ne plus s'acquitter de leur fonction, de manière à pouvoir identifier tout traitement exigé. Une AMDE offre une méthode systématique d'identification des modes de défaillance et de leurs effets sur l'entité ou le processus, tant au niveau local que global. Elle peut également inclure l'identification des causes des modes de défaillance.

Les modes de défaillance peuvent être hiérarchisés pour aider au choix du traitement à appliquer. Lorsque le classement de la criticité concerne au moins la sévérité des conséquences, et souvent d'autres mesures d'importance, l'analyse est appelée analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC).”

L'AMDEC adopte une approche inductive pour évaluer les risques, débutant par l'identification des défaillances avant d'examiner les causes profondes et les répercussions sur le système. Son ambition d'exhaustivité se reflète dans sa méthodologie systématique, qui vise à répertorier toutes les éventuelles défaillances.

Une défaillance se caractérise par l'incapacité d'un composant du système à accomplir ou à maintenir ses fonctions attendues, avec la possibilité pour chaque composant de présenter une ou plusieurs défaillances. Le mode de défaillance détaille la manière dont une défaillance se manifeste.

Le système représente une synergie d'éléments interagissant pour atteindre des objectifs spécifiques, pouvant revêtir diverses formes telles qu'un objet, un processus ou un service. Nous noterons que l'approche de l'AMDEC varie selon le système analysé. Il est crucial que le système et ses fonctions soient clairement définis avant d'entamer l'analyse, l'AMDEC n'étant pas adaptée au développement du système lui-même.

III.1.2 Types d'AMDEC

La méthode AMDEC est un outil d'analyse de risque adapté à un grand nombre de situations, mais qui nécessite d'être ajusté au système que l'on souhaite étudier. Ainsi, dans l'industrie, différents types d'AMDEC sont définis :

L'AMDEC-Organisation :

S'applique aux différents niveaux du processus d'affaires du premier niveau qui englobe le système de gestion, le système d'information, le système production, le système personnel, le système marketing et le système finance, jusqu'au dernier niveau comme l'organisation de la dernière tâche de travail.

L'AMDEC-Produit :

Est utilisée pour étudier en détail la phase de conception du produit ou d'un projet .si le produit comprend plusieurs composants, on applique l'AMDEC-Composants.²⁶

L'AMDEC-Processus :

S'applique à des processus de fabrication. Elle est utilisée pour analyser et évaluer la criticité de toute la défaillance potentielle d'un produit engendrée par son processus, elle peut être aussi utilisée pour les postes de travail. Ainsi, est l'approche que j'ai optée dans le cadre pratique de mon étude et qui sera bien détaillée dans le troisième chapitre de la partie pratique.

L'AMDEC-Moyen ou machine :

S'applique à des machines, des outils, des équipements et appareils de mesure, des logiciels et des systèmes de transport interne.

L'AMDEC-Service :

S'applique pour vérifier que la valeur ajoutée réalisée dans le service, correspond aux attentes des clients et que le processus de réalisation de service n'engendre pas de défaillance.

L'AMDEC-Sécurité :

s'applique pour assurer la sécurité des opérateurs dans les procédés là, où existent des risques. [38].

III.1.3 Principe de l'analyse AMDEC

Avant de se lancer dans la réalisation proprement dite des AMDEC-Processus. Il faut connaître précisément le système et son environnement .ces informations sont généralement les résultats de l'analyse fonctionnelle, de l'analyse des risques et éventuellement aux cumuls d'expériences.

Il faut également déterminer comment et à quelle finalité l'AMDEC-Processus sera exploitée et définir les moyens nécessaires de l'organisation et les responsabilités associées.

Dans un second temps, il faut évaluer les effets des modes de défaillance. Les effets de mode de défaillance d'une entité donnée sont étudiés d'abord sur les composants directement interfacés avec celui-ci (effet local) et de proche en proche (effets de zone) puis le système et son environnement (effet global)

Il est important de noter que lorsqu'une entité donnée est considérée selon un mode de défaillance donné ; Toutes les autres entités sont supposées en état de fonctionnement nominal. Dans un troisième temps. Il convient de classer les effets des modes de défaillance par niveau de criticité , par rapport à certains critères de sûreté de fonctionnement préalablement définis au niveau du système en fonction des objectifs fixés (fiabilité et sécurité...)

Les modes de défaillance d'un composant sont regroupés par niveau de criticité de leurs effets et sont par conséquent hiérarchisés

Cette typologie permet d'identifier les composants les plus critiques et de proposer alors les actions préventives et correctives nécessaire pour y remédier. Cette activité d'interprétation des résultats et de mise en place de recommandations constitue la dernière étape de l'AMDEC. [38]

III.1.4 Exemple tableaux AMDEC

Tableau 1: exemple de tableaux d'analyse de mode de défaillance selon leur effet et leur criticité

Fonction du produit	Mode de défaillance	Effet de la défaillance	Causes possibles de la défaillance	Evaluation				Actions préventives		Résultats				
				Détection	Occurrence	Gravité	Criticité	Recommandées	Mises en places	Détection	Occurrence	Gravité	Nouvelle criticité	

III.1.5 Aspect de AMDEC

Ce processus d'analyse peut assurer deux aspects d'analyse en même temps : (26) Une analyse qualitative : en recensant les défaillances potentielles et en identifiant leurs causes et conséquences. Une analyse quantitative : en mesurant les défaillances par la détermination de la sévérité, la fréquence et la détectabilité qui les classent par ordre décroissant.

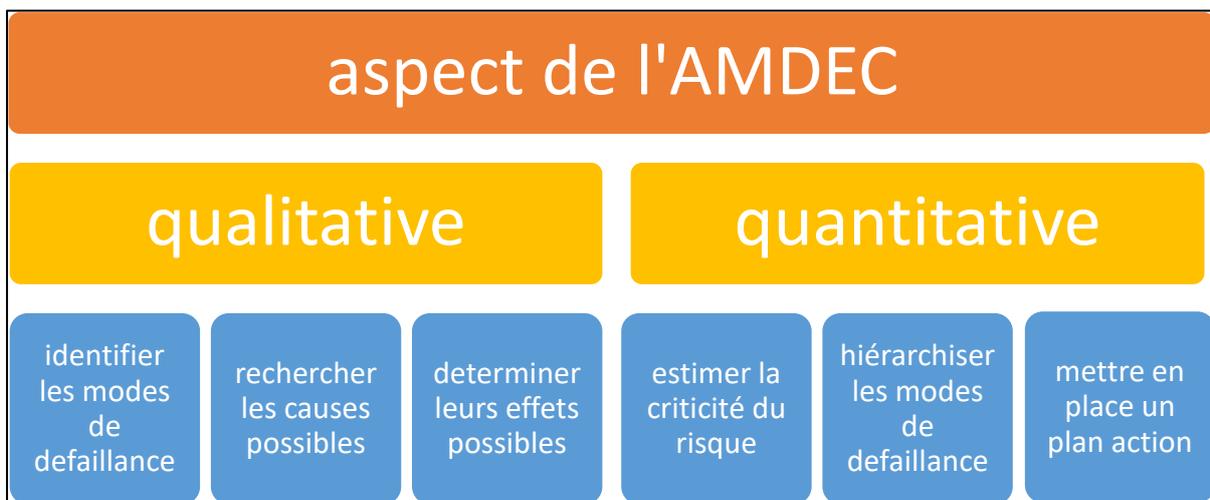


Figure 16: aspect de la méthode d'analyse de risque AMDEC

III.1.5.1 Aspect qualitatif

Consiste à recenser les défaillances potentielles des fonctions du système étudié, de rechercher et d'identifier les causes des défaillances et d'en connaître les effets qui peuvent affecter les clients, les utilisateurs et l'environnement interne et externe. [39]

III.1.5.1.1 Mode de défaillance

Est la façon dont un produit, un composant, un ensemble, un processus, ou une organisation manifeste une défaillance ou s'écarte des spécifications. En voici quelques exemples pour illustrer cette définition

- Déformation ;
- Perte de performance en matière de qualité ;
- Dépassement des limites supérieures tolérées.

III.1.5.1.2 Les effets d'une défaillance

Sont les effets locaux sur les éléments étudiés du système et les effets de la défaillance sur l'utilisation finale du produit ou du service.

III.1.5.1.3 Causes de défaillance

Est évidemment ce qui conduit à une défaillance. On définit alors et on décrit les causes de chaque mode de défaillance considérée comme possible pour pouvoir en estimer la probabilité, en déceler les effets secondaires et prévoir des actions correctives pour les corriger.

III.1.5.2 Aspect quantitative

Consiste à estimer le risque associé à la défaillance potentielle. Le but de cette estimation est l'identification et la hiérarchisation des défaillances potentielles. Celles-ci sont alors mises en Évidence en appliquant certains critères dont, entre autre, l'impact sur le client. La hiérarchisation des modes de défaillance par ordre décroissant, facilite la recherche et la prise d'actions prioritaires qui doivent diminuer l'impact sur les clients ou qui élimineraient complètement les causes des défauts potentiels. [39]

III.1.5.2.1 Estimation de la criticité du risque ou du score RPN

Afin d'identifier le score de gravité ou RPM du risque identifier il faudra analyser et étudier le risque, le classer selon sa sévérité, probabilité et détectabilité, La cotation de ces trois paramètres permet d'établir la criticité de chaque défaillance, en utilisant le tableau suivant :

Tableau 2: table de cotation pour l'analyse de risque interne a MERINAL

Coefficient	Sévérité	probabilité	déTECTABILITÉ
1	Très faible : QP : aucun impact sur la qualité du produit ni sur la santé du patient Ps : aucun impact indésirable sur le système	Rare Au plus une fois par an	Très élevée : Défaut visible, certitude absolue que la défaillance va être détectée (contrôle 100 % automatisé valide)
2	Faible : QP : défaut mineur détectable par le patient sans impact sur la qualité du produit Ps : Impact mineur sur le processus sans impact sur la réglementation ni le produit	Improbable Quelque fois par an (entre 2 et 10)	Élevée Défaillance détectable, prévisible, la cause est connue (contrôle 100% manuel)
3	Élevée : QP : aucun néfaste sur le patient mais impact sur la qualité du produit PS : impact majeur sur le processus sans impact sur la réglementation ni le produit	Possible Une fois par mois	Modérée Défaillance détectable mais pas prévisible (contrôle statistique)
4	Grave : QP : effet néfastes sur le patient mais temporaire, réversible et impacte majeure sur la qualité du produit Ps : impact majeur sur le processus pouvant impacter directement la qualité du produit	Probable (Fréquent) : Une fois par semaine	Faible Défaillance difficilement détectable et non prévisible, point non contrôlé détecté par hasard
5	Vitale : QP : Haut risque pour le patient pouvant entraîner la mort ou une non-conformité aux spécifications qualité, réglementaire Ps : impacte critique sur le processus (non-respect des BPF, réglementationetc)	Presque certain : Une fois par jour va arriver dans les conditions	Très faible Défaut invisible, défaillance non détectable aucun moyen de détection le point est incontrôlable

III.1.5.2.2 Hiérarchiser les modes de défaillance

Une matrice de risque est définie en fonction des valeurs de RPN par rapport aux valeurs seuils fixées ; ce qui permet de hiérarchiser les risques et de recenser ceux ayant des niveaux de criticité supérieurs aux limites fixées

Tableau 3: matrice d'hierarchisation du risque interne a MERINAL

		Probabilité				
		1	2		4	5
Sévérité * détectabilité	25	25	50	75	100	125
	20	20	40	60	80	100
	16	16	32	48	64	80
	15	15	30	45	60	75
	12	12	24	36	48	60
	10	10	20	30	40	50
	9	9	18	27	36	45
	8	8	16	24	32	40
	6	6	12	18	24	30
	5	5	10	15	20	25
	4	4	8	12	16	20
	3	3	6	9	12	15
	2	2	4	6	8	10
1	1	2	3	4	5	

III.1.5.2.3 Mettre en place un plan action

Les défaillances ayant un RPM supérieur au seuil prédéfini devront être ramenées à un niveau inférieur, en mettant en place des actions préventives ou correctives visant un ou plusieurs paramètres parmi les trois pris en compte.

Pour finir, il convient d'effectuer un bilan et mettre en place les actions définies. Comme toujours, une revue sera menée pour vérifier l'efficacité des actions mises en place.

III.1.6 Méthodologie AMDEC

Lorsque la méthode AMDEC est utilisée, une équipe subdivise du matériel, un système, un processus ou un mode opératoire en plusieurs éléments. Pour chaque élément, les possibilités de défaillance, ainsi que les causes et les effets des éventuelles défaillances, sont pris en compte. L'AMDE peut être suivie d'une analyse de criticité qui définit l'importance de chaque

Mode de défaillance (AMDEC). Pour chaque élément, les informations suivantes sont enregistrées :

- Sa fonction ;
- la défaillance pouvant survenir (mode de défaillance);
- Les mécanismes susceptibles d'entraîner ces modes de défaillance ;
- La nature des conséquences d'une éventuelle défaillance ;
- La nature anodine ou dangereuse de la défaillance ;
- Le moment où la défaillance peut être détectée et la manière dont elle est détectée;
- Les dispositions intrinsèques prévues pour compenser la défaillance. [x4]

Hiérarchisation du risque :

Pour l'analyse AMDEC, l'équipe chargée de l'étude classe chacun des modes de défaillance identifiés en fonction de sa criticité. Plusieurs méthodes de criticité différentes peuvent être utilisées. La matrice conséquence/vraisemblance qualitative, semi-quantitative ou quantitative ou l'utilisation d'un degré de priorité du risque (RPN) sont les méthodes les plus fréquemment utilisées. Une mesure quantitative de la criticité peut également être dérivée des taux de défaillance réels et d'une mesure quantitative des conséquences lorsque ceux-ci sont connus

Stratégie de management et plan d'actions en cohérence avec la vulnérabilité du processus à analyser :

À l'issue de l'analyse des risques, l'établissement d'un registre des risques permet de classer et de prioriser les risques en fonction de leur sévérité, de leur probabilité d'occurrence, et des plans d'actions à mettre en place. Un responsable désigné par le risk manager assure le traitement et le suivi pour chaque risque en apportant des réponses appropriées. [40]

CHAPITRE IV : Partie pratique

IV.1 Contexte générale

La gestion des risques constitue un élément essentiel de la politique adoptée par le laboratoire pharmaceutique MERINAL pour garantir et contrôler la qualité tout au long du processus, depuis l'analyse initiale jusqu'à l'évaluation, la communication, le contrôle et la révision des risques. Ce laboratoire s'engage à mettre en œuvre des systèmes de gestion des risques solides, permettant d'identifier les risques quotidiens et d'anticiper leurs impacts afin d'assurer la qualité attendue des médicaments produits et de respecter les normes réglementaires.

Dans ce même contexte, nous avons entrepris une étude prospective consistant en la mise en place d'une démarche d'analyse des risques, plus précisément les non conformités pouvant avoir un impact sur la qualité de produit, processus et/ou l'image de marque.

IV.2 Objectif de l'étude

En premier lieu, Notre étude se concentrera sur l'analyse des risques potentiels affectant la qualité du produit. Nous examinerons attentivement l'ensemble du processus, en mettant particulièrement l'accent sur les éléments susceptibles de compromettre la qualité des produits. Simultanément, nous appliquerons l'outil de performance industrielle AMDEC-processus sur la chaîne de production des formes sèches du site de production des laboratoires pharmaceutiques MERINAL, en le combinant avec la méthode des 5M. Ce cadre de gestion nous permettra de : Identifier les éventuelles risques qui pourraient survenir lors du processus de fabrication des formes sèches :

- Déterminer les causes sous-jacentes de ces défaillances et les effets qui en découlent qui peuvent conduire à des produits non conformes ou des pertes de cadence
- Évaluer l'importance de ces défaillances afin de les classer par ordre de priorité (SCORE NPR).
- Proposer des solutions efficaces, qu'elles soient correctives ou préventives, afin de réduire leur impact critique.
- Suivre et réévaluer les actions entreprises

IV.3 Description du système étudié

IV.3.1 Présentation de l'entreprise

Comme de nombreux laboratoires pharmaceutiques à travers le monde, le Laboratoire MERINAL a été créé en 1997, suite à l'établissement d'une pharmacie en 1969. En 2002, l'unité de production a débuté ses opérations, adoptant par la suite une stratégie de croissance axée sur les médicaments génériques et sur l'élargissement de sa gamme de produits sous la marque MERINAL.



Figure 17: FLOW CHART de l'historique de développement du laboratoire Merinal

Dans notre stage, nous avons mené une étude prospective consistant en la mise en place d'une démarche d'analyse des risques performante appliquée au site de production laboratoires MERINAL qui nous ont accueilli pour une période de trois mois (du 01/12/2023 jusqu'à 31/05/2024).

MERINAL accorde une importance primordiale à la qualité en appliquant les Bonnes Pratiques de Fabrication ainsi que la réglementation en vigueur, tout en respectant les exigences des autorisations de mise sur le marché. En effet, MERINAL s'engage à garantir que les patients ne soient exposés à aucun risque lié à des lacunes en termes de sécurité, de qualité ou d'efficacité. Cette mission requiert l'engagement total de tout le personnel de MERINAL, quel que soit son niveau de responsabilité.

IV.3.2 Constitution des groupes de travaux

Les infrastructures sont organisées en conformité avec les réglementations en vigueur et se divisent en plusieurs catégories :

Structures de production et techniques : comprenant les ateliers de fabrication des formes sèches, le laboratoire de contrôle qualité IPC, ainsi que les services techniques et de maintenance.

Les espaces de stockage et entrepôts (SUPPLY CHAIN) : offrant des conditions de stockage conformes aux bonnes pratiques pour les produits pharmaceutiques.

Les bureaux administratifs : comprenant la direction générale et les services administratifs. Cette entreprise pharmaceutique s'est dotée d'un système **assurance qualité** fiable, performant, répondant aux normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF).

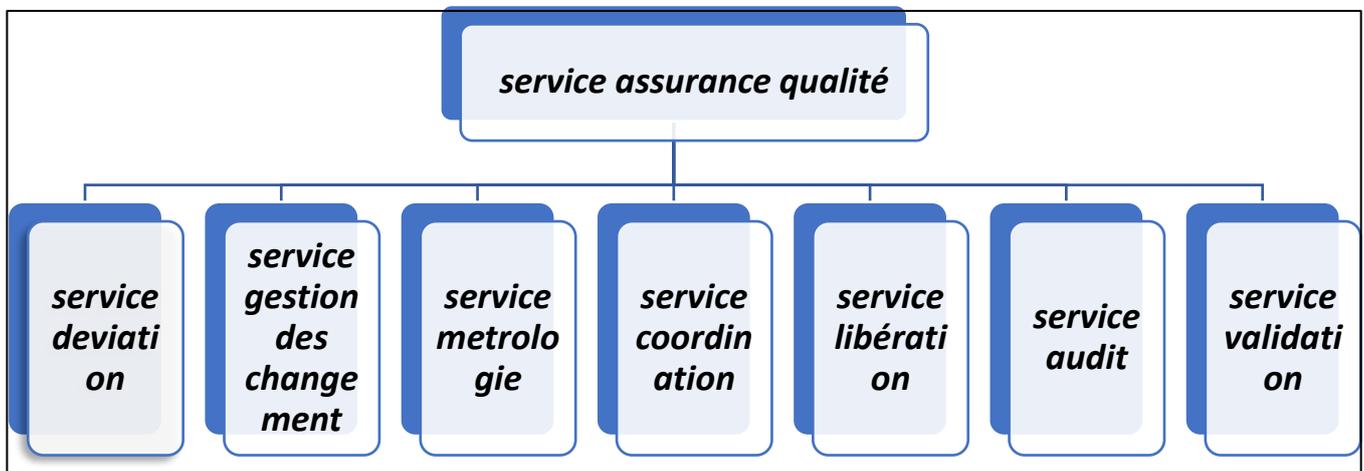


Figure 18: Organigramme de l'équipe d'assurance qualité MERINAL

Le laboratoire de contrôle qualité établi par cette entreprise pharmaceutique assure la gestion des analyses de conformité physico-chimiques et microbiologiques, tant pour les produits finis fabriqués sur site que pour les intrants tels que les MP AC PREMIX. Doté d'équipements de pointe et d'une équipe hautement qualifiée, ce laboratoire avec le personnel formé est capable de superviser le processus de contrôle qualité à toutes les étapes de la production

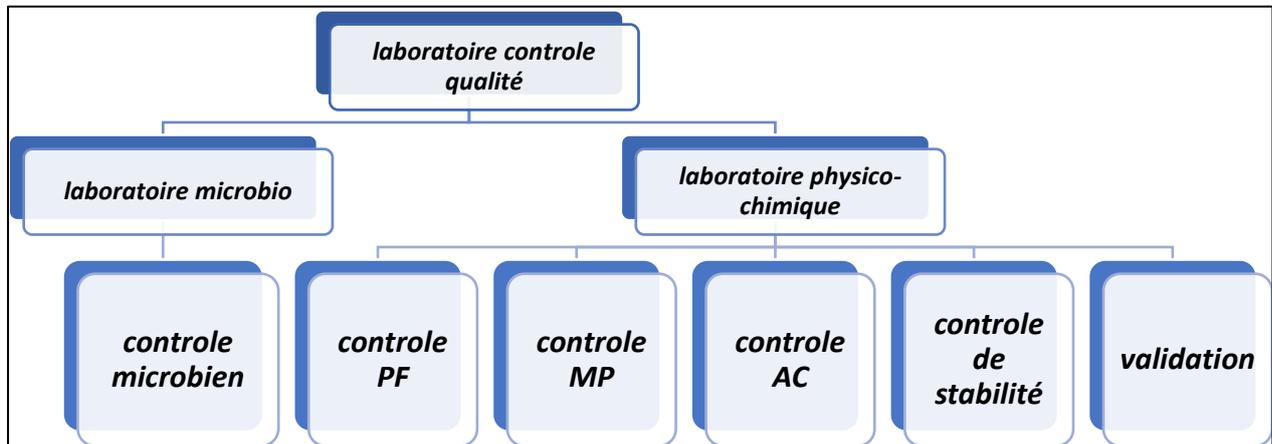


Figure 19: Organigramme de l'équipe du labo MERINAL

IV.3.3 Travaux préparatoire

IV.3.3.1 Récolte d'informations

Avant d'entamer l'analyse approfondie, une phase préliminaire de collecte d'informations a été entreprise. Cette étape visait à recueillir une quantité maximale de données sur le système, notamment les processus de fabrication, les contrôles de qualification périodiques et les données historiques pertinentes. De plus, cette phase impliquait une révision des procédures et instructions existantes pour assurer leur adéquation avec les objectifs de l'étude.

IV.3.3.2 Organisation des données récolté

Une fois les informations rassemblées, une organisation structurée des données a été établie pour faciliter leur analyse ultérieure. Cette étape était cruciale pour garantir la cohérence et la clarté des informations recueillies, permettant ainsi une interprétation plus efficace des résultats.

IV.3.3.3 Planification & séance de travail

En parallèle, une planification minutieuse des réunions a été réalisée. Ces réunions constituaient une partie essentielle de la méthodologie utilisée, offrant un espace pour la collaboration et la discussion entre les membres de l'équipe. Elles étaient conçues pour

Favoriser un échange d'idées et de perspectives, permettant ainsi une approche collaborative de la gestion des risques.

IV.4 Structure organisationnelle du site de production

IV.4.1 Description de la Ligne de Fabrication

IV.4.1.1 Local de fabrication

La configuration des salles propres de la ligne de fabrication des formes sèches, représenté dans la figure en dessous, est soigneusement planifiée pour répondre aux exigences de la classe D.

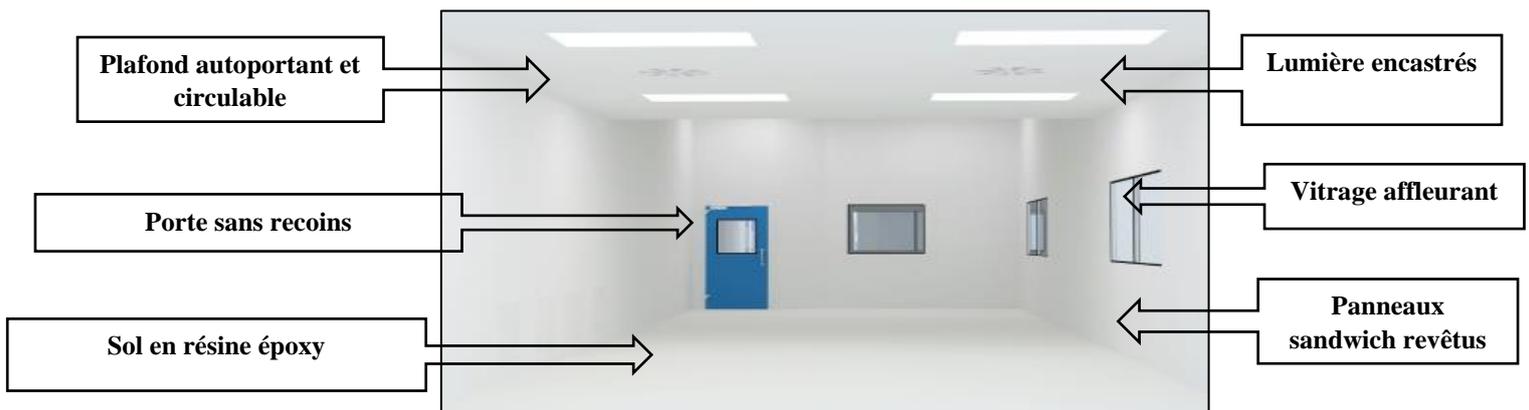


Figure 20 : salle blanche de classe D modélisé dans un logiciel 3d

Le plafond autoportant permet une circulation efficace de l'air, tandis que les panneaux sandwich revêtus d'une résine offrent une surface lisse et facile à nettoyer. Les angles arrondis réduisent les zones de rétention, facilitant ainsi le nettoyage et minimisant les risques de contamination.

Le sol en résine époxy est choisi pour sa robustesse, sa résistance aux produits chimiques et sa facilité d'entretien. Sa texture non dérapant assure la sécurité des opérateurs tout en offrant une surface uniforme pour le déplacement des équipements et du personnel.

Les parois et le plafond sont revêtus de panneaux sandwich, également recouverts d'une résine, assurant ainsi une surface lisse et imperméable. Cette conception garantit l'étanchéité de la salle propre et minimise les risques de fuite ou de contamination extérieure.

L'enceinte de la salle propre est construite avec des matériaux spécifiques pour garantir un environnement contrôlé. Le sol en résine époxy et les panneaux sandwich revêtus d'une résine

Contribuent à maintenir un environnement conforme aux normes de qualité pharmaceutique.

IV.4.1.2 Équipement et organisation

La ligne de fabrication de notre site de production de forme sèche est conçue pour garantir l'efficacité, la sécurité et la conformité aux normes réglementaires strictes de l'industrie pharmaceutique. Elle est dotée d'installations et d'équipements avancés qui assurent une production de haute qualité tout en minimisant les risques de contamination et en optimisant les processus.

IV.4.1.2.1 Local de pesée

Deux cabines de pesée : Équipées de balances de haute précision, ces cabines permettent de mesurer avec exactitude les ingrédients actifs (API) et les excipients nécessaires pour chaque lot de production. Elles sont conçues pour éviter les erreurs de pesée et réduire les risques de contamination croisée grâce à des systèmes de confinement et de ventilation contrôlés.

Une centrale de pesée :

Située au cœur du processus de production, cette centrale centralise les opérations de pesée pour assurer une précision maximale et une gestion efficace des matières premières. Elle est équipée de systèmes informatisés de gestion des données de pesée, intégrés au système de gestion de la production pour une traçabilité complète.

Un tamiseur vibrant et un tamiseur rotatif :

Ces équipements sont essentiels pour éliminer les particules indésirables et uniformiser la taille des particules avant le mélange. Le tamiseur vibrant utilise des vibrations mécaniques pour filtrer les poudres, tandis que le tamiseur rotatif utilise un mouvement de rotation pour séparer les particules fines des grosses.

Tableau 4 : description du procédés (pesée & tamisage)

PCP	Sous étape process	Contrôle effectué
<p>Nettoyage des Binns</p> <p>Nettoyage des balances</p> <p>Nettoyage des pelles</p> <p>Nettoyage de la cabine de pesée</p> <p>Nettoyage du local de pesée</p>	<p>Vide de ligne</p> <p>Nettoyage</p> <p>↓</p>	<p>Double vérification par les superviseur AQ de l'opération de nettoyage</p>
<p>Quantité de la matière première</p>	<p>Réception des matières premières</p> <p>↓</p>	<p>Renseignement qualitative et qualitative sur les matières réceptionnes</p>
<p>Ordre de pesée</p>	<p>Pesée proprement dite</p> <p>↓</p>	<p>-Double vérification de l'opération de pesée</p> <p>-Fonctionnement du flux d'air laminaire</p>
<p>Ouverture des mailles du tamis (diamètre du tamis)</p>	<p>Tamisage</p> <p>↓</p>	
	<p>Récolte et Évacuation du bin</p>	<p>Contre pesée du bin (Poids du bin après pesée)</p>

IV.4.1.2.2 Local de mélange

Trois mélangeurs à chute libre : Ces mélangeurs sont conçus pour assurer un mélange homogène des ingrédients grâce à un mouvement de rotation et de chute libre. Ils sont dotés de capteurs pour surveiller le processus en temps réel, garantissant une répartition uniforme des composants actifs et excipients.

Tableau 5: description du procédés (mélange)

PCP	Sous étape process	Contrôle IPC
Nettoyage du local de mélange Nettoyage du mélangeur	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> Vide de ligne Nettoyage </div>	Double vérification par les superviseur AQ de l'opération de nettoyage
Taux de remplissage	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> Réception du bin </div>	Renseignement qualitative et qualitative sur les matières réceptionnes (Nom du produit, dosage, N° du lot)
/	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> Positionnement du bin </div>	Double vérification du bon positionnement du bin Présence de capteur de positionnement du bin
/	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> Réglage machine </div>	Double vérification lors du choix de la recette
Temps de mélange Vitesse du mélange	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 10px; text-align: center;"> Opération de mélange </div>	/

IV.4.1.2.3 Local granulation

Équipements de Granulation GLATT :

Cette salle est équipée d'un mélangeur à pales, d'un sécheur à lit d'air fluidisé et d'un calibreur. Le mélangeur à pales assure une granulation efficace, le sécheur à lit d'air fluidisé permet un séchage rapide et uniforme des granulés, et le calibreur garantit une taille uniforme des granulés pour une compression optimale.

Tableau 6: description du procédés (granulation)

PCP	Sous étape process	Contrôle IPC
Nettoyage automatique du mélangeur, sécheur et calibreur (NEP) Nettoyage des accessoires démontable (tamis , tuyauterie de transfert , cuve mobile)	Vide de ligne Nettoyage	Double vérification par les superviseur AQ de l'opération de nettoyage
Quantité de la solution a pulvérisée	Préparation de la solution de Mouillage	Aucun contrôle
	Réception du bin	Renseignement qualitative et qualitative sur le bin réceptionné (Nom du produit, dosage, N° du lot)
Vitesse de transfert	Aspiration du mélange vers la TDG	Aucun contrôle
	Réglage machine	Double vérification lors du choix de la recette
Vitesse d'agitation Débit de pulvérisation Temps de mouillage Emetteur Solution sous agitation	Agitation et mouillage	Contrôle des PCP dans le pupitre
Diamètre tamis (calibre sec) Vitesse du rotor	Calibrage humide	
Température entrée et sortie d'air Débit d'entrée et sortie d'air	Séchage	Humidité résiduelle du grain
Diamètre tamis (calibrage humide) Vitesse de calibration	Calibrage sèche	Contrôle des PCP dans le pupitre
	Récolte des granulés	Réconciliation et calcule du rendement

IV.4.1.2.4 Local compression

Quatre salles de compression : Chaque salle est équipée de comprimeuses avancées doté d'un dépoussiéreuse et d'un détecteur de métaux.

Comprimeuses FET 55 et Sejong : Ces machines offrent des technologies de compression de pointe, permettant la production de comprimés monocouche et bicouche avec une grande précision. Elles sont équipées de systèmes de contrôle en temps réel (PAT) pour surveiller et ajuster les paramètres de compression afin d'assurer la qualité constante des comprimés

Tableau 7: description du procédés (compression)

PCP	Sous étape process	Contrôle IPC
Nettoyage de la machine (poinçon , tourelle, filomatic ...ect) Nettoyage du détecteur de métaux Nettoyage de la dépoussiéreuse	Vide de ligne Nettoyage	Double vérification par les superviseur AQ de l'opération de nettoyage
Cam de remplissage Cam de dosage Cam d'éjection	Mise en format	Double vérification de l'étape mise en format par le chef d'équipe
	Réception du bin	Renseignement qualitative et qualitative sur le bin réceptionné (Nom du produit, dosage, N° du lot)
	Alimentation du bin	Contrôle du bon positionnement du bin par l'opérateur
Volume de remplissage Vitesse des hélices du fil-o-matic (0.5 vitesse de la tourelle)	Réglage machine	Double vérification lors du choix de la recette
Force de pré-compression	Pré compression	Contrôle de la variation des PCP sur le pupitre de la machine
Force de compression Hauteur de tranche Vitesse de la tourelle	Compression	Durété Épaisseur Poids moyen Masse individuelle Friabilité Aspect des comprimés
Force de vibration	Dépoussiérage	Aucun contrôle
	Détecteurs du métaux	Calibrage du détecteurs de métaux
	Récolte des comprimés vrac	Réconciliation et calcul de rendement

IV.4.1.2.5 Local pelliculage

Deux turbines de pelliculage :

Ces équipements sont utilisés pour appliquer des enrobages sur les comprimés. Les turbines de pelliculage assurent une couverture uniforme et contrôlée, améliorant la stabilité, l'apparence, et la biodisponibilité des comprimés.

Tableau 8: description du procédés (pelliculage)

PCP	Sous étape process	Contrôle IPC
Nettoyage automatique de la machine de pelliculage Nettoyage des accessoires démontable (trémie de déchargement , type de pale ...ect)	Vide de ligne Nettoyage	Double vérification par les superviseur AQ de l'opération de nettoyage
Quantité de la solution de pelliculage	Préparation de la solution de pelliculage	Aucun contrôle
	Réception des futs (comprimé a blanc)	Renseignement qualitative et qualitative sur les futs réceptionné (Nom du produit, dosage, N° du lot)
Distance entre le lit de comprimé et les buse Distance entre les pistoles Angle de pulvérisation Diamètre de l'orifice du pistolet Réduction sabot Type de pale	Préparation de la turbine	Double vérification de l'étape mise en format par le chef d'équipe et l'aide operateur
	Chargement manuel	Aucun contrôle
	Réglage machine	Double vérification lors du choix de la recette
Vitesse de rotation de la turbine Température de l'air comprime Débit d'entrée d'air	Agitation et préchauffage	Contrôle de la température d'entrée d'air sur le pupitre
Débit de pulvérisation Pression d'atomisation Dépression du tombeur	Les cycles de pulvérisation	Aspect des comprimés pelliculés Poids moyen des comprimés Poids individuelle
Température de l'air comprime	Séchage	Contrôle des PCP dans le pupitre
	Refroidissement	
	Déchargement des comprimés pelliculé	Réconciliation et calcul de rendement

IV.4.1.2.6 Local mise en gélule

Deux géluleuses :

Ces machines sont conçues pour remplir des gélules avec des poudres ou des granulés. Elles offrent une alternative aux comprimés, permettant la production de formes posologiques adaptées aux besoins des patients.

Tableau 9: description du procédés (mise en gélule)

PCP	Sous étape process	Contrôle IPC
Nettoyage de la machine (segment , tourelle, disque doseur ...etc.)	Vide de ligne Nettoyage	Double vérification par les superviseur AQ de l'opération de nettoyage
Position du disque doseur Position du segment	Mise en format	Double vérification de l'étape mise en format par le chef d'équipe
/	Réception des gélules vides	Couleur de la gélule Contrôle de l'aspect
	Réception du bin	Renseignement qualitative et qualitative sur le bin réceptionné (Nom du produit, dosage, N° du lot)
	Alimentation du bin	Contrôle du bon positionnement du bin par l'opérateur
	Réglage machine	Double vérification lors du choix de la recette
Pression d'air d'aspiration	Aspiration des gélule vides	Aucun contrôle
Volume de remplissage Vitesse de la géluleuse	Mise en gélule Alignement des gélules vides Séparation de la gélule Remplissage gélule Fermeture de la gélule Ejection	Longueur de la gélule Ouverture / fermeture de la gélule Masse moyen des gélules Poids unitaire de la gélule Uniformité de masse
/	Récolte des gélule vrac	Réconciliation et calcule du rendement

IV.4.1.2.7 Locaux de conditionnement

Description de la Salle de Conditionnement

La salle de conditionnement des poudres est une zone clé du site de production, divisée en deux compartiments distincts pour minimiser la contamination croisée :

Conditionnement Primaire

Premier compartiment :

Ce compartiment est dédié au remplissage des sachets et la mise en blister. C'est une étape critique où le médicament est en contact direct avec l'environnement. Pour minimiser les risques de contamination, cette zone est équipée de systèmes de filtration d'air HEPA, de barrières physiques et de contrôles stricts de l'environnement.

Conditionnement Secondaire et Tertiaire

Deuxième compartiment :

Utilisé pour le conditionnement secondaire (mise en étui) et tertiaire (mise en caisse). Ce compartiment est séparé du premier par une vitre isolante pour assurer une isolation maximale et éviter toute contamination croisée. Cette séparation permet également une gestion efficace des flux de production.

Cette organisation spatiale permet de limiter la contamination croisée et d'assurer une manipulation sécurisée des produits. De plus, le conditionnement est réalisé selon une méthode Temporelle, où chaque produit est conditionné séparément. Avant de passer au conditionnement d'un autre produit, un vide de ligne est effectué. Cela inclut une décontamination complète des locaux et du matériel utilisé, ainsi que l'insertion du format du nouveau produit. Ce protocole rigoureux garantit que chaque produit est conditionné dans un environnement propre et sécurisé, réduisant ainsi le risque de contamination.

IV.4.2 Utilités

Les utilités fournies dans les salles assurent principalement Le fonctionnement des équipements :

Énergie Électrique

L'énergie électrique est cruciale pour le fonctionnement des équipements de production. La salle est alimentée en électricité triphasée alternative, nécessaire pour faire fonctionner des machines sophistiquées telles que les comprimeuses, les mélangeurs, les tamiseurs et les autres équipements de production.

Énergie Pneumatique

L'énergie pneumatique est utilisée pour alimenter divers dispositifs pneumatiques présents dans la salle, tels que les actionneurs, les valves et les systèmes de transport des poudres.

Traitement de l'Air

Le traitement de l'air dans la salle est réalisé par trois compresseurs reliés à une unité de renouvellement d'air. Cette unité fournit de l'air selon un flux turbulent contrôlé pour assurer une distribution uniforme et le maintien des conditions environnementales optimales.

Éclairage

L'éclairage de la salle est assuré par des luminaires encastrés dans le plafond. Ces luminaires fournissent une lumière uniforme et suffisante pour permettre aux opérateurs de travailler dans des conditions optimales de visibilité.

IV.5 Méthodologie

La méthode sélectionnée pour intégrer la gestion des risques dans notre cas est l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité). Cette outil consiste à identifier les risques, estimer la probabilité d'apparition de ces risques et évaluer l'impact sur la qualité du produit. Les critères qui ont guidé ce choix sont les suivants :

1. Applicabilité aux processus opérationnels.
2. Facilité d'application et de mise en œuvre.
3. Capacité à servir de méthode globale de gestion des risques.
4. Adoption répandue dans l'industrie.

Nous avons utilisé la méthode d'analyse des risques AMDEC, en procédant comme suit :

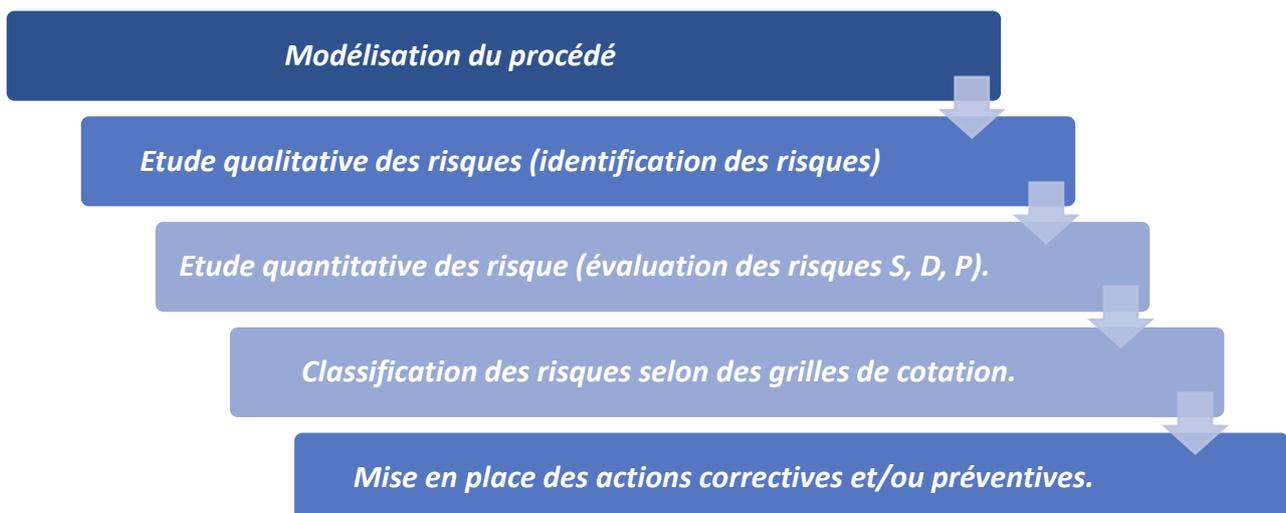


Figure 21: la méthodologie utilisé pour l'analyse de risque selon l'outil AMDEC

IV.5.1 Modélisation du procédé

Cette phase implique la décomposition de toutes les étapes du processus afin d'identifier les éventuelles défaillances associées à chacune d'elles. À cette fin, nous avons examiné les processus de fabrication des formes sèches, depuis l'arrivée des matières premières dans la salle de pesée jusqu'à la sortie d'un produit fini conditionné selon leur emballage approprié.

Le schéma ci-dessous illustre toutes les étapes de fabrication de ligne de production des formes sèches :

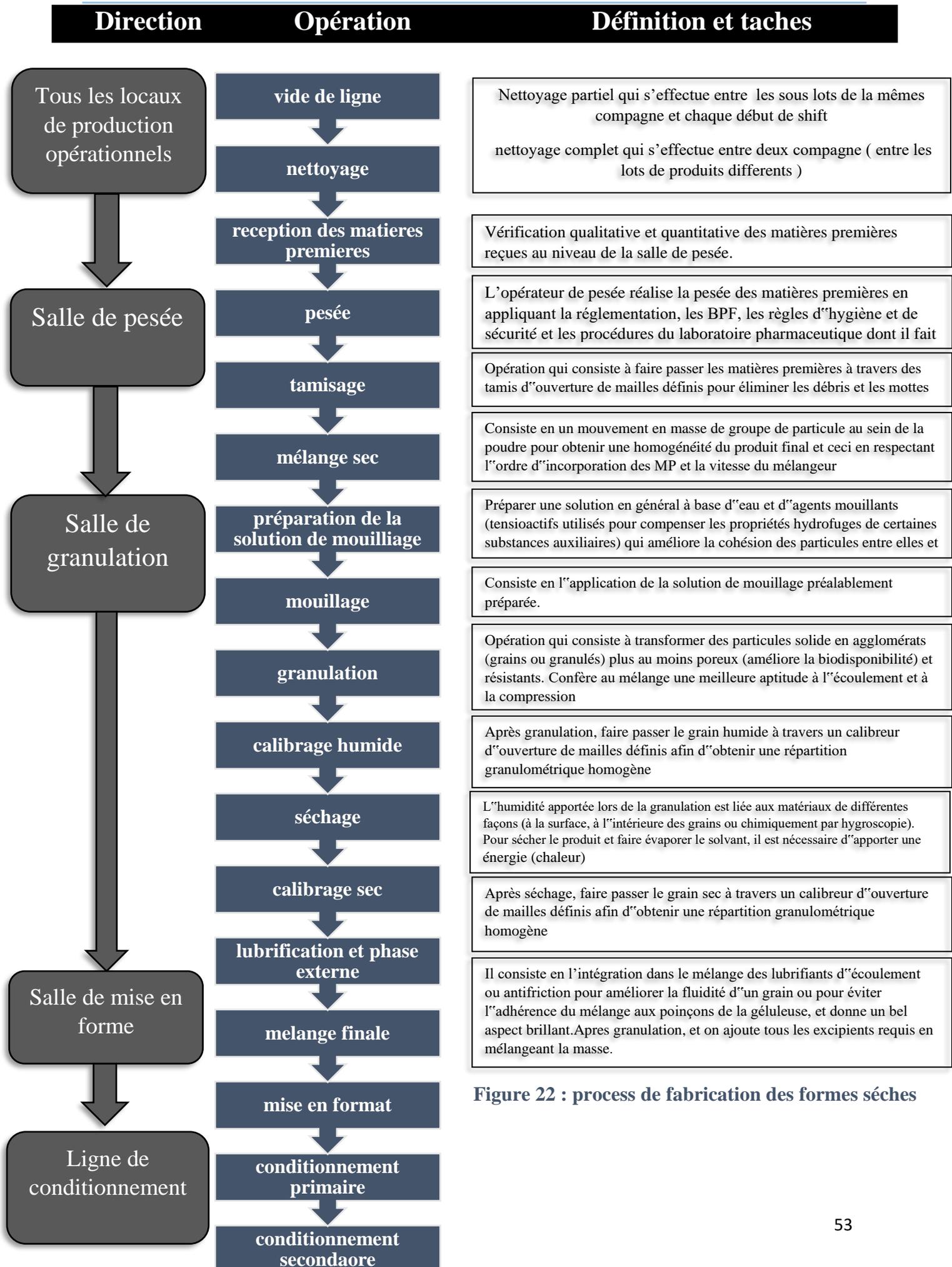


Figure 22 : process de fabrication des formes sèches

IV.5.2 Étude qualitative des risques

Après avoir schématisé l'ensemble des étapes du processus, nous avons entrepris d'identifier les risques redoutés pouvant se manifester à chaque étape. Nous avons examiné attentivement et analysé les causes associées à chaque risque, puis déduit les conséquences les plus probables qui pourraient affecter tant la qualité que la sécurité du produit. Formation du groupe de travail

IV.5.3 Étude quantitative des risque

Afin de prioriser les risques identifiés lors de l'étape précédente, nous avons attribué un numéro de priorité de risque (RPN) à chaque risque. Cet indice est le produit de la multiplication de l'estimation de trois critères :

- La probabilité d'occurrence du mode de défaillance (P).
- La capacité de détection du mode de défaillance (D).
- La gravité de ses conséquences sur le produit ou sur le patient (S).

Les échelles de cotation suivantes sont celles utilisées par l'équipe Merinal et avec lesquelles on a évalué les défaillances identifiées :

Tableau 10 : table de cotation de la sévérité utilisé

Coefficient	Sévérité (S)
1	Très faible : QP : aucun impact sur la qualité du produit ni sur la santé du patient Ps : aucun impact indésirable sur le système
2	Faible : QP : défaut mineur détectable par le patient sans impact sur la qualité du produit Ps : Impact mineur sur le process sans impact sur la réglementation ni le produit
3	Elevée :QP : aucun néfaste sur le patient mais impact sur la qualité du produit PS : impact majeur sur le process sans impact sur la réglementation ni le produit
4	Grave : QP : effet néfastes sur le patient mais temporaire , réversible et impacte majeure sur la qualité du produit Ps : impact majeur sur le process pouvant impacter directement la qualité du produit
5	Vitale : QP : Haut risque pour le patient pouvant entrainer la mort ou une non-conformité aux spécification qualité , règlementaire Ps : impacte critique sur le process (non-respect des BPF , réglementationetc)

Tableau 11: table de cotation de la probabilité utilisé

Coefficient	Probabilité (P)
1	Improbable/ rare : Au plus une fois par an.
2	Possible/ parfois : Quelques fois par an (entre 2et 10 fois)
3	Probable/ fréquent : Une fois par mois.
4	Presque certain : Une fois par semaine
5	Certain/ systématique : Une fois par jour, ça arrive dans les conditions normales de travail.

Tableau 12: table de cotation de la détectabilité utilisé

Coefficient	Détectabilité (D)
1	Très élevée : Défaut visible, certitude absolue que la défaillance va être détectée (contrôle 100% automatisé validé).
2	Elevée : Défaillance détectable, prévisible, la cause est connue (contrôle 100% manuel).
3	Modérée : Défaillance détectable mais pas prévisible, contrôle statistique.
4	Faible : Défaillance difficilement détectable et non prévisible, point non contrôlé, détecté par hasard
5	Très faible : Défaut invisible, défaillance non détectable, aucun moyen de détection, le point est incontrôlable

Par la suite, la criticité ou l'indice de priorité de risque (NPR) est calculé selon la formule [30] suivante :

$$\mathbf{NPR = (S * D) * P}$$

où S représente la sévérité, D la détectabilité, et P la probabilité.

Cette formule vise à répondre à la question suivante : Quelle est la priorité de correction des défaillances répertoriées ?

IV.5.4 Classification des risques

Une fois que la criticité de chaque défaillance est calculée, il est nécessaire de les classer selon un ordre spécifique. Notre équipe a établi une échelle de priorité en se fondant sur la classification prioritaire du risque en fonction de la sévérité et de la détectabilité, ce qui nous permet d'obtenir le tableau suivant :

Tableau 13 : classification du risque par la sévérité et la détectabilité

		Sévérité				
		1	2	3	4	5
Détectabilité	1	1	2	3	4	5
	2	2	4	6	8	10
	3	3	6	9	12	15
	4	4	8	12	13	20
	5	5	10	15	20	25

Selon cette classification on a un score de risque produit de la sévérité et de la détectabilité ($S \cdot D$) allant de 1 à 25 mais la série des scores est : (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 20, 25).

En divisant cette série de score statistiquement en quartiles, on obtient :

- Le premier quartile $Q1 = 4,25$;
- Le deuxième quartile $Q2 = 8,5$;
- Le troisième quartile $Q3 = 14,25$;
- Le quatrième quartile $Q4 = 25$.

Après délibération, l'équipe merinal a établi les catégories suivantes :

- La première catégorie, de 1 jusqu'au premier quartile [1-4], correspond à la classe de risque mineur ;
- La deuxième catégorie, couvrant la plage de valeurs du premier quartile $Q1$ au troisième quartile $Q3$ [4-14], représente la classe de risque majeur ;
- Enfin, la troisième catégorie, s'étendant du troisième quartile $Q3$ au quatrième quartile $Q4$ [14-25], constitue la classe de risque critique.

Donc il sont obtenue le tableau suivant :

Tableau 14: classification des niveaux de risques selon la sévérité et la détectabilité

		Sévérité					
		1	2	3	4	5	
Détectabilité	1	1	2	3	4	5	S*D
	2	2	4	6	8	10	
	3	3	6	9	12	15	
	4	4	8	12	16	20	
	5	5	10	15	20	25	

Nous nous sommes ensuite interrogés sur le seuil à partir duquel un risque mineur, avec une valeur ≤ 4 , devient majeur. La réponse a été la suivante :

lorsque ce risque se produit une fois par mois, ce qui correspond au coefficient 3 de probabilité alors son IPR devient égal à $(S*D)P = 43 = 12$. À partir de ce seuil, tout score NPR supérieur à 12 sera considéré comme majeur et sera classé dans la zone orange.

De manière similaire, un risque majeur, avec une valeur ≤ 14 , devient critique lorsqu'il se produit une fois par mois, ce qui correspond également au coefficient 3 de probabilité. Dans ce cas, son IPR devient égal à $(S*D)P = 143 = 42$. À partir de ce seuil, tout score NPR supérieur ou égal à 42 sera considéré comme critique et sera classé dans la zone rouge.

Tableau 15: classification du risque selon le score NPR

		Probabilité					
		1	2	3	4	5	
S*D	25	25	50	75	100	125	Score NPR = (S*D)*P
	20	20	40	60	80	100	
	16	16	32	48	64	80	
	15	15	30	45	60	75	
	12	12	24	36	48	60	
	10	10	20	30	40	50	
	9	9	18	27	36	45	
	8	8	16	24	32	40	
	6	6	12	18	24	30	
	5	5	10	15	20	25	
	4	4	8	12	16	20	
	3	3	6	9	12	15	
	2	2	4	6	8	10	
	1	1	2	3	4	5	

IV.5.5 Mise en place des actions correctives et/ou préventives

On vise dans cette étape à réduire la criticité (NPR) des causes identifiées en mettant en place des actions correctives, ceci soit pour diminuer l'occurrence (probabilité) et/ou pour augmenter la détectabilité des causes. La sévérité qui est une composante intrinsèque de la cause ne peut être envisagée pour en avoir une action corrective. Les actions correctives et préventives identifiées sont discutées par toute l'équipe et approuvées par le responsable de validation.

Tableau 16: tableau de classification des risques

C <12 Risque acceptable	12≤C<45 Risque modéré	C≥45 Risque élevée
Aucun action n'est nécessaire avec possibilités de système de monitoring pour réduction de score de la criticité et maintenir ce dernier	Définir les mesures d'atténuation et évaluer la nécessité de mettre en place CAPA	Prendre des mesures immédiates

IV.6 Constitution de l'équipe de travail

Après avoir identifié le système à étudier et avant d'entamer toute démarche de gestion des risques par la méthode AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité), il est primordial de constituer un groupe de travail. Ce groupe est composé d'un

Facilitateur possédant une expertise dans la méthode AMDEC et de spécialistes ou d'experts représentatifs des différents aspects des processus examinés (équipe pluridisciplinaire).

Ces experts valident les résultats obtenus à chaque étape de la démarche. Chaque conclusion doit faire l'objet d'un consensus entre les experts et être étayée par des éléments probants provenant de la réglementation, de la littérature ou d'une expérience argumentée.

Tableau 17: les équipes concerné par l'analyse de risque

FONCTION	ROLE
Chef département AQ	EXPERT (Examen des tableaux AMDEC et leur validation.)
Chargé déviation	RESPONSABLE (Révision des tableaux et leur complétion.)
Coordinateurs AQ – PROD	SUPERVISEUR (Suggérer de nouveaux risques potentiels ou déjà expérimentés.)
Operateurs PROD	les opérateurs de chaque étapes de procédé (pesée, mélange, granulation, mise en gélule et tri pondéral)
Stagiaire AQ	Garant de la méthode

IV.7 Résultats et discussions

Le tableau AMDEC ci-dessous présente les résultats de l'analyse des risques lors de l'étape de granulation, constituant l'aboutissement des étapes précédemment décrites. Dans ces tableaux, la criticité ou l'indice de priorité des risques (IPR) est représenté par un code couleur pour une évaluation visuelle immédiate. À partir des modes de défaillance identifiés, plusieurs actions de réduction des risques ont été proposées.

Concernant l'analyse de risque des autres étapes de fabrication, sont mise dans la partie annexe

IV.7.1 Étude de cas : étape de granulation

Equipement/ Produit	Etape du process	Analyse du risque							
		Mode de défaillance (danger/ problème potentiel)	Effets de la défaillance (risque)	Sévérité (S)	Cause du problème	Probabilité (P)	Contrôle existant	Déteabilité (D)	Criticité (S) x (P) x (D)
Machine pilote et/ou matériel et/ou produit	Quelle est l'étape sur laquelle on travaille ?	Que peut-il arriver à cette étape ?	Quel est l'impact du problème ?	Quelle est la gravité ?	Qu'est ce qui peut causer le problème ?	A quelle fréquence le problème se produit-il ?	Quel contrôle existe actuellement pour limiter ou supprimer le problème s'il survenait ?	Quel est le degré de détection du problème ?	Risk Priority Number (RPN)
Granulation	vide de ligne	Présence d'élément du lot précédent (dossier de lot, rejet de poudre ,autre type de déchet)	Confusion entre deux document (Mix up)	(03) Elevée	Non-respect des procédures de vide de ligne	(02) Improbable	Double vérification et la validation de procédé de vide de ligne par l'opérateur , superviseur , service AQ	(02) Elevée	12
					Oubli d'effectuer l'opération à cause de la charge en production				

Granulation	vide de ligne	absence d'enregistrement de l'opération (case vide non coché)	retard de production (manque traçabilité)	(02) Faible	erreur d'inattention insuffisance de formation du personnel	(02) Improbable			8
	nettoyage	analyse des eaux de rinçage hors spécification (nettoyage défectueux du mélangeur pulvérisateur , sécheur , calibreur et tuyauterie de transfert)	contamination croisée	(03) Elevée	procédure de CIP non compatible pour les zones difficilement atteignable	(01) Rare	analyses des eaux de rinçage	(03) Modérée	9
résidus persistants dans des zones difficiles d'accès		méthode de nettoyage incompatible sur tous les produits			(01) Rare				9
Granulation	Nettoyage	nettoyage défectueux des tamis montable , bin de récupération de mélange , la cuve mobile de préparation de la solution de mouillage	contamination croisée	(03) Elevée	qualité des eaux de nettoyage utilisé , inappropriée	(01) Rare	analyses des eaux de rinçage	(03) Modérée	9

		utilisation de l'équipement après le dépassement du cleaning holding time			mauvaise formation du personnel	(02) Improbable	vérification du dernière date de nettoyage de la machine	(01) Très élevée	6
		nettoyage non fait	retard de production	(02) Faible	insuffisance au niveau de station de traitement de l'eau pour répondre aux besoin en eaux	(01) Rare	délectable par les personnes concernés	(02) Elevée	2
	nettoyage	Mauvaise fonctionnalité du système CIP	contamination croisée	(03) Elevée	panne électrique	(02) Improbable	signalé par la machine	(01) Très élevée	6
		les eaux utilisées dans le processus CIP sont contaminées	résultats erroné	(02) Faible	défaillance au niveau de station de traitement de l'eau	(01) Rare	analyses de contrôle qualité des eaux utilisé	(03) Modérée	6
	vérification de la qualification des	Absence des étiquettes de qualification sur les équipements	retard de production (manque traçabilité)	(02) Faible	inattention de la personne concerné par la qualification	(01) Rare	suivi quotidien et vérification des étiquettes de qualification assuré par l'équipe métrologie	(02) Elevée	6

Granulation	vérification de la qualification des équipements	dépassement délai de la qualification des équipements (mélangeur , sécheur , calibreur)et appareils de mesures(dessiccateur; kistock..)	retard de production jusqu'à requalification	(02) Faible	planning de requalification non efficace	(01) Rare			4
	réception du Bin	réception du mauvais bin	retard de production	(02) Faible	identification de bin par la mauvaise étiquette d'identification	(01) Rare	renseignement généraux sur les Binns réceptionnées	(02) Elevé e	4
		absence d'étiquette d'identification sur le bin réceptionné			inattention de l'opérateur	(02) Improbable	double vérification de la présence d'étiquette d'identification	(02) Elevé e	6
Granulation	transfert du contenant du bin vers le mélangeur par	tuyaux de transfert abimé	diffusion de poudre (perte de masse)	(02) Faible	longue durée utilisation	(02) Improbable	contrôle l'état de la tuyauterie	(02) Elevé e	8
		absence d'aspiration due au coupure de courant	retard de production	(02) Faible	coupure courant	(02) Improbable	N/A	(01) Très élevé e	4
	préparation solution de	mauvaise manipulation (perte de masse, diffusion de poudre)	contamination croise	(03) Elevée	maladresse de l'opérateur	(02) Improbable	déclaration par le personnel	(02) Elevé e	12

		utilisation d'une cuve de préparation inconvenable par rapport au quantité requise	solution de mouillage non homogénéiser dans la cuve due à une petite quantité / ou perte de solution en excès	(03) Elevée	manque de vigilance par l'opérateur / aucune information qui exige l'utilisation d'une cuve précis	(02) Improbable	présence instruction qui définit le type de cuve à utiliser	(02) Elevée	12
		dépassement holding time de la solution de mouillage	altération la qualité produit	(03) Elevée	retard d'exécution	(02) Improbable	vérification la date de validité / fabrication de la solution de mouillage selon le logbook	(02) Elevée	12
Granulation	préparation de solution	erreur de pesée /lecture au niveau de la balance de la salle de préparation de la solution liante	solution de mouillage non conforme	(03) Elevée	erreur de l'opérateur	(02) Improbable	double lecture de la valeur donné par la balance/présence d'imprimante de balance	(04) Faible	24
		réglage machine	défaillance électrique	retard de production	(02) Faible	beug système	(01) Rare	arrêt du procès	(01) Très élevée
	erreur d'introduction des paramètres de réglage(vitesse de mélange/température		échec de formation des grains	(03) Elevée	erreur du operateur	(02) Improbable	double check lors de réglage avant lancer l'opération	(02) Elevée	12

		d'entrée et sortie d'air...)							
Granulation	mélange	variation vitesse de mélange (dysfonctionnement de la pompe)	dé mélange	(03) Elevée	dysfonctionnement au niveaux du moteur d'agitation	(01) Rare	la vitesse est indiqué dans le tableau de bord	(01) Très élevé e	3
		variation de la vitesse de rotation de l'émotteur	formation des gros agglomérats	(03) Elevée	dysfonctionnement au niveaux du l'émotteur	(01) Rare	signalé par la machine	(01) Très élevé e	3
		défaillance émotteur / laisse émotteur en arrêt	formation des gros agglomérats	(03) Elevée	non activé par l'opérateur	(02) Improbable	signalé par le système informatique	(01) Très élevé e	6
Granulation	mélange	usure excessive des lames de l'émotteur	contamination du produit	(03) Elevée	longue utilisation / produit réactif	(01) Rare	vérification visuel de l'état des lames	(02) Elevé e	6
		changement propriétés des	formation d'agglomérats	(03) Elevée	variation de l'humidité / variation de la température	(02) Improbable	validation des lots	(03) Modérée	18

Granulation	mélange	poudres(changement fournisseur..)							
					changement de fournisseur de la matière	(02) Improbable		(02) Elevée	12
Granulation	mélange	fuite d'eau du buse de nettoyage	contamination croisée	(03) Elevée	séchage insuffisant	(01) Rare	validation des procédés de nettoyage	(03) Modérée	9
		arrêt de la caméra intègre	absence surveillance du comportement de mélange	(02) Faible	panne électrique	(02) Improbable	absence d'affichage	(01) Très élevée	4
Granulation	mélange	durée d'agitation non contrôlé	apparition des fines particules par phénomène d'attrition	(03) Elevée	paramètre de réglage inadéquat	(02) Improbable	contrôle automatique	(01) Très élevée	6

		Usure ou défaillance des pales de l'agitateur,	contamination du produit	(03) Elevée	longue utilisation / utilisation de produit réactif	(01) Rare	contrôle par les caméra de surveillance	(02) Elevée	6
		blocage ou dysfonctionnement du moteur d'agitation	arrêt du mélangeur	(03) Elevée	volume excessif de matière dans le mélangeur	(01) Rare	inadéquation du problème par la machine	(01) Très élevée	3
Granulation	Humidification ou mouillage	variation débit de pulvérisation	mauvaise répartition de la solution de mouillage	(03) Elevée	dysfonctionnement de la pompe 1	(01) Rare	signalé par le système informatique	(01) Très élevée	3
		surpasse la quantité nécessaire du liquide ajouté	sur mouillage		défaut de réglage/quantité pulvérisé non contrôlé				
		Obstruction de la buse de pulvérisation	pulvérisation non uniforme de la solution pas de pulvérisation	(03) Elevée	longue utilisation / solution liante cristalline (présence de particules solides)	(02) Improbable	contrôler l'état des buses avant lancer l'opération	(02) Elevée	12

		tuyau de transfert de la solution de mouillage aplati due à des facteurs de chaleur	une panne de pompe (mauvais transfert)	(02) Faible	la chaleur	(03) Possible	vérifier l'état de tuyau de transfert de la solution de mouillage	(02) Elevé e	12
		arrêt de pulvérisation (défaillance de la pompe de transfert)	retard de production	(02) Faible	surpasser la capacité de la pompe en utilise une solution de viscosité élevée	(02) Improbable	vérifie par la caméra de surveillance	(02) Elevé e	8
Granulation	Humidification ou mouillage	dégradation de la solution liante	échec de la formations des grains visé	(03) Elevée	dépasser le holding time de la solution / exposition de la solution à des facteurs de chaleur	(01) Rare	N/A	(02) Elevé e	
		séparation de phase de la solution liante			agitateur en arrêt dans la cuve de la solution liante	(02) Improbable	N/A	(02) Elevé e	
	calibrage humide	colmatage tamis	retard de production(longue durée de transfert)	(02) Faible	faible vitesse de transfert vers le calibreur(dysfonctionnement de la pompe)	(03) Possible	contrôler par la caméra si le transfert vers la tuyauterie est régulier, en cas de panne de la caméra écouter le transfert par l'opérateur	(02) Elevé e	12
					mélange de granulés humide d'avantage que nécessaire	(03) Possible			18
Granulation		utilisation mauvais diamètre du tamis	distribution granulométrique non conforme	(03) Elevée	inattention du personnel	(01) Rare	double vérification de diamètre du tamis utilisé	(02) Elevé e	6

Granulation	transfert vers le sécheur	débit d'air insuffisant pour le transfert	retard de production	(02) Faible	erreur de réglage du débit	(02) Improbable	surveiller le transfert par la caméra	(02) Elevée	8
		fuite d'eau du buse de nettoyage	contamination	(01) Très faible	joints de la tuyauterie situe entre la partie inferieur du TDG et la partie inférieur du sécheur ne sont pas assez serrés /abimé /longue durée d'utilisation des joints	(03) Possible	identifie la durée de validité des joints de la tuyauterie	(02) Elevée	6
		longue durée de transfert	granulés sèchent davantage que nécessaire avant passer au sécheur	(03) Elevée	mauvais réglage débit d'air	(03) Possible	contrôler l'humidité du granulés avant le séchage	(03) Modérée	27
		contamination par des particules atmosphériques lors du transfert	contamination particulaire	(03) Elevée	qualité de l'air non maîtrisé / filtre utilisé dans la pompe de transfert inapproprié	(01) Rare	contrôle de la cascade de filtre	(02) Elevée	6

	transfert vers le sécheur	dysfonctionnement électrique ou mécanique des pompes	arrêt du transfert	(02) Faible	coupure électrique	(01) Rare	peut être remarqué par la camera de surveillance	(03) Modérée	6
Granulation	Séchage	variation température d'entrée d'air	mauvais séchage	(03) Elevée	panne électrique/ erreur dans le réglage des paramètres / problème du CTA	(02) Improbable	la température est indiqué dans le tableau de bord du système informatique	(01) Très élevée	6
			altération du grains						
	séchage	dysfonctionnement au niveau Clapet d'entrée et de sortie d'air	pas de débit	(03) Elevée		(01) Rare	indication de la valeur du débit dans le tableau de bord	(01) Très élevée	3
	Débit insuffisant								
	débit trop élevé								

Granulation	séchage	dysfonctionnement au niveau des filtres manche (Défaillance des joints d'étanchéité)	échec à la rétention des poudres dans l'enceinte fermée	(03) Elevée	débit très fort/nettoyage	(01) Rare	N/A	(04) Faible	12
		filtres chaussette troué							
	séchage	perturbation au niveau de plenum d'entre d'air (filtre colmaté)	Obstruction du passage de l'air	(03) Elevée	saturation des filtres	(02) Improbable	n/a	(02) Elevée	12
		Problèmes de distribution de l'air dans la chambre de séchage	zones de séchage non uniformes	(03) Elevée	filtre d'entrée d'air saturé	(02) Improbable	N/A	(03) Modérée	18
		durée insuffisante ou excessif du séchage	humidité du grain hors norme	(03) Elevée	variation dans les paramètres critiques	(02) Improbable	contrôle humidité résiduelle	(03) Modérée	18
		humidité du grain faible à la fin du séchage	impact sur la friabilité par la suite	(03) Elevée	longue durée de séchage	(03) Possible	contrôler l'humidité résiduelle	(03) Modérée	27

Granulation	séchage	arrêt de séchage	retard de production	(01) Très faible	dysfonctionnement du sécheur /panne électrique	(01) Rare	signalé par le système informatique	(01) Très élevée	1
		dysfonctionnement des capteur de température	valeur erroné	(03) Elevée	calibration erroné	(01) Rare	N/A	(04) Faible	12
		coupure courant	diminution température entré d'air /augmentation de l'humidité	(03) Elevée	coupure courant	(02) Improbable	un système d'alimentation de secours pour les coupures de courant (groupe électrogène)est allumé immédiatement /contrôler l'humidité résiduelle	(01) Très élevée	6
	transfert vers le calibre	échec du transfert	retard de production	(02) Faible	dysfonctionnement de la pompe	(02) Improbable	panne signalé par la machine	(01) Très élevée	4
		longue durée de transfert			faible vitesse de transfert				
Granulation	calibre sèche	erreur changement de format tamis	colmatage au niveau du tamis	(03) Elevée	inattention du personnel	(02) Improbable	double vérification lors de l'emplacement du tamis	(02) Elevée	12

	récolte du mélange	taille de bin de récolte inconsolable par rapport au quantité récolté	retard de production	(02) Faible	manque instruction qui défini la taille de bin convenable à utiliser	(02) Improbable	vérification de la taille du lot	(02) Elevée	8
		mauvaise manipulation	diffusion de mélange	(02) Faible	erreur humaine	(02) Improbable	réconciliation hors norme	(02) Elevée	12
			perte de masse	(01) Très faible				(02) Elevée	4
	identification bin	erreur d'identification	mix up	(03) Elevée	erreur humaine	(02) Improbable	double vérification des renseignements de l'étiquette d'identification	(02) Elevée	12

IV.8 Discussion et interprétation

L'interprétation des résultats de l'analyse des risques permet de mettre en lumière les principales vulnérabilités du processus de production des formes sèches. En examinant en détail chaque étape du processus à travers l'application de l'outil AMDEC et la méthode des 5M, nous avons identifié les points critiques susceptibles d'affecter la qualité finale du produit. Ces résultats révèlent non seulement les zones de risque élevé, mais aussi les facteurs sous-jacents qui peuvent contribuer à ces risques, offrant ainsi une base solide pour développer des stratégies d'atténuation et d'amélioration continue.

IV.8.1 Répartition des modes de défaillance selon les étapes du process

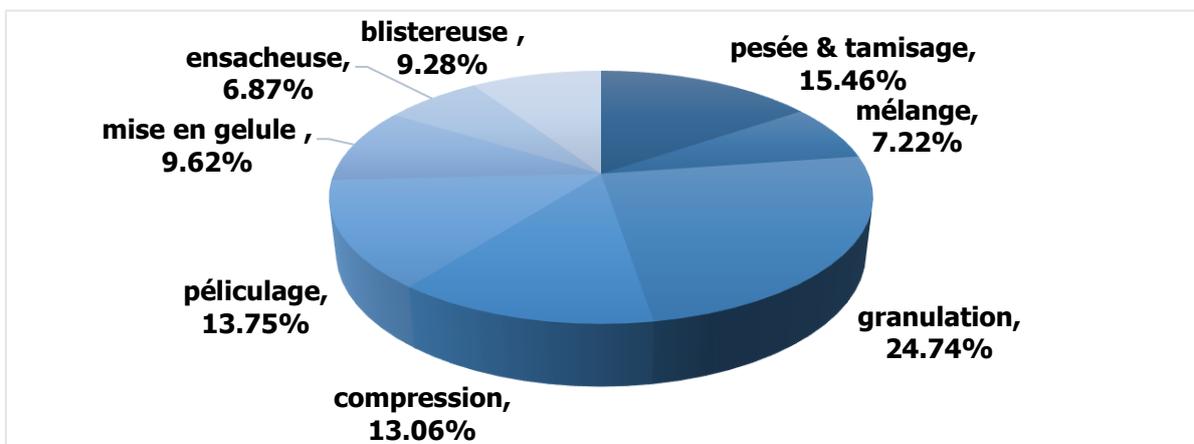


Figure 24: Répartition graphique des modes de défaillance selon les étapes du processus

IV.8.2 Répartition des modes de défaillance selon la cotation de criticité

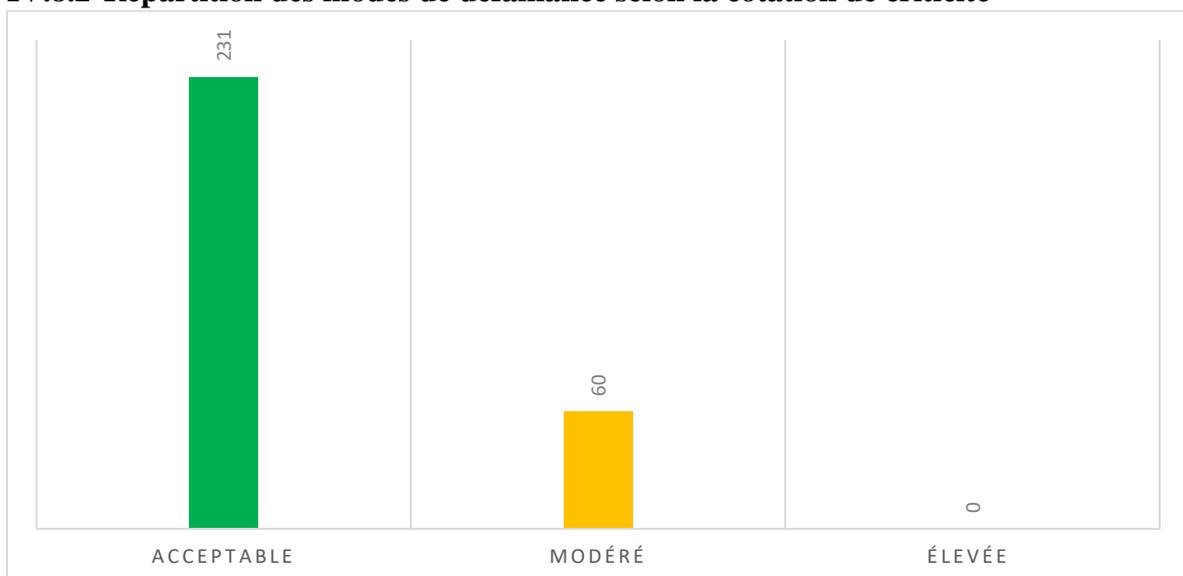


Figure 25: Répartition des modes de défaillance selon la cotation de criticité

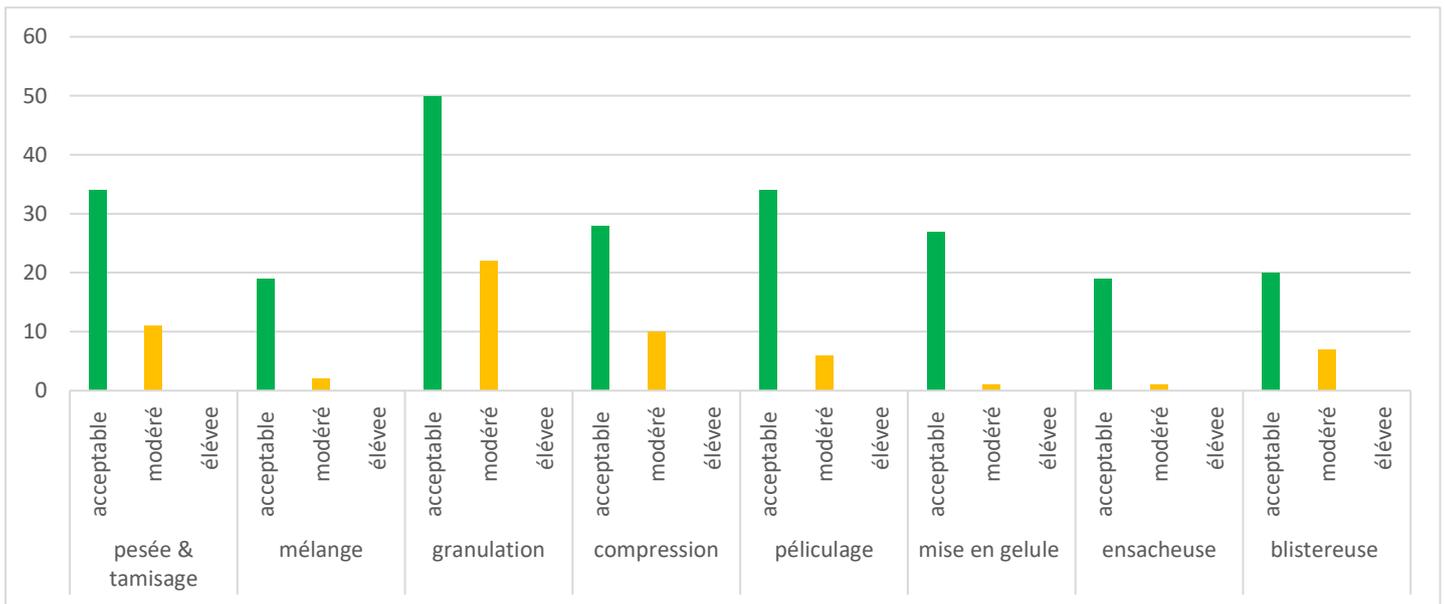


Figure 26: Répartition graphique des modes de défaillance selon la criticité par étape du processus

IV.8.3 Répartition des Modes de défaillance selon la criticité par étape de processus

IV.8.4 Répartition des modes de défaillance selon les 5M

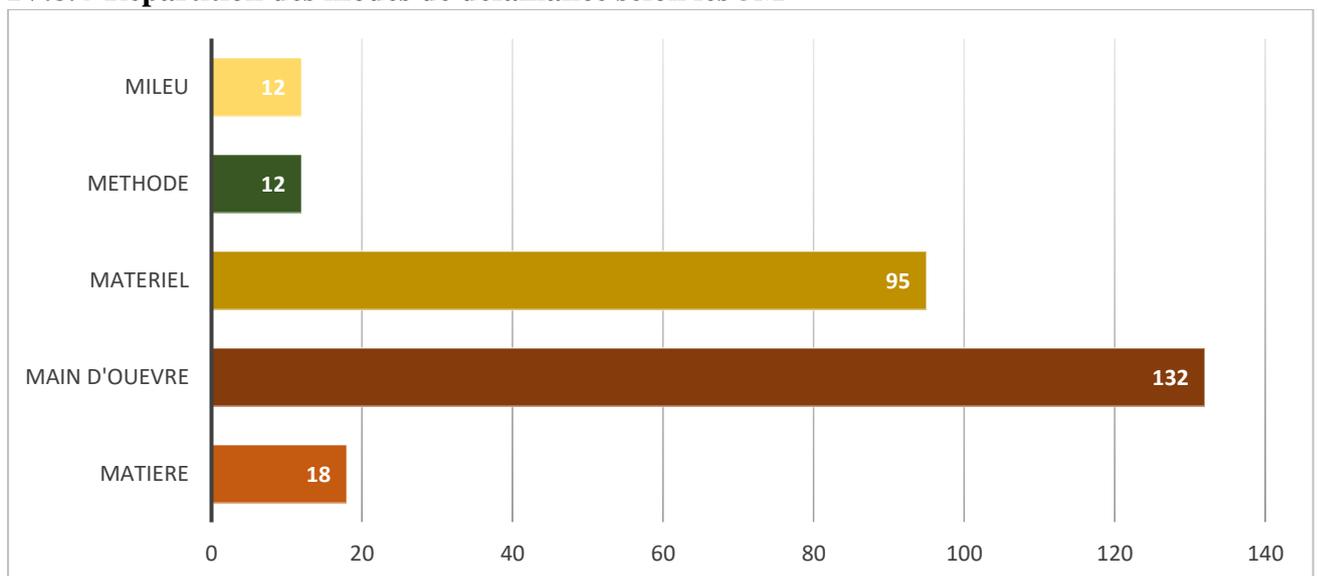


Figure 27: Répartition graphique des modes de défaillance selon les 5M du processus

IV.8.5 Modes de défaillances relevés

Au totale, 291 risques potentiels ont été prévus mais seulement 23 modes de défaillance sont constatés ou identifiés sur terrain au cours des différentes étapes du procédé de fabrication

des formes sèches. Cette liste n'est pas exhaustive, car il est possible que d'autres modes de défaillance n'aient pas été détectés par l'équipe de travail.

L'analyse réalisée permet de mettre en lumière les principaux points faibles du processus, mais il est crucial de maintenir une vigilance continue et d'effectuer des révisions régulières pour identifier et traiter de nouveaux risques potentiels.

Selon la figure Selon la Figure 24, qui présente la répartition des modes de défaillance prévoyait à travers les différentes étapes du process, il est évident que les modes de défaillance détectés ne sont pas distribués de manière homogène tout au long du processus. En particulier, une différence significative est observée entre les taux de défaillance détectés entre les deux procès de fabrication, voir la granulation et l'ensacheuse.

L'étape de granulation montre une concentration plus élevée de risques, représentant 24.74 % de l'ensemble des défaillances détectées (soit 72 modes de défaillance), comparativement à l'étape de ensacheuse qui ne représente que 6.87 % des défaillances détectées (soit 20 modes de défaillance).

Cette distribution hétérogène souligne la nécessité de cibler les efforts de mitigation principalement sur l'étape de granulation pour améliorer la fiabilité globale du processus.

Cette différence de répartition des risques est justifiable et logique étant donné que dans la phase de granulation, Le produit encore à l'état de poudre, est fortement influencé par les conditions environnementales et peut présenter différentes propriétés entre un sous lot et un autre.

Le processus de granulation présente une complexité supérieure par rapport aux autres étapes du process. Cette complexité accrue, associée à la sensibilité du produit aux variables environnementales, la variété des paramètres machine ou PCP présenté dans le tableaux [6], Toutes ces contraintes contribue à une plus grande probabilité de défaillances lors de cette étape.

Concernant les autres étapes du processus de fabrication, les défaillances sont réparties dans une plage de 24.74 % à 6.87 %. Cette distribution suggère que, bien que ces étapes présentent des risques, leur impact est relativement moins prononcé comparé à la phase critiques identifiées précédemment. (Pesée et tamisage 45 MD, mélange 21 MD, granulation 72 MD, pelliculage 40 MD, mise en gélule 28 MD, ensacheuse 20 MD, mise en blister 27 MD)

IV.8.6 Criticité des modes de défaillances relevés

Dans un deuxième temps, nous avons évalué la criticité de tous les modes de défaillance détectés au niveau des différentes étapes de fabrication, en se référant aux grilles de cotation de la gravité, de la probabilité et de la détectabilité préétablies par les responsables de l'Assurance Qualité des Laboratoires MERINAL.

Sur les 291 modes de défaillance recensés, nous avons selon la Figure 25 :

231 modes de défaillance ont été classés comme des risques acceptables, ne nécessitant aucune action immédiate. Cependant, il est toujours envisageable de développer un système de surveillance pour réduire leur niveau de criticité.

60 modes de défaillance ont été identifiés comme des risques modérés, nécessitant la mise en œuvre de plans d'action pour les atténuer ou les corriger autant que possible.

Aucun mode de défaillance n'a été classé comme un risque élevé, donc aucune mesure corrective immédiate n'est requise. Ceci peut être justifié par l'efficacité et la fiabilité de la ligne de production de ce site, équipée d'un système de contrôle robuste capable de détecter tout problème pouvant perturber le processus. De plus, l'utilisation de systèmes de surveillance environnementale et la réalisation régulière de contrôles in-process et sur les produits finis au Sein du laboratoire de contrôle qualité ont contribué à prévenir tout risque élevé ayant un impact significatif sur la qualité.

Référents aux résultats de la figure 26, nous constatons que l'étape de granulation comporte plus de risques modérés (22 modes de défaillance), ce qui confirme qu'elle est l'étape la plus critique du procédé.

IV.8.7 Modes de défaillances et 5M

Nous avons décidé d'associer la méthode AMDEC, choisie pour analyser les risques liés au process de fabrication des formes sèches, avec une autre méthode connue sous le nom des 5M. Cette combinaison nous permet de caractériser les modes de défaillance en fonction de leurs causes potentielles, classées dans les catégories suivantes : Main-d'œuvre, Matériel, Matière, Milieu et Méthode.

Selon les résultats de notre analyse, nous avons observé que parmi les modes de défaillance identifiés, 132 sont associés à des problèmes de main-d'œuvre. Cette situation peut s'expliquer

Par la complexité de la maîtrise du facteur humain, étant donné le rôle crucial qu'il joue dans l'exécution et la réalisation des diverses tâches (opérateurs, équipe de maintenance, responsables de contrôle qualité in-process, etc.).

Ces constats soulignent la nécessité d'organiser des sessions de formation et de sensibilisation régulières pour l'ensemble du personnel impliqué, tout en veillant au respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

La deuxième cause des défaillances détectées concerne le matériel utilisé, avec 95 modes de défaillance associés. Ces résultats soulignent l'importance de réaliser des vérifications périodiques du matériel par le service de maintenance, afin d'envisager le remplacement de pièces défectueuses et ainsi prévenir les pannes, surtout compte tenu de la forte cadence de production et des rotations fréquentes des équipes opérationnelles.

Le milieu, classé en troisième position, est identifié comme cause probable de 12 défaillances. Cette faible proportion est en partie attribuable à la présence de systèmes de contrôle de la température, de la pression et de l'humidité dans la salle. Cependant, ces systèmes peuvent encore être sujets à des dysfonctionnements ou des arrêts, tels que l'obstruction ou l'endommagement des filtres de traitement de l'air.

La quatrième cause de défaillance concerne la matière, avec 18 modes de défaillance associés à des défauts dans les articles de conditionnement AC1, AC2 et les matières premières MP fournies par les fournisseurs.

La méthode représente la source la moins fréquente de défaillances, car les procédures, les protocoles et les formations sont gérés par plusieurs services, dont l'Assurance Qualité est le principal responsable, ce qui permet de minimiser les erreurs.

IV.8.8 Actions correctives et préventives proposées

Dans notre quête pour réduire voire éliminer les risques associés à ce processus, nous avons formulé des solutions pour la plupart des modes de défaillance identifiés, solutions qui sont déjà mises en œuvre par MERINAL. L'accent a été mis sur les modes de défaillance jugés modérément critiques. Les modes de défaillance présentant une faible criticité ont été

considérés comme acceptables. Cependant, dès le début, MERINAL a développé un système de surveillance pour ces derniers afin de réduire le niveau de criticité. Ce système permet de maintenir une vigilance constante et de garantir une intervention rapide si nécessaire, assurant ainsi la résilience et l'efficacité des processus opérationnels..

Parmi les mesures prises pour les risques avéré acceptable :

Pour prévenir les risques dont la cause principale est liée au facteur humain, nous avons entrepris plusieurs actions méthodiques :

- Formation et sensibilisation : mis en place des sessions régulières de formation et de sensibilisation pour tout le personnel concerné, afin de renforcer les compétences et la vigilance.
- Conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : assurer une stricte conformité aux BPF, garantissant que toutes les procédures et opérations respectent les normes de qualité requises.

Pour remédier aux problèmes liés au matériel, nous avons instauré les mesures suivantes :

- Vérifications régulières : Des contrôles systématiques et réguliers du matériel et des équipements utilisés.
- Étalonnage régulier : Nous assurons l'étalonnage périodique des instruments pour maintenir leur précision.
- Qualification annuelle et suivi : Une qualification annuelle du matériel est réalisée, accompagnée d'un suivi rigoureux de ces opérations.
- Maintenance planifiée : Des interventions de maintenance sont planifiées de manière proactive pour éviter les pannes imprévues.

Concernant les risques liés à l'environnement, nous avons proposé les solutions suivantes :

Contrôles environnementaux accrus :

- Augmentation de la fréquence des contrôles des différents paramètres environnementaux, notamment ceux relatifs à la qualité de l'air.
- Sondes d'alarme : Intégration de sondes d'alarme pour détecter l'obstruction ou la perforation des filtres.
- Qualifications fréquentes des locaux : Augmentation de la fréquence des qualifications des locaux pour garantir des conditions optimales.

Pour réduire les risques liés à la matière, nous avons pris les mesures suivantes :

- Collaboration avec les fournisseurs : Engagement dans des discussions approfondies avec les fournisseurs pour résoudre les problèmes à la source.

Enfin, pour atténuer les risques liés à la méthode, nous avons mis en œuvre les actions suivantes :

- intégré des recettes préenregistrées dans le système des machines, empêchant ainsi toute modification par les opérateurs.
- Instauré des systèmes de double vérification pour renforcer la fiabilité des processus.
- Mise à jour des consignes et instructions : Actualisation des consignes et des instructions de prélèvement et de contrôle lors des opérations in-process, renforçant ces directives en cas de défaillance.

L'application de ces mesures a conduit à une amélioration de la détectabilité des défaillances, entraînant ainsi une nette réduction de leur occurrence et, par conséquent, une diminution de la criticité des risques identifiés.

Pour discuter les problèmes modérément critiques qui ont été identifiés à travers les différentes étapes de fabrication, nous avons proposé des actions spécifiques et ciblées. Ces mesures visent à atténuer ces risques et à les ramener à des niveaux acceptables, assurant ainsi la continuité et la qualité des processus de production, voici quelque exemple traité dans le tableau ci-dessous :

Tableau 18: Illustration des CAPA pour quelques risques

Étape	Mode de défaillance	CAPA
Nettoyage	séchage incomplet des matériaux utilisés lors de l'opération de nettoyage	<p>Validation de la méthode de séchage afin d'évaluer et sélectionner les méthodes de séchage les plus appropriées en fonction des caractéristiques des matériaux utilisés. (Établissement de seuils d'humidité selon le cas critique)</p> <p>Optimisation du temps de séchage en ajustant les paramètres de séchage pour garantir un temps adéquat nécessaire au séchage complet des matériaux.</p> <p>Mettre en place un point de contrôle en intégrant l'utilisation régulière d'un appareils spécifique pour mesurer l'humidité relative de la surface des matériaux après le processus de séchage.</p>
Granulation	dépassement de la durée de validité de la solution de mouillage	<p>Réaliser une étude de stabilité approfondie pour déterminer la durée de vie réelle de la solution de mouillage de granulation et garantir sa stabilité sur une période prolongée.</p> <p>Mettre en place un système de suivi des dates de préparation et péremption de la solution de mouillage de granulation pour s'assurer qu'elle est utilisée dans les délais prescrits</p>
compression	fuite d'huile de lubrification des poinçons dans les matrices (altération de l'aspect des comprimés)	<p>assurer que les poinçons sont équipés de joints d'étanchéité appropriés pour prévenir les fuites d'huile .</p> <p>Effectuer des inspections régulières concernant l'état des joints , des tuyaux de conduite de lubrifiant et le niveaux de lubrifiant dans la machine .</p>
Pelliculage	variations des quantités de comprimés à pulvériser dans le dernier sous lots (variation des PCP tell que la distance entre le lit de comprimé et les buses de pulvérisation)	<p>Révision et réajustement les paramètres de pulvérisation pour tenir compte des variations des quantités de comprimés et maintenir un lit d'air optimal, en garantissant une distribution uniforme des particules.</p> <p>Validation de protocoles d'ajustement , Développer des protocoles clairs et documentés pour le réglage des paramètres critiques en cas de variations des quantités de comprimés à pulvériser, en spécifiant les étapes à suivre et les critères d'acceptabilité.</p> <p>Formation approfondie au personnel chargé de la pulvérisation des comprimés pour qu'ils comprennent l'importance du maintien du lit d'air optimal et sachent comment ajuster les paramètres en fonction des variations des quantités de comprimés.</p>

IV.8.9 La revue du risque

En examinant les évaluations globales de criticité pour les modes de défaillance traité par la matrice AMDEC et classés selon les 5M, avant et après l'implémentation d'actions correctives et préventives, nous avons observé une réduction du niveau de criticité dans chaque catégorie (Main-d'œuvre, Matériel, Milieu, Matière et Méthode). En effet, le taux de criticité a diminué la l'occurrence des risques constatés dans chacune de ces catégories.

Cette constatation souligne l'efficacité des mesures prises pour atténuer les risques associés à ces différents aspects du processus.

IV.9 CONCLUSION

Comme pour toute activité industrielle, la fabrication de médicaments comporte son lot de risques. C'est pourquoi l'intégration d'un système de gestion des risques robuste dans l'Assurance Qualité est essentielle pour garantir la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits médicaux destinés à des consommateurs spécifiques.

L'utilisation d'outils de gestion des risques, tels que définis dans l'ICH Q9, est cruciale pour contrôler les risques associés à la production de médicaments. Dans cette étude, nous avons présenté la méthodologie utilisée pour analyser les risques liés au process de fabrication des formes sèches aux Laboratoires MERINAL, qui ont choisi d'appliquer la méthode AMDEC. Cette approche nous a permis d'identifier les modes de défaillance, d'analyser leurs causes et leurs conséquences, et d'estimer leur criticité à l'aide de grilles de cotation de la sévérité, de la fréquence et de la détectabilité.

Après la mise en œuvre des actions correctives ou préventives, une réévaluation de la criticité s'avère nécessaire pour évaluer l'efficacité des interventions. La communication régulière des données et des résultats entre les membres de l'équipe chargée de cette analyse assure la traçabilité et la rapidité des décisions.

L'utilisation de la méthode AMDEC dans notre étude démontre sa simplicité et son efficacité, en faisant une option envisageable pour tout site industriel, sans nécessiter l'intervention d'un expert en gestion des risques qualité. Les résultats de notre analyse quantitative indiquent que toutes les défaillances détectées ont été maîtrisées, répondant ainsi à l'objectif initial de l'étude. Cette approche constitue un solide point de départ pour mener des analyses de risques sur d'autres processus de fabrication.

Bien que la méthode AMDEC demande un investissement en temps et en ressources considérable, notamment en raison de sa durée prolongée et de l'implication d'une équipe multidisciplinaire, elle offre des avantages à long terme en termes d'efficacité et d'économies pour l'entreprise.

LES REFERENCES

- [1] : dictionnaire le petit larousse illustré. 1996.
- [2] : agence nationale de sécurité du médicament, guide des bonnes pratiques de fabrication, france, disponible sur : <https://ansm.sante.fr/>.
- [3] : iso 9000 :2015 - systèmes de management de la qualité — principes essentiels et vocabulaire, [en ligne] sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>. (Consulté le 01 février 2023)
- [4] : iso 9001:2015 - systèmes de management de la qualité — exigences, [en ligne] sur : <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9001:ed-5:v2:fr>. (consulté le 01 février 2023)
- [5] : agence nationale de sécurité du médicament, guide des bonnes pratiques de fabrication, france, disponible sur : <https://ansm.sante.fr/>.
- [6] : agence nationale de sécurité du médicament, guide des bonnes pratiques de fabrication, france, disponible sur : <https://ansm.sante.fr/>.
- [7] : agence nationale de sécurité du médicament, guide des bonnes pratiques de fabrication, france, disponible sur : <https://ansm.sante.fr/>.
- [8] : ansm. guide des bonnes pratiques de fabrication 2015.
- [9] : corine mkkao. analyse des risque qualité en industrie pharmaceutique : application à la validation du nettoyage d'un équipement 2017.
- [10] : cfr - code of federal regulations title 21 [internet]. [cité 19 juill 2023]. disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=211.42>
- [11] : traore y. etude du système d'assurance qualite pharmaceutique au burkina faso : ça d'un grossiste repartiteur prive de medicament de la ville de ouagadougou.2005
- [12] : iso 8402 : 1992. consulté mars 2021.
- [13] : cormerais m. gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique 2014.
- [14]: anjaneyulu y, marayya r. quality assurance and quality management in pharmaceutical industry. hyderabad: pharma book syndicate; 2005. 360 p.
- [15]: 6. (pdf) cross contamination control strategy in multiproduct pharmaceutical manufacturing facilities [internet]. (cité 19 juill 2023). disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/346981216_cross_contamination_control_strategy_in_multiproduct_pharmaceutical_manufacturing_facilities.
- [16] : larousse editions. définitions : risque - dictionnaire de français larousse [internet]. disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/risque/69557>.
- [17] : mazouni, mohamed habib (2008). pour une meilleure approche du management des risques : de la modélisation ontologique du processus accidentel au système interactif d'aide à la décision. ecole doctorale iaem, lorraine
- [18] : chghaf r. gestion du risque en industrie 2016.
- [19] : guide des bonnes pratiques de fabrication 2021. consulté le 03 juin 2021.

- [20] : sottiez j-p, philippon f. de l'analyse des risques au management des risques. enseignement du master 2 management de la qualité (faculté de pharmacie de châtenaymalabry). 2018.
- [21] : lacombe m. le management des risques dans un projet. 2015.
- [22] : gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. hal id: dumas-01168701
- [23] : corine mkkao. analyse des risque qualité en industrie pharmaceutique : application à la validation du nettoyage d'un équipement.2017.
- [24] : ich_q9-r1_document_step2_guideline_2021_1118.pdf [internet]. [cité 19 juill 2023]. disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/ich_q9-r1_document_step2_guideline_2021_1118.pdf
- [25]: baseline guide volume 7: risk-based manufacture of pharma products (second edition) [internet]. [cité 19 juill 2023]. disponible sur: <https://guidancedocs.ispe.org/baseline-guide-volume-7-risk-based-manufacture-of-pharma-products/>
- [26] : rabaud l. application de l'ich q9 « quality risk management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés 2008.
- [27] : daube m. d'ich q8 a q10 : la maitrise des changements dans un système de gestion de la qualité 2015.
- [28]: guideline iht. quality risk management q9. 2005.
- [29] : daubé m. d'ich q8 à q10 : la maîtrise des changements dans un système de gestion de la qualité. th d pharm, bordeaux, 2014.
- [30] : ifis. formation « le management du risque dans un établissement exploitant ». 2017.
- [31] : sottiez j-p, philippon f. de l'analyse des risques au management des risques. enseignement du master 2 management de la qualité (faculté de pharmacie de châtenaymalabry). 2018.
- [32] : seetharam kandarpa asq cmq/oe, cpgp, cqa. ich q9 quality risk management [internet]. disponible sur: <https://fr.slideshare.net/ramu9682/ich-q9-quality-riskmanagement-52976101>
- [33] : rabaud ml. application de l'ich q9 « quality risk management » au risque de contamination croisée des articles de conditionnement imprimés sur un site de façonnage pharmaceutique : conception et mise en place d'un système de réconciliation des articles de conditionnement imprimés. 2008;135.
- [34] : vidal [internet]. (cité 18 juill 2023). les différentes formes de médicaments. disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/formesmedicament.html>
- [35] : cfr - code of federal regulations title 21 [internet]. (cité 19 juill 2023). disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=211.42>
- [36] : kaâda de. correspondant au 29 juillet 2018.
- [37] landy g. amdec : guide pratique. 2e éd. la plaine-saint-denis: afnor; 2007.

[38] : kelada, joseph (1994). l'amdec. école des études commerciales : centre d'étude en qualité totale.

[39] : pharmacopée européenne 8ème édition (2014). edqm.

[40] : la méthodologie amdec (2004). crta.

ANNEXES

Tableau 19 : AMDEC Étape pesée tamisage et mélange

Equipement/ Produit	Étape du process	Analyse du risque							
		Mode de défaillance (danger/ problème potentiel)	Effets de la défaillance (risque)	Sévérité (S)	Cause du problème	Probabilité (P)	Contrôle existant	Détectabilité (D)	Criticité (S) x (P) x (D)
Machine pilote et/ou matériel et/ou produit	Quelle est l'étape sur laquelle on travaille ?	Que peut-il arriver à cette étape ?	Quel est l'impact du problème ?	Quelle est la gravité ?	Qu'est ce qui peut causer le problème ?	A quelle fréquence le problème se produit- il ?	Quel contrôle existe actuellement pour limiter ou supprimer le problème s'il survenait ?	Quel est le degré de détection du problème ?	Risk Priority Number (RPN)
Cabine de pesée	Vide de ligne	Présence d'éléments du lot précédent(dossier de lot, ,procédure..)	MIX UP	(03) Élevée	Non-respect des procédures de vide de ligne	(01) Rare	Double vérification de l'opération vide de ligne par l'opérateur,	(02) Élevée	6

Cabine de pesée		Présence traces du produit précédent / lot précédent (étiquette , sac de poudre , autre)	Contamination croisé	(03) Élevée	erreur humaine	(01) Rare	superviseur et service AQ		6
		Absence d'enregistrement de l'opération (case vide non cochet)	Retard d'exécution manque de traçabilité	(02) Faible	manque de formation du personnel	(02) Improbable	Double vérification de l'opération vide de ligne par l'opérateur, superviseur et service AQ	(02) élevée	6
	nettoyage	Absence d'enregistrement de l'opération de nettoyage	Retard d'exécution manque de traçabilité	(02) Faible	Erreur d'inattention	(02) Improbable		(02) élevée	6
		perte de relevé de nettoyage	Manque traçabilité	(02) Faible	Erreur humaine	(01) Rare	vérification de la présence des documents complet du relevé de nettoyage par une personne désigné (responsable)	(02) élevée	4

Cabine de pesée		nettoyage défectueux des, cabine de pesée	Contamination croisé	(03) élevée	Non-respect de la procédure de nettoyage	(01) Rare	analyse eaux de rinçage au niveau de LCQ	(02) élevée	6
		Nettoyage mal fait de la balance	Contamination croisé	(03) élevée	manque formation personnel	(01) Rare	Analyse eaux de rinçage au niveau de LCQ	(02) élevée	6
	Nettoyage défectueux du tamiseur et tamis								
	Nettoyage défectueux de bin et des pelles			méthode de nettoyage incompatible sur tous les produits					
	séchage inachevé des matériaux utilisé (pelle, tamis...ect)	Humidification des poudres	(03) Elevée	- Dysfonctionnement au niveaux de la cabine de lavage - non respect des instruction de nettoyage	(01) Rare	Aucun contrôle	(04) Faible	12	
	Nettoyage partiel aux lieux de complet	contamination croisé	(03) Elevée	non-respect de la procédure	(01) Rare	double vérification de l'exécution de l'opération de nettoyage par le chef d'équipe	(02) Elevée	6	

Cabine de pesée	vérifier la qualification de la balance et tamiseur	dépassement délai de la qualification de la balance /appareils de mesure (température, humidité Delta P) et autres équipements	Retard de production	(02) Faible	planning de requalification non efficace non suivi du planning	(01) Rare	suivi quotidien par la métrologie / vérification des étiquettes assuré par les utilisateurs / Tournée qualité habituelle du Coordinateur AQ/Prod	(02) Elevée	8
			Invalidité des opérations	(05) Vitale	Personnel responsable de la métrologie (effet non signalé)	(02) Improbable		(02) Elevée	20
		absence étiquette de qualification	Perte de données	(03) Elevée	Inattention de la personne concerné par la qualification	(02) Improbable		(02) Elevée	12
	réception sacs de poudre (MP)	contenant abimé	retard de d'exécution	(02) Faible	Défaillance lors du stockage condition de stockage inadéquat	(02) Improbable	vérification qualitatif et quantitatif (état, statut) des intrants selon le DL et contrôle visuel de l'état des sacs lors de la livraison des MP à la production	(02) Elevée	8

Cabine de pesée		réception sac sans étiquette de conformité			erreur d'inattention (erreur humaine)	(02) Improbable			8		
	réception sacs de poudre (MP)		absence étiquette d'identification		(02) Faible	Erreur humaine	(02) Improbable		(02) Elevée	8	
			Réception de la mauvaise matière		(02) Faible	Erreur humaine	(01) Rare	vérification qualitatif et quantitatif (état, statut) des intrants selon le DL et contrôle visuel de l'état des sacs lors de la livraison des MP à la production		4	
			Fûts poussiéreux	Retard de d'exécution	(02) Faible	Conditions de stockage inapproprié	(02) Improbable		(02) Elevée	8	
			Discordance d'information entre étiquette accepté et l'identification fournisseur		(02) Faible	Erreur à déterminer	(02) Improbable		(02) Elevée	8	
			réception quantité insuffisante		(02) Faible	la quantité destiné à la production non libérer (QL)	(01) Rare		(01) Très élevée	2	
			utilisation des sacs abimés		Risque de contamination Microbienne	(04) Grave	mauvaise vérification à la réception		(01) Rare	Contrôle Microbio du PF	(04) Faible

Cabine de pesée	la pesée	utilisation des sacs non conforme (/sans étiquette de conformité,)	Risque de non-conformité du lot fabriqué	(04) Grave	mauvaise vérification à la réception	(01) Rare	Contre vérification de l'opérateur	(04) Faible	16
		utilisation des mauvais sacs (MIX-UP)	Risque de non-conformité du lot fabriqué	(05) Vitale	mauvaise vérification à la réception	(01) Rare	*Contrôle de la MP à la réception *Contre vérification avant utilisation *Contrôle du PF * Problème de machinabilité (dosage/impureté)	(03) Modérée	15
		erreur de pesée	produit non conforme	(03) Elevée	erreur d'inattention	(01) Rare	double lecture de la valeur de pesée donnée par la balance	(02) Elevée	6
		Discordance d'information des MP entre ticket de pesée et le dossier de lot	Retard d'exécution	(01) Très faible	erreur d'inattention	(01) Rare	* Présence du ticket de pesée * Double vérification opérateur /aide opérateur *Vérification chef d'équipe et superviseur Prod * Vérification du DL par Prod et AQ avant libération	(01) Très élevée	1
	la p								

Cabine de pesée		oublié de la tare du contenant vide	résultat de pesée hors norme par rapport spécification du DL	(03) Elevée	erreur d'inattention	(01) Rare	vérification de la tare avant chaque pesée/vérification ticket de pesée	(04) Faible	12
		erreur de tare	Dosage hors norme dans le cas d'un PA et risque de non homogénéisation du mélange	(03) Elevée	erreur d'inattention	(01) Rare		(04) Faible	12
		erreur dans l'ordre d'incorporation des matières	mélange non homogène (mauvaise répartition du PA(sous/sur dosage))	(04) Grave	/non-respect des procédure et des instruction pesée mal définie	(01) Rare	lecture et suivi de l'instruction de pesée	(04) Faible	16
		Utilisation d'une seule pelle pour plusieurs matières	contamination croisé	(03) Elevée	mauvaise formation du personnel	(01) Rare	Tournée des qualités des coordinateur AQ	(04) Faible	12
		diversement de la poudre	perte de matière	(02) Faible	erreur d'inattention	(02) Improbable	réconciliation après pesée + déclaration par l'opérateur de la déviation	(02) Elevée	8
	la pesée	Valeurs T H hors norme	humidification/collage de poudre/altération qualité produit	(03) Elevée	dysfonctionnement de la CTA ou groupe d'eau glacé	(02) Improbable	contrôle périodique de prélèvement de T et H chaque 1h lors de la fabrication/tournée qualité du coordinateur AQ	(03) Modérée	18

Cabine de pesée		delta P hors norme	risque de contamination croisé	(03) Elevée	colmatage des filtres/mauvaise étanchéité	(02) Improbable	contrôle périodique de delta P chaque 1h lors de la fabrication/tournée qualité du coordinateur AQ	(03) Modérée	18
		coupure courant	dysfonctionnement de flux d'air laminaire (diffusion de poudre)	(02) Faible	défaut externe SONALGAZ	(02) Improbable	un groupe électrogène est allumé immédiatement après la coupure électrique	(01) Très élevée	4
			arrêt des équipements non ondulés	(02) Faible		(02) Improbable	un groupe électrogène est allumé immédiatement après la coupure électrique	(01) Très élevée	4
		arrêt de l'imprimante de pesée	Retard d'exécution	(01) Très faible	panne a déterminer	(01) Rare	détection par l'opérateur du dysfonctionnement de l'imprimante	(02) Elevée	2
	la pesée	arrêt du flux d'air laminaire de la cabine de pesée au cours de l'opération	diffusion de la poudre en air risque de contamination croisé	(03) élevée	*colmatage des filtres * le témoin qui détecte le flux laminaire perturbé ne fonctionne pas	(01) Rare	* Contrôle par l'opérateur de pesée * Contrôle automatique par le détecteur	(01) Très élevée	3

					* Valeurs hors norme de la T H				
Cabine de pesée									
		Dysfonctionnement de la mise à la terre	Risque d'incendie dans le cas ou la charge électrostatique des matières est importante	(04) Grave	défaut de conception ou dysfonctionnement	(01) Rare	point pris en charge lors de la conception * Alarme lors d'un dysfonctionnement	(01) Très élevée	4
		Balance inadéquat manque de précision	impacte sur la précision de mesure par conséquents le dosage du produit	(04) Grave	Erreur (humaine) de choix lors de l'achat de la balance	(01) Rare	contrôle visuel du préparateur lors de la pesée (écart entre la valeur mentionnée sur le DL et l'afficheur de la balance)	(02) Elevée	8
		Balance inadéquat (limite maximale de poids)	Risque de fausse résultat * dosage hors norme	(04) Grave	Erreur humaine non-respect de l'instruction de travail	(01) Rare	Procédure et instruction de travail	(02) Elevée	8

Cabine de pesée	Tamisage	dysfonctionnement du moteur (de l'hélice tournante)	colmatage au niveau de l'entrée du tamis retard d'exécution	(02) Faible	Panne mécanique ou électrique	(01) Rare	contrôle visuel du préparateur lors du tamisage	(02) Elevée	4
		utilisation du mauvais diamètre tamis	mauvaise distribution granulométrique	(03) Elevée	erreur humaine Non-respect Des consignes dans le DL	(01) Rare	double vérification lors du montage format	(02) Elevée	6
		Valeurs T H hors norme	humidification/collage de poudre/altération qualité produit	(03) Elevée	dysfonctionnement de la CTA ou groupe d'eau glacé	(01) Rare	contrôle périodique de prélèvement de T et H chaque 1h lors de la fabrication/tournée qualité du coordinateur AQ	(02) Elevée	6
		support de transfert tamis/bin)mal serrée	*Diversement de la poudre au moment du transfert (tamis vers BIN) * Risque d'avoir un dosage hors norme	(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare	double vérification de la bonne fermeture du support bin /tamiseur * Calcul du rendement et la réconciliation des MP	(02) Elevée	6

Cabine de pesée	Tamisage	oublier de l'emplacement du support de transfert (bin/tamiseur)	*Diversement de la poudre au moment du transfert (tamis vers BIN) * Risque d'avoir un dosage hors norme	(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare	double vérification de l'emplacement du support de transfert * Calcul du rendement et la réconciliation des MP	(02) Elevée	6
		mauvaise fermeture du clapé situé dans l'extrémité inférieure du bin		(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare	double vérification de la fermeture du bin * Calcul du rendement et la réconciliation des MP	(02) Elevée	6
	Récolte et évacuation du bin	Étiquette d'identification erronée ou absence		(04) Grave	Erreur humaine	(01) Rare	* double vérification des information de l'étiquette d'identification par le chef d'équipe * double vérification des information à la réception pour le prochain process	(02) Elevée	8

Cabine de pesée	Récolte et évacuation du bin	écart entre valeur pesée du bin et la valeur mentionnée dans le dossier de lot	* retard d'exécution * dosage hors norme	(04) Grave	* Balance inadéquate ou dysfonctionnement lors de la pesée * Erreur d'inattention lors de la pesée	(01) Rare	* détecté lors de la contre pesée * Vérification des dossier de lots par la Prod et l'AQ	(03) Modérée	12
	Réception du bin	réception du mauvais bin	retard d'exécution lors du constat	(01) Très faible	erreur humaine	(01) Rare	renseignement généraux sur l'identification , numéro de lot du bin sur la documentation DL *observer la machinabilité lors de la compression * Contrôle du dosage du PF * Recette pré enregistrer dans le pupitre du mélangeur	(02) Elevée	2
lancer l'opération de mélange en utilisant le mauvais bin			(03) Elevée	(01) Rare		6			
Mélangeur	Positionnement du bin	Mauvais positionnement (chute de bin au cours du mélange)	dégâts équipements & perte une terme de matière contamination croisée	(03) Elevée	problème de fixation du bin	(01) Rare	double vérification du bon positionnement du bin par le préparateur et le l'aide préparateur	(01) Très élevée	6

							* présence des capteurs de perte de serrage * Arrêt immédiat du mélangeur lors d'une alarme		
Mélangeur	Positionnement du bin	Dysfonctionnement des capteurs pertes de serrage	retard d'exécution "échec de lancement de l'opération de mélange"	(02) Faible	Durée de vie du capteur Mauvais positionnement des capteurs Panne électrique	(02) Improbable	Arrêt immédiat du mélangeur suite à une alarme	(01) Très élevée	4
		dysfonctionnement des capteur d'indication de présence du bin	échec de lancement de l'opération de mélange	(02) Faible	problème de calibrage/câblage	(01) Rare			2
	Réglage machine	erreur d'introduction des paramètres de réglage (vitesse et temps de mélange) lors de la création de la recette pré système	mélange non conforme (dé mélange/ségrégation)	(03) Elevée	erreur humaine "erreur d'inattention"	(01) Rare	* recette pré enregistré * dans le cas d'une nouvelle recette le superviseur qui l'accès d'introduction des paramètres" * Confrontation des résultats obtenus avec le DL	(02) Elevée	6

Mélangeur	lancement de l'opération de mélange	mauvaise fermeture de bin	Diversement de la poudre et risque de contamination croisée	(03) Elevée	* Mauvaise manipulation lors de la fermeture (Erreur d'inattention) * verrou de fermeture défaillant	(02) Improbable	double vérification de la fermeture de bin et la présence du préparateur ou aide préparateur dans la salle de mélange	(02) Elevée	12
		Microcoupure courant	Impact sur le programme d'exécution "retard d'exécution"	(02) Faible	Perturbation du réseau Sonelgaz	(02) Improbable	la présence du préparateur ou aide préparateur dans la salle de mélange pour réarmer le programme	(02) Elevée	8
		coupure courant	retard de production	(02) Faible	panne électrique (réseau Sonalgaz)	(02) Improbable	un groupe électrogène est allumé immédiatement	(01) Très élevée	4
		Valeurs T H hors norme	Formation d'agglomérat /altération de la qualité du produit	(03) Elevée	dysfonctionnement de la CTA ou groupe d'eau glacé	(02) Improbable	contrôle périodique de prélèvement de T et H chaque 1h lors de la fabrication/tournée qualité du coordinateur AQ	(02) Elevée	12

Mélangeur	Identification du bin	oublier identification du bin par l'étiquette	Perte de traçabilité	(03) Elevée	erreur d'inattention	(01) Rare	Double Vérification de la présence de l'étiquette par préparateur ou agent polyvalent lors du stockage	(02) Elevée	6
------------------	-----------------------	---	----------------------	----------------	----------------------	-----------	--	-------------	---

Tableau 20: AMDEC étape de compression

Equipement/ Produit	Etape du process	Analyse du risque							
		Mode de défaillance (danger/ problème potentiel)	Effets de la défaillance (risque)	Sévérité (S)	Cause du problème	Probabilité (P)	Contrôle existant	Déteabilité (D)	Criticité (S) x (P) x (D)
Machine pilote et/ou matériel et/ou produit	Quelle est l'étape sur laquelle on travaille ?	Que peut-il arriver à cette étape ?	Quel est l'impact du problème ?	Quelle est la gravité ?	Qu'est ce qui peut causer le problème ?	A quelle fréquence le problème se produit -il ?	Quel contrôle existe actuellement pour limiter ou supprimer le problème s'il survenait ?	Quel est le degré de détection du problème ?	Risk Priority Number (RPN)
Compression	Vide de ligne	Présence d'éléments du lot précédent(dossier de lot, étiquette ,procédure..)	contamination croisé	(03) Elevée	Non-respect des procédures de vide de ligne	(01) Rare	*double vérification de l'opération du vide de ligne	(02) Elevée	6

Compression	Vide de ligne	présence traces du lot précédent lot (fut de comprimé , comprimé au niveau de la dépoussiéreuse , détecteur de métaux ou check master)	contamination croisé	(03) Elevé e	Non-respect des procédures de vide de ligne	(01) Rare	*double vérification de l'opération du vide de ligne	(02) Elevée	6
		absence d'enregistrement de l'opération(case vide non cochet)	retard de production	(02) Faible	erreur humaine	(01) Rare	double check du dossier de lot par le chef prod et AQ		4
	Nettoyage	l'envoi des éléments contenant une partie électronique (racleur) à la cabine de nettoyage	démariage de l'opération refusé par la machine	(02) Faible	non-respect de la procédure	(01) Rare	*instruction précisant les élément concerné et destiné a la cabine de nettoyage *vérification des éléments reçue au niveau du cabine de lavage avant de procédé au nettoyage	4	
Compression	Nettoyage	envoi du fil-o-matic au cabine de nettoyage	*Endommager le fil-o-matic *peut induire a une contamination (si il est utilisé)	(02) Faible	absence d'instruction ou erreur humaine	(01) Rare	*instruction précisant les élément concerné et destiné a la cabine de nettoyage *vérification des éléments reçue au niveau du cabine de lavage avant de procédé au nettoyage	4	

Compression	vérifie la qualification des machines utilisés	délai de qualification dépassé de la (comprimeuse ,appareils de mesure, check master , détecteur de métaux , dépoussiéreuse)	invalidité des procédé	(03) Elevé e		(01) Rare	révision des délais par l'équipe métrologie	(02) Elevée	6
	vérifie la qualification des	absence étiquette de qualification	Perte de données	(03) Elevé e	inattention par l'opérateur et équipe qualification	(02) Improbable	vérification des étiquettes assuré par les utilisateurs	(02) Elevée	12
Compression	mise en format	utilisation des pièces inadéquat (se tromper sur la référence de certain pièces)	*dégât matériel (poinçon , cam) *problème de machinabilité *retard d'exécution	(03) Elevé e	*erreur humaine *no respect de l'instruction	(01) Rare	*double vérification de la mise en format par la maintenance et l'opérateur *observer la machine lors de compression ainsi subi des paramétré pharmaco technique a contrôler * maintenance préventive	(02) Elevée	6
		Mauvais emplacement des pièces (différents racleurs, tourelle ...)	*dégâts matériels , *retard d'exécution	(03) Élevé e	*erreur humaine	(01) Rare	*double vérification de la mise en format par la maintenance	(02) Elevée	6

Compression	mise en format	rupture des poinçons (usure des poinçons , fissure , poinçon ébréché))	aspect non conforme des comprimés + friabilité	(03) Elevé e	*Dépasser la durée de vie des poinçons. *mauvais entretien des poinçon et stockage *usure due aux frottement et échauffements	(01) Rare	*vérification visuel de l'état des pièces lors du montage et démontage * vérification des poinçons par maintenance lors de la restitution	(03) Modéré e	9
		endommagement des pièces lors de montage format	retard d'exécution	(03) Elevé e	*la durée de vie de la pièce	(01) Rare	contrôle de la machine par maintenance et l'opérateur		9
	mise en format	mauvaise ou absence de lubrification des poinçons	*retard d'exécution *impact sur le produit *usure des poinçons et la chambre matricielle	(03) Elevé e	rupture de la conduite de lubrification *mauvais entretien de la machine *la dure de vie de système de lubrification (conduite)	(01) Rare	*Vérification de la présence d'huile de lubrification dans la presse à compression et assurer le maintien de la machine par la maintenance		9
	réception du bin	réception du mauvais bin ou non identifié ou identification incomplète	retard d'exécution	(02) Faible	erreur humaine	(01) Rare	*double vérification de la présence de l'étiquette d'identification du bin	(02) Elevée	4
		utilisation du mauvais bin au démarrage	*contamination croisée *perte de la matière *retard d'exécution	(03) Elevé e	*discordance entre le contenant du bin et l'étiquette d'identification *erreur humaine	(01) Rare	contrôle visuel des comprimés *problème de machinabilité *		6

Compression	alimentation de la machine avec le bin	Dysfonctionnement des élévateurs	retard d'exécutions	(02) Faible	*panne mécanique ou électrique	(02) Improbable	contrôle visuel par l'opérateur	(01) Très élevée	4
		Mauvais positionnement du bin sur la glissière	*perte de matière *altérer l'entonnoir	(02) Faible	erreur humaine	(01) Rare	contrôle visuel par l'opérateur	(02) Elevée	4
	alimentation de la	endommagement du cratère	dégât matériel	(01) Très faible	* caratère non fermé *erreur humaine	(01) Rare	vérification par l'opérateur de la fermeture du cartère	(03) Modéré	3
	réglage des paramètres de démarrage	atténuation difficile des paramètres pharmaco requis	faible rendement	(02) Faible	erreur humaine ou propriété de poudre	(03) Possible	*contrôle automatique par le check master (dureté , épaisseur , et le poids) ou LCQ ou PROD	(03) Modéré	18
paramètres spécifique inatteignable		produit non conforme	(03) Elevé	caractéristique du mélange inapproprié	(03) Possible	27			

Compression	remplissage des chambres de compression / dosage (sabot d'alimentation)	mauvais écoulement de la poudre au niveau de la trémie	problème de machinabilité *non-conformité des paramètres pharmaco technique *avoir un dosage hors norme	(04) Grave	*formation des agglomérats * température et humidité hors norme lors du stockage par exemple *quantité insuffisant de lubrifiant (excipient) * poudre de nature cohésive * bin humide	(03) Possible	* contrôle visuel de l'état des comprimés avant démarrage *contrôle des paramètres pharmacotechnie avant chaque démarrage selon le dossier de lot (masse individuel , dureté , épaisseur , masse moyenne et l'aspect)	(01) Très élevée	12
	pré compression	présence de l'air dans la chambre matricielle	clivage des comprimés (aspect non conforme)	(03) Elevé	paramètre de réglage dans les limites inférieur (force de pré compression faible)	(01) Rare	contrôle de l'aspect des comprimés	(03) Modéré	9
	Compression	accumulation de la poudre	comprimé poussiéreux	(03) Elevé	force d'aspiration faible * dysfonctionnement de l'aspirateur				

Compression		aspect non conforme des comprimés (ébrèche, écailler)	comprimés non conforme	(03) Elevé e	*poinçons déstructurés *chocs entre le comprimé et le racleur d'éjection *force de compression dans les limites inférieur ou supérieur	(01) Rare	contrôle IPC de l'aspect des comprimés	(02) Elevée	6
		collage	comprimés d'aspect non conforme	(03) Elevé e	*mauvais polissage des têtes des poinçons *poudre de nature humide	(01) Rare	contrôle IPC de l'aspect des comprimés	(03) Modéré e	9
		fuite d'huile de lubrification des poinçons	contamination de produit	(04) Grave	dysfonctionnement de système de récupération d'huile	(02) Improbable	contrôle visuel	(02) Elevée	16
Compression		grippage	collage de poudre sur la paroi de la matrice	(03) Elevé e	*déformation des parois de la chambre matricielle *matière cohésif *variation de l'humidité	(02) Improbable	aucun contrôle	(04) Faible	24
		comprimé friable	produit non conforme	(03) Elevé e	mélange hétérogène , changement de la qualité du liant , mauvais échappement de	(02) Improbable	contrôle ipc début milieu et fin de compression * test de friabilité	(02) Elevée	12

					l'air lors de la pré compression				
		endommagement de la clavette directionnel du poinçon	aspect non conforme * retard d'exécution * dégât matériel (chambre matricielle et poinçons)	(03) Elevé e	*durée de vie de la pièce *erreur humain lors de la mise en format	(01) Rare	*contrôle visuel de la mise en format spécialement l'état des clavettes par l'opérateur et la maintenance	(02) Elevée	6
		discordance ente les résultats des contrôles IPC du check master et contrôle au niveau du labo	résultats non fiable	(04) Grave	non détection des résultats hors norme (produit non conforme)	(02) Improb able	qualification du check master	(03) Modéré e	24
Compression	éjection	bourrage des comprimés au niveau de la rampe d'éjection	retard de production	(01) Très faible	*accumulation de la poudre humide au niveau du racleurs	(02) Improb able	contrôle visuel	(02) Elevée	4
		défaillance au niveau de l'aiguillage de la rampe d'éjection	mauvaise séparation des comprimés hors norme du bon	(03) Elevé e	*défaillance du système de la machine *défaillance au niveau du check master	(01) Rare		(01) Très élevée	3

	dépoussiérage	force de vibration élevée	cassure des comprimés	(03) Élevé e	mauvais réglage de la force de vibration	(01) Rare		(01) Très élevée	3
	détection de métaux	mauvais fonctionnement du détecteur de métaux	passage des comprimés non conforme	(03) Élevé e	détecteur de métaux non calibré	(01) Rare	contrôle pf des impuretés	(03) Modéré e	9
	récolte produit vrac	choc éminent entre comprimés évacué et comprimé situé dans le contenant	défaut d'aspect	(03) Élevé e	distance entre le fut et la sortie des comprimés	(01) Rare	aucun contrôle	(03) Modéré e	9

Tableau 21: AMDEC Étapes pelliculage

Equipement/ Produit	Etape du process	Analyse du risque							
		Mode de défaillance (danger/ problème potentiel)	Effets de la défaillance (risque)	Sévérité (S)	Cause du problème	Probabilité (P)	Contrôle existant	DéTECTABILITÉ (D)	Criticité (S) x (P) x (D)
Machine pilote et/ou matériel et/ou produit	Quelle est l'étape sur laquelle on travaille ?	Que peut-il arriver à cette étape ?	Quel est l'impact du problème ?	Quelle est la gravité ?	Qu'est ce qui peut causer le problème ?	A quelle fréquence le problème se produit- il ?	Quel contrôle existe actuellement pour limiter ou supprimer le problème s'il survenait ?	Quel est le degré de détection du problème ?	Risk Priority Number (RPN)
Pelliculage	vérifié la qualification du la machine de pelliculage	dépassement du délai de qualification	retard d'exécution,	(02) Faible	le non-respect du planning de requalification par métrologie, la non disponibilité de prestataire pour la qualification	(01) Rare	suivi et vérification du planning par métrologie, tourné des coordinateur PROD, AQ, superviseur	(02) Elevée	4
Pelliculage			invalidité des opérations	(3) Elevé					6

	vérifié la qualification du la machine de pelliculage	absence de l'étiquette de qualification sur une machine de process ou un appareil de mesure	retard de d'exécution	(02) Faible	étiquette décollé lors de nettoyage	(01) Rare		(02) Elevée	4
			invalidité des opération	(03) Elevée	le non-respect du planning de requalification par métrologie, la non disponibilité de prestataire pour la qualification	(01) Rare		(2) Elevée	6
	réception des futs des comprimés nus	réception du vrac non destiné au pelliculage (mix up)	contamination croisée, produit non conforme, retard d'exécution	(03) Elevée	erreur humain	(01) Rare	vérification par l'opérateur de la fiche d'identification et les renseignements mentionnés dans le DL	(02) Elevée	6
		fut sans étiquette d'identification	contamination croisée	(02) Faible	erreur humaine (erreur d'inattention)	(01) Rare	vérification de la présence de la fiche d'identification par l'opérateur, vérification quantitative et qualitative avant pelliculage	(02) Elevée	6

Pelliculage		réception du vrac avec un aspect non conforme (comprimé friable, clivé , ébréché)	aspect non conforme, retard d'exécution	(03) Elevée	anomalie au cours de la compression, mauvais contrôle de l'aspect	(02) Improbable	contrôle visuel par la production, contrôle continue par l'opérateur (aspect.), contrôle visuel par IPC a la fin de pelliculage, contrôle d'aspect (conditionnement: PROD IPC, caméra)	(02) Elevée	18
	réception des flux des comprimés nus	manque de quantité de vrac nus	perte de solution de pelliculage (préparation d'une quantité en excédé), retard d'exécution	(02) Faible	erreur humaine (manque de fut)	(01) Rare	contrôle qualitative et quantitative de nombre de fut par l'opérateur	(02) Elevée	4
			changement des réglages des paramètres initiales	(03) Elevée		(01) Rare			6
	préparation de la solution de pelliculage	utilisation d'une cuve de préparation inadéquate(type/volume de cuve)	risque d'avoir une solution de pelliculage non homogène (blocage au niveau de la tuyauterie), impact sur l'aspect des comprimés	(03) Elevée	manque d'information qui exige l'utilisation d'une cuve précis, manque de vigilance par l'opérateur	(01) Rare	la quantité de la solution a préparée est mentionnée dans le dossier de lot	(03) Modérée	9

Pelliculage	préparation de la solution de pelliculage	le non-respect de la procédure de préparation de la solution (vitesse/temps)	solution de pelliculage non conforme	(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare	présence d'une check List de la vitesse d'agitation dans le dossier de lot, date et heure de début et de la fin de la préparation de la sol	(02) Elevée	6
		sédimentation de la solution	changement des propriétés de la solution, impact sur la qualité de produit, blocage des buses	(03) Elevée	arrêt de l'agitation après solubilisation, dysfonctionnement de l'agitateur au cours de la pulvérisation	(01) Rare	vérification de l'aspect de la solution et des comprimés, impossibilité d'atteindre les paramètres de pulvérisation (pression et débit de pulvérisation), contrôle de la masse moyenne au cours de la pulvérisation	(02) Elevée	6
	dépassement de la durée de validité de la solution de pelliculage	changement des propriétés de la solution, contamination microbienne, impact sur la qualité de produit	(04) Grave	erreur humaine, durée de vie de la solution non validé	(01) Rare	vérification de la date de préparation de la solution de pelliculage sur le cahier de route	(03) Modérée	12	

Pelliculage	préparation de la turbine	erreur de pesée ou de lecture au niveau de la balance de la salle de préparation des solution de pelliculage	solution de pelliculage non conforme, impact sur la qualité du produit	(03) Elevée	erreur humaine, balance inadéquate ou non qualifiée	(01) Rare	vérification de ticket de pesée	(04) Faible	12
		mauvaise ou non calibration de la pompe péristaltique avant démarrage	débit de pulvérisation inadéquat, aspect et masse non conforme	(03) Elevée	erreur humain	(01) Rare	étape de calibrage s'effectue au premier lot de la campagne et cette dernière est mentionné dans le DL	(02) Elevée	6
		distance entre les buses est inappropriée	mauvaise répartition de la solution de pelliculage	(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare	paramètres fixés dans DL double vérification contrôle continue de la part de la production (aspect, masse..) contrôle IPC	(02) Elevée	6
		distance entre pistolet et lit de comprimés est inappropriée							
		dysfonctionnement du système d'aspiration de la poudre et l'excès de la solution dans la turbine	impact sur l'aspect	(03) Elevée	*panne électrique /mécanique	(01) Rare	paramètres fixés dans DL double vérification contrôle continue de la part de la production (aspect, masse..) contrôle IPC	(02) Elevée	6
		saturation du filtre de l'aspirateur	variation du delta P, diminution de débit de sortie d'air	(03) Elevée	omission de l'opérateur de vider le sac	(01) Rare		(02) Elevée	6

Pelliculage	charge ment manuel	mauvaise manipulation (déversement des Cp)	retard d'exécution, perte de produit	(02) Faible	erreur humaine	(01) Rare	contrôle visuel par l'opérateur de production	(02) Elevée	12
	réglage des paramètres de la machine	erreur d'introduction de la valeur du débit exact	impact sur l'aspect et la masse des comprimés	(03) Elevée	erreur de l'opérateur	(01) Rare	paramètres fixés dans DL double vérification contrôle continue de la part de la production (aspect, masse..) contrôle IPC	(02) Elevée	9
	phase rotation et chauffage des comprimés	erreur lors du choix de la recette	Impact sur la qualité du produit (aspect , masse)	(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare	paramètres fixés dans DL double vérification contrôle continue de la part de la production (aspect, masse..) contrôle IPC	(02) Elevée	

Pelliculage		diminution de débit d'air d'entrée au cours de chauffage	impact sur l'aspect et la masse en cour de pelliculage	(03) Elevée	colmatage de filtre, dysfonctionnement au niveaux de la CTA	(01) Rare	contrôle continue de la part de la production (aspect, masse..) contrôle IPC contrôle de l'aspect par la production et l'IPC lors du conditionnement	(02) Elevée	6
	Phase rotation et chauffage des comprimés	variation température d'entrée sortie/ d'air	impact sur la qualité de produit	(03) Elevée	panne électrique dysfonctionnement de la CTA microcoupure	(01) Rare	Mesure de sécurité prise par la machine automatiquement via des capteurs (capteur de pression , température...) en passant vers une phase de rotation en cas variation de n'importe quelle paramètre critique contrôle continue de la température de sortie d'air plus le débit d'entrée d'air dépression du tombeur	(03) Modérée	9

Pelliculage	les cycles de pulvérisation	altération des conduites qui transporte la solution de pelliculage	diminution de débit de pulvérisation, retard d'exécution, impact sur l'aspect	(03) Elevée	usure ou qualité des tuyaux inapproprié	(02) Improbable	control visuel par l'opérateur de l'état des conduites	(02) Elevée	12
	Refroidissement	variation température d'entrée sortie/ d'air	impact sur la qualité de produit	(03) Elevée	panne électrique dysfonctionnement de la CTA microcoupure	(01) Rare	Mesure de sécurité prise par la machine automatiquement via des capteurs (capteur de pression , température...) en passant vers une phase de rotation en cas variation de n'importe quelle paramètre critique contrôle continue de la température de sortie d'air plus le débit d'entrée d'air	(02) Elevée	9
		Diminution de débit d'air d'entrée au cours de refroidissement	Impact sur la qualité du produit (collage entre les comprimés)	(03) Elevée	dysfonctionnement de la CTA Colmatage du filtre	(01) Rare	contrôle de la température d'entrée d'air et débit de sortie d'air	(02) Elevée	4
	déchargement / récolte vrac	craquèlement de film de pelliculage (aspect du comprimé pelliculé non conforme)	impact sur l'aspect pelliculé	(03) Elevée	défaut de formulation (comprimé ébréché, fissurée)	(01) Rare	contrôle continue lors de la fabrication PROD contrôle IPC	(02) Elevée	6

Pelliculage	déchargement / récolte vrac pelliculés	nuance de couleur des comprimés pelliculé	impact sur l'aspect	(03) Elevée	défaut d'aspect de la matière entrant dans la fabrication de la solution de pelliculage mauvaise homogénéité de solution contamination par les traces de la solution précédente de teinte différente	(01) Rare	contrôle continue lors de la fabrication PROD contrôle IPC	(02) Elevée	12
		comprimé rugueux	impact sur l'aspect	(03) Elevée	phénomène spray draying (gouttelettes de solution trop sèche ne s'étale pas correctement sur le Cp)	(01) Rare	contrôle continue lors de la fabrication PRODcontrôle IPC	(02) Elevée	6
		comprimé avec aspect peau d'orange	impact sur l'aspect	(03) Elevée	distance adéquate entre le lit et pistolet non respecté	(01) Rare	contrôle continue lors de la fabrication PROD contrôle IPC	(02) Elevée	6
		pontage (remplissage des griffures de Cp et des rainures de sécabilité par la solution de pelliculage)	impact sur l'aspect	(03) Elevée	viscosité élevé de la solution de pelliculage variation des paramètre critique du procédé	(01) Rare	contrôle continue lors de la fabrication PROD contrôle IPC	(02) Elevée	6
		adhérence entre les Cp (twince)	impact sur le conditionnement t impact sur l'aspect retard d'exécution,	(03) Elevée	le non-retour a l'étape de chauffage en cas de microcoupure ou coupure d'électricité surface de contact élevée entre les comprimé	(01) Rare	contrôle par l'opérateur	(02) Elevée	6

	déchargement / récolte vrac pelliculés	non uniformité de masse	*impact sur la qualité du produit *Impact sur le conditionnement (étape scellage)	(03) Elevée	*mauvaise répartition de la solution de pelliculage *mauvais réglage des PCP du pelliculage *comprime issue du procès précédent avec une masse hors norme	(01) Rare	*contrôle continue lors de la fabrication PROD *contrôle IPC du poids moyen et la masse individuel *contrôle IPC effectue lors du conditionnement	(02) Elevée	6
		déversement des comprimés pelliculés lors du déchargement	*perte de produit *impact sur le rendement et la réconciliation	(02) Faible	mauvais positionnement de la trémie/futs lors de déchargement erreur humaine	(01) Rare	contrôle visuel par l'opérateur	(02) Elevée	4

Tableau 22: AMDEC Étape mise en gélule

Equipement/ Produit	Etape du process	Analyse du risque							
		Mode de défaillance (danger/ problème potentiel)	Effets de la défaillance (risque)	Sévérité (S)	Cause du problème	Probabilité (P)	Contrôle existant	DéTECTABILITÉ (D)	Criticité (S) x (P) x (D)
Machine pilote et/ou matériel et/ou produit	Quelle est l'étape sur laquelle on travaille ?	Que peut-il arriver à cette étape ?	Quel est l'impact du problème ?	Quelle est la gravité ?	Qu'est ce qui peut causer le problème ?	A quelle fréquence le problème se produit- il ?	Quel contrôle existe actuellement pour limiter ou supprimer le problème s'il survenait ?	Quel est le degré de détection du problème ?	Risk Priority Number (RPN)
géluleuse	vide de ligne	présence de traces du lot précédent ((documents, matière, rejet de comprime , autre type de déchet)	contamination croisée	(03) Elevée	Non-respect des procédures de vide de ligne	(01) Rare	oublie vérification et la validation du procédé de vide de ligne par l'opérateur , superviseur , *tourné des coordinateurs AQ	(02) Elevée	6
		oublie des gélules au niveau des points d'entrée (positionneur magasin orienteur , bloc orienteur)	contamination croisé	(03) Elevée	erreur d'inattention	(01) Rare		(02) Elevée	6

géluleuse		absence d'enregistrement de l'opération(case vide non coché)	perte de traçabilité	(03) Elevée	erreur d'inattention	(01) Rare		(02) Elevée	6
	nettoyage	nettoyage défectueux du bin de gélules vides/bac de récupération	contamination croisé	(03) Elevée	non-respect des procédures de nettoyage	(01) Rare	analyses d'eaux de rinçage **contrôle visuel au niveau du cabine de nettoyage	(02) Elevée	6
		nettoyage défectueux de la salle (murs,sol,tuyauterie de transfert..)			erreur humaine	(01) Rare			6
		nettoyage mal fait des accessoires démontables de la géluleuse			mauvaise formation du personnel	(01) Rare			6
		séchage inachevé des éléments qui subissent un nettoyage manuel			humidification des(gelules,poudres ,comprimés)/collage	(03) Elevée			erreur humaine
	vérifier la qualification de la machine	dépassement délai de la qualification de la gelluleuse / appareils de mesure	retard de production jusqu'à requalification	(03) Elevée	planning de requalification non efficace	(01) Rare	suivi quotidien et vérification des étiquettes assuré par l'équipe métrologie	(02) Elevée	6

géluleuse			invalidité des opérations	(03) Elevée	personnel responsable de la métrologie (effet non signalé)	(01) Rare			6
		absence étiquette de qualification sur la machine et la balance	retard de production	(02) Faible	oublie l'identification/tomber lors de nettoyage	(01) Rare			4
	réception des Binns de (gélules vides /poudres/comprimés)	discordance entre les informations de l'étiquette d'identification et le contenant	retard d'exécution	(02) Faible	erreur humaine	(01) Rare	vérification qualitatif et quantitatif (état ,statut)des intrants selon le DL et contrôle visuel des matières réceptionner	(02) Elevée	4
		bin sans étiquette d'identification		(03) Elevée		(01) Rare		(02) Elevée	6
		réception gélules vides humide	collage entre les gélules	(03) Elevée	conditions de stockage des gélules inapproprié (humidité élevée)	(01) Rare	contrôle visuel de l'état des gélules vides *contrôle de l'humidité et température des zones de stockages	(03) Modérée	9
		réception des gélules vides sèchent	influence sur les propriétés physique de la gélule	(03) Elevée	conditions de stockage des gélules inapproprié (température élevée)	(01) Rare		(03) Modérée	9
		réception gélules vides assez serré	difficulté lors de ouverture des gélules	(02) Faible	défaut chez fournisseur	(01) Rare	contrôle lors de la réception	(03) Modérée	6

géluleuse		absence d'un composé de gélule(corps/tête)	aspect non conforme	(03) Elevée	défaut chez fournisseur	(01) Rare	contrôle in procès état général de la gélule *contrôle IPC *contrôle de la Prod	(03) Modérée	9		
	mise en format		variation de poids	produit non conforme	(03) Elevée	problème au niveau du diffracteur ou autre (a investigué)	(01) Rare	double vérification de la mise en format par la maintenance *essai à vide de la machine avant démarrage	(02) Elevée	6	
			mauvais alignement segment inférieur et supérieur	écrasement des gélules	(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare	contrôle IPC *contrôle continu de la Prod *contrôle du PF par LCQ		6	
				problème de fermeture et ouverture de la gélule	(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare			6	
			mauvais alignement station d'éjection tige segment	impact sur les gélules	(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare			6	
			mauvais alignement poinçon /disque doseur	dosage non conforme *la masse	(04) Grave	erreur humaine	(01) Rare			8	
		transfert des gélules vides vers la géleuse		échec du transfert des gélule vide	retard d'exécution	(02) Faible	faible aspiration *le bin des gélules vide			(01) Rare	contrôle manuel par l'opérateur du débit et pression d'air *remplissage manuel des gélules par l'opérateur *éjection des gélules non conforme par la machine
			pression d'aspiration élevée	impact sur l'aspect des gélules	(02) Faible	mauvais réglage de la pression de la pompe d'aspiration des gélules	(01) Rare			(02) Elevée	4

géluleuse	alimentation des poudres	humidité élevée	présence des agglomérats dans la poudre	(03) Elevée	dysfonctionnement de la CTA	(01) Rare	prélèvement de la température et humidité	(02) Elevée	6
	réglage machine	insertion du mauvais volume de remplissage	dosage non conforme	(04) Grave	erreur humaine	(01) Rare	recette pré enregistré *contrôle IPC *contrôle la Prod *contrôle PF	(02) Elevée	8
	alignement des gélules vides sur les	mauvais positionnement des gélules	éjection des gélules mal positionnés	(02) Faible	problème dans les gélules	(01) Rare	*éjection des gélules non positionnée par la machine	(01) Très élevée	2
	séparation gélule (corps du	mauvaise ouverture des gélules	gélule fermé	(02) Faible	*gélules assez sérés(défaut chez fournisseur)	(02) Improbable	contrôle lors de la réception*éjection des gélules sérés par la machine*contrôle IPC*CONTRÔLE de la prod	(02) Elevée	4
	remplissage gélule	variation poids des gélules	dosage non conforme	(04) Grave	erreur de réglage de paramètre de poids	(01) Rare	contrôle de la masse moyenne *contrôle IPC *contrôle PF	(03) Modérée	12
		trémie d'alimentation manuel des comprimés vide(dans le cas des gélules qui contient des comprimés)	vrac non conforme	(04) Grave	erreur d'inattention *non suivie du niveau de la trémie	(01) Rare	*arrêt de la machine dans le cas d'un manque de comprimés contrôle IPC *contrôle continu de la Prod *contrôle du PF par LCQ	(02) Elevée	8
		coupure courant	arrêt de la machine (retard de production)	(02) Faible	défaut externe SONALGAZ	(02) Improbable	un système d'alimentation de secours pour les coupures courant (groupe électrogène est allumé immédiatement)	(01) Très élevée	4

géluleuse	fermeture gélules	mauvaise fermeture	produit non conforme	(03) Elevée	mauvais positionnement des sabots de fermetures	(01) Rare	contrôle IPC *contrôle continu de la Prod *contrôle du PF par LCQ *détection par la trieuse pondérale	(03) Modérée	9
	éjection	endommagement fourchette d'éjection	éjection échoué *impact sur l'aspect de la gélule	(03) Elevée	dysfonctionnement de système d'éjection	(01) Rare	vérification de l'état de la fourchette d'éjection lors du montage et démontage *contrôle IPC *contrôle continu de la Prod *contrôle du PF par LCQ	(02) Elevée	6
	récolte du vrac conforme	mauvaise manipulation (sac déchire)	perte de matière	(02) Faible	erreur humaine	(01) Rare	contrôle visuel de l'opérateur	(02) Elevée	6
	identification des futs	erreur d'identification	risque de contamination croisé *retard d'exécution	(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare	*la vérification de superviseur lors de la clôture de dossier de remplissage DL	(02) Elevée	6
	oublie l'identification	erreur d'inattention			(01) Rare	*tourné de coordinateur prod *tourné AQ *vérification du LCQ lors de la libération de produit	(02) Elevée	6	

Tableau 23 : AMDEC Étape mise en sachet ACI

Équipement / Produit	Étape du process	Analyse du risque							
		Mode de défaillance (danger/ problème potentiel)	Effets de la défaillance (risque)	Sévérité (S)	Cause du problème	Probabilité (P)	Contrôle existant	Détectabilité (D)	Criticité (S) x (P) x (D)
Machine pilote et/ou matériel et/ou produit	Quelle est l'étape sur laquelle on travaille ?	Que peut-il arriver à cette étape ?	Quel est l'impact du problème ?	Quelle est la gravité ?	Qu'est ce qui peut causer le problème ?	A quelle fréquence le problème se produit-il ?	Quel contrôle existe actuellement pour limiter ou supprimer le problème s'il survenait ?	Quel est le degré de détection du problème ?	Risk Priority Number (RPN)
Ensacheuse	vide de ligne	présence de traces du lot précédent (documents, matière, rejet , autre type de déchet)	contamination croisée	(03) Elevée	non-respect des procédure de vide de ligne	(01) Rare	double vérification et la validation de vide de ligne par l'opérateur , superviseur et Coordinateur AQ Prod	(02) Elevée	6

Ensacheuse	vide de ligne	manque traçabilité sur la documentation impacté	retard de production (perte de traçabilité du vide de ligne)	(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare	*vide de ligne tracer sur le DL *état de production des Coordinateurs AQ Prod	(02) Elevée	4
	Nettoyage	Perte du relevé de nettoyage	manque traçabilité	(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare	*vérification de l'intégrité du relevé de nettoyage par superviseur Prod & Coordinateurs AQ *état de production des Coordinateurs AQ Prod *la vérification des DL par le chargé traitement DL Prod et AQ	(02) Elevée	6
	nettoyage	mauvais Nettoyage des accessoires de la machine /présence de trace du produit précédent	contamination croisée (entre deux compagne)	(03) Elevée	*mauvaise formation du personnel *non-respect de la procédure de nettoyage	(01) Rare	analyse des eaux de rinçage au niveau du labo *vérification de l'AQ avant montage format *vérification superviseur	(02) Elevée	6

Ensacheuse	Montage-réglage/ format des équipements et	introduction du mauvais paramètres	Impact sur les paramètres pharmaco technique (masse, dosage...)	(04) Grave	erreur humaine	(01) Rare	présence de recette pré enregistré dans la machine *contrôle continu par l'opérateur *contrôle IPC *contrôle du PF avant libération	(02) Elevée	8
	réception BIN (mélange de poudre)	réception mauvais bin	retard de d'exécution	(02) Faible	erreur humaine *erreur d'identification	(01) Rare	renseignement généraux sur l'identification et le numéro du lot *vérification de l'opérateur *la tournée des coordinateurs AQ Prod	(02) Elevée	4
		réception bin sans étiquette d'identification		(02) Faible	inattention du personnel	(01) Rare			4
	transfert par aspiration de la poudre vers la	transfert instable de la poudre lors de l'aspiration bin vers la trémie	problème de machinabilité	(02) Faible	propriété de la matière(présence des agglomérats)	(01) Rare	la vérification de l'opérateur lors du transfert de la poudre *contrôle IPC (contrôle de la masse)*contrôle continu de la Prod(variation de poids)	(02) Elevée	4

Ensach euse		taux d'humidité hors norme	produit humide (présence des agglomérats qui peut impacter la variation du poids)	(03) Elevée	température et humidité hors norme	(01) Rare	prélèvement périodique de l'humidité indiqué sur kistock *la vérification de l'opérateur *contrôle IPC (contrôle de la masse) *contrôle continu de la Prod (variation de poids)	(02) Elevée	6
		température hors norme	altération du produit	(03) Elevée	*dysfonctionnemen t du Ki stock *non prélèvement de la température et humidité sur le Ki stock	(01) Rare	prélèvement périodique de température indiqué sur Ki stock	(02) Elevée	6

Ensacheuse	Chargement de l'AC1	réception et utilisation du mauvais film de conditionnement ,primaire	*mix up *produit non conforme	(03) Elevée	erreur humaine	(01) Rare	*contrôle lors de la livraison et réception des AC1 par LCQ et Production selon la feuille de route du produit *double vérification de l'emplacement du AC1 avant démarrage par l'aide opérateur et tourné de superviseur et coordinateur AQ et Prod *contrôle IPC *contrôle continu *contrôle PF	(02) Elevée	6
	Marquage du numéro de lot et de la date de	problème de marquage (décalé, erroné ,illisible	produit non conforme	(03) Elevée	fissure des cales responsable **panne électrique *mauvais réglage de la température de marquage * absence des caractères	(01) Rare	* tourné de superviseur et coordinateur AQ et Prod *contrôle IPC *contrôle continu par la production *contrôle PF par le LCQ	(03) Modérée	9

Ensacheuse	Découpage du film AC1	usure de l'outil de découpe	décalage de la découpe *étanchéité non conforme	(03) Elevée	durée de vie de l'outil découpe	(01) Rare	*contrôle IPC *contrôle continu par la production *contrôle PF par le LCQ	(03) Modérée	9
	Formation des sachets (variation de la température de scellage longitudinal (droit/gauche)	étanchéité non conforme	(03) Elevée	dysfonctionnement de la résistance	(01) Rare	*contrôle IPC *contrôle continu par la production *contrôle PF par le LCQ	(03) Modérée	9
	Remplissage des sachets	coincement des clapets doseur	sachet vide	(03) Elevée	panne mécanique *présence des agglomérats	(01) Rare	*contrôle IPC *contrôle continu par la production *contrôle PF par le LCQ	(03) Modérée	9
		déstabilisation du clapet doseur (variation de la vitesse de remplissage)	variation de poids	(03) Elevée	panne mécanique	(01) Rare	*contrôle IPC *contrôle continu par la production *contrôle PF par le LCQ	(03) Modérée	9
		dysfonctionnement du photocellule de présence de poudre	retard d'exécution	(02) Faible	dysfonctionnement de la photocellule *panne électrique	(01) Rare	contrôle visuel		6

Ensacheuse	Désaération et scellage des sachets	variation de la température de scellage transversal (droit/gauche)	étanchéité non conforme	(03) Elevée	dysfonctionnement de la résistance	(01) Rare	affichage de la température de scellage par le système *la température de scellage mentionnée sur le DL *contrôle IPC *contrôle Prod	(01) Très élevée	3
	Récupération des sachets	étanchéité non conforme	produit non conforme	(03) Elevée	*mauvais scellage *présence de poudre dans l'extrémité des sachets *toutes les causes présidente	(02) Improbable	contrôle IPC étanchéité (précipitation du bleu de méthylène)	(03) Modérée	9
	transfert vers condition	arrêt du convoyeur	retard d'exécution	(02) Faible	panne mécanique*panne électrique	(01) Rare	arrêt de la machine coté primaire*contrôle visuel de l'opérateur	(01) Très élevée	

Tableau 24: AMDEC Étape mise en blister ACI

Equipement/ Produit	Etape du process	Analyse du risque							
		Mode de défaillance (danger/ problème potentiel)	Effets de la défaillance (risque)	Sévérité (S)	Cause du problème	Probabilité (P)	Contrôle existant	Détectabilité (D)	Criticité (S) x (P) x (D)
Machine pilote et/ou matériel et/ou produit	Quelle est l'étape sur laquelle on travaille ?	Que peut-il arriver à cette étape ?	Quel est l'impact du problème ?	Quelle est la gravité ?	Qu'est ce qui peut causer le problème ?	A quelle fréquence le problème se produit-il ?	Quel contrôle existe actuellement pour limiter ou supprimer le problème s'il survenait ?	Quel est le degré de détection du problème ?	Risk Priority Number (RPN)
conditionnement primaire	réception Articles de conditionnement primaire ACI	réception du mauvais article de conditionnement (PVC, ALU)	*retard d'exécution	(02) Faible	erreur humaine	(01) Rare	*renseignement selon la feuille de route PROD *contrôle au niveau de la supply chaine	(02) Elevée	4
		réception article de conditionnement abimés	*retard d'exécution	(02) Faible	*mauvais stockage au niveau du stock *défaut chez fournisseur	(02) Improbable	*contrôle visuel de la PROD lors de la réception *contrôle au niveau de la supply chaine	(02) Elevée	8

					*la contrainte du transport				
conditionnement primaire	réception Des futs produit vrac	réception d'un fut poussiéreux	*contamination croisé	(03) Elevée	*présence de poussière au niveau du magasin de stock suite a un mauvais nettoyage	(02) Improbable	*contrôle visuel de l'état des futs	(02) Elevée	6
		réception des mauvais futs	retard d'exécution	(02) Faible	erreur humaine	(01) Rare	*contrôle de la fiche d'identification des futs l'opérateur lors de la réception des futs *contrôle par la supply chaine	(02) Elevée	4
		absence fiche d'identification des futs	retard d'exécution	(02) Faible	erreur humaine	(01) Rare	*contrôle de la fiche d'identification l'opérateur lors de la réception des futs *contrôle par la supply chaine	(02) Elevée	4
		absence fiche d'identification des palettes							

conditionnement primaire	l'emplacement des bobines de PVC et ALU	utilisation du mauvais article de conditionnement	*mix up *produit non conforme	(03) Elevée	*erreur humaine	(01) Rare	contrôle visuel	(02) Elevée	6
		mauvais emplacement des bobines	*retard d'exécution *blister mal formé qui peut impacté l'étanchéité	(03) Elevée	*erreur humaine (réglage des alaise)	(01) Rare	*contrôle visuel de l'opérateur	(02) Elevée	6
	l'emplacement des bobine	mauvais déroulage de la bobine		(03) Elevée	*défaut chez le fournisseur	(02) Improbable	*contrôle visuel de l'opérateur	(02) Elevée	12
	démarrage	démarrage sans essai a vide	*retard d'exécution par l'apparition des anomalies *provocation des déviation	(03) Elevée	*non-respect des instruction et consigne dans le dossier de lot	(01) Rare	*contrôle continue de la PROD (aspect , étanchéité , présence des comprimés) *contrôle IPC par le labo *vérification visuel de l'opérateur et aide opérateur *vérification de l'apprentissage de la caméra par la maintenance	(02) Elevée	6
		fréquence de test de contrôle continue non respecté		(03) Elevée	omission opérateur	(01) Rare	*contrôle IPC *tourné qualité coordinateur AQ PROD et superviseur *contrôle du PF	(02) Elevée	6

conditionnement primaire							la PROD et IPC (étanchéité , aspect ...)		
		la mauvaise synchronisation des 4pinces	blistère non conforme (écrasement)	(02) Faible	panne mécanique *panne électrique *mauvais réglage des pinces	(01) Rare	contrôle visuel des 4 pinces par l'opérateur lors de montage et la maintenance *contrôle continu par la Prod et IPC *capteur d'écrasement situé dans la plaque de scellage	(02) Elevée	4
	thermoformage des alvéoles	température de formage élevé/basse			*panne électrique *mauvais réglage de la température de formage	(01) Rare			9
		pression exercé pour le formage des alvéoles hors spécification du DL	*mal formation des alvéoles	(03) Elevée	*dysfonctionnement au niveau de la CTA (source de la pression d'air)	(02) Improbable	contrôle visuel de la valeur du température indiqué *contrôle continue par la PROD et IPC (étanchéité , aspect ...)	(03) Modérée	18
		mauvaise qualité du film			*défaut chez le fournisseur	(02) Improbable			18

conditionnement primaire	remplissage alvéole	vitesse de la brosse du chargeur élevée	blistère non conforme (ébrèchement des comprimés / encrassement ou ouverture des gélules)	(03) Elevée	*erreur humaine *dysfonctionnement du chargeur	(01) Rare	*contrôle IPC de l'aspect des blisters *contrôle effectuée par la camera * contrôle continue de la PROD	(03) Modérée	9
		bourrage des comprimés dans le chargeur	*retard d'exécution *alvéole vide *écrasement	(03) Elevée	*dysfonctionnement de la photocellules (capteur de niveau des comprimés) *dysfonctionnement au niveau du chargeur	(01) Rare	*contrôle IPC de l'aspect des blisters *contrôle effectuée par la camera * contrôle continue de la PROD	(03) Modérée	9
	scellage	usure lame de découpe de l'ALUM	*froissement des blistères*étanchéité non conforme	(03) Elevée	durée de vie de la lame	(01) Rare	contrôle étanchéité	(03) Modérée	9
		mauvais scellage	étanchéité non conforme provoquant une contamination microbienne	(04) Grave	*température de plaque de scellage supérieur /inferieur hors norme *épaisseur hors norme du comprimé (provoquant des	(02) Improbable	*contrôle IPC de l'aspect / étanchéité des blisters * contrôle continue de la PROD	(03) Modérée	24

conditionnement primaire					écrasement) * comprimé poussiéreux				
		marquage des blistère	blistère fissuré / perforé	impact sur l'étanchéité	(04) Grave	*rouleau de guidage	(02) Improbab le	*contrôle IPC de l'aspect / étanchéité des blisters * contrôle continue de la PROD	(03) Modérée
		absence de marquage	blisters non conforme (manque d'information sur blister numéro de lot date de péremption)	(03) Elevée	absence des caractères	(02) Improbab le	*contrôle IPC de l'aspect / marquage blisters * contrôle continue de la PROD	(03) Modérée	18
		marquage illisible	blisters non conforme (manque d'information sur blister numéro de lot date de péremption)	(03) Elevée	fissure des cales servant de support au caractère	(02) Improbab le	*contrôle IPC de l'aspect / marquage blisters * contrôle continue de la PROD	(03) Modérée	18

conditionnement primaire	Refroidissement	absence eau glacée	refroidissement non fait	(02) Faible	problème au niveau de la CTA/ station traitement d'eau	(01) Rare	aspect des blistère *contrôle IPC *contrôle continu	(02) Elevée	4
		dysfonctionnement de la caméra	passage des blistères non conforme	(03) Elevée	panne électrique *dysfonctionnement de la caméra	(02) Improbable	contrôle continu des opérateurs PROD *contrôle IPC *apprentissage de la caméra au début de la campagne *maintenance préventive	(03) Modérée	18
	découpage	usure l'outil de découpe des blistères	*découpage mal fait des blistères qui peut impacter: *étanchéité *marquage des blistères	(03) Elevée	durée de vie de l'outil	(01) Rare	contrôle continu des opérateurs PROD *contrôle IPC *apprentissage de la caméra au début de la campagne *maintenance préventive	(02) Elevée	6

