

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
**République Algérienne Démocratique et Populaire**

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



**UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD**  
**FACULTE DE MEDECINE**  
**DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEN**

وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**THÈME :**

*La gestion des risques lors du conditionnement des poudres en sachets*

**Présenté par :**

Monsieur BELGHOMARI Nouredine  
Monsieur BELGHERRAS Med El Amine

*Soutenu le 03/07/2018*

**Le Jury**

**Président :**

Dr ABOUREJAL Nesrine

Maitre assistante en Toxicologie

**Membres :**

Dr GUENDOUCZ Souhila

Dr MERZOUG Soumia

Dr BOUKLI Bassim

Maitre assistante en Pharmacie Galénique

Maitre assistante en Chimie Thérapeutique

Pharmacien – Enseignant associé

**Encadreur universitaire :**

Dr NEHAL Chahinez

Maitre assistante en Pharmacie Galénique

**Encadreur industriel :**

M. KHERBOUCH Siham

Chef de service coordination assurance qualité

*Dans toutes tes études, tâche de réunir le discernement calme à la pénétration, la patience de l'analyse à la force de la synthèse, et avant tout, la volonté de ne pas te laisser abattre par les obstacles, à celle de ne pas tirer vanité de tes triomphes en un mot, aie la volonté de t'éclairer avec du courage, mais sans hauteur.*

**Silvio Pellico**

# Remerciements

Ce n'est pas la rédaction d'un tel rapport qui exige un remerciement, mais si on remercie des gens c'est parce qu'ils le méritent.

Au terme de ce travail, on tient à remercier avant tout **Dr NEHAL Chahinez**, notre aimable encadreur, de nous avoir encadré et suivi durant notre projet de fin d'étude par sa disponibilité, sa rigueur scientifique et son sens d'écoute et d'échange qui n'a ménagé aucun effort pour mener à bien ce travail.

On remercie particulièrement **Mme KHERBOUCH Siham** du service Assurance Qualité au niveau des Laboratoires MERINAL qui nous a orienté durant notre stage. Cette thèse ne serait peut être pas allée au bout sans ses conseils. On tient également à remercier la directrice d'assurance qualité **Mme BESTANDJI Maya** et le directeur technique **Mr LECHEHAB Samir** pour cette expérience enrichissante.

Une forte pensée à tous les professeurs de la spécialité qui nous ont enseigné durant notre formation universitaire ainsi que nos collègues de promotion.

On adresse nos remerciements à **Dr ABOUREJAL** Maitre assistante en Toxicologie et Chef de département de pharmacie pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

On tient à exprimer nos gratitudes aux membres du jury :

**Dr GUENDOUZ Souheyla** (Maitre assistante en Pharmacie Galénique).

**Dr MERZOUG Soumia** (Maitre assistante en Chimie Thérapeutique)

**Dr BOUKLI Bassim** (Pharmacien – Enseignant associé).

# Dédicaces

Je dédie ce mémoire :

**A mes chers parents** qui ont toujours été à mes cotées dans les bons comme dans les mauvais moments. Qui m'ont soutenu durant toutes mes années d'étude, qui m'ont toujours motivé et apporté leurs soutiens et conseils. Tout simplement merci.

**A mon Frère et mes Sœurs : *Yahia, Aicha, Soumia, Aya***, les personnes auxquelles je tiens le plus. Les bons moments passés à vos côtés m'ont permis d'évacuer toute la pression liée au stress d'études.

**Aux grands parents, Aux oncles, tantes, cousins et cousines:** Merci pour toutes les bonnes ondes envoyées durant mon cursus de pharmacie.

**A ma meilleure Amie : *Sidi IKHLEF Sara*** pour son aide précieuse.

**A mes amis : *Youbi, Amine, Slimane, Yacine*** ....En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

✍ ***Belghomari Noureddine***

# Dédicaces

**A mes chers parents :** Pour leur soutien, leur patience, et leur sacrifice, vous méritez tout éloge, j'espère être l'image que vous vous êtes faits de moi, que Dieu vous garde et vous bénisse.

**A mon cher frère *Soufiane* et mes deux sœurs :** pour leur affection et leur encouragement qui ont toujours été pour moi les plus précieux.

**Aux membres de la famille : *BELGHERRAS, KEDDAR*** que je ne pourrais nommer de peur d'oublier quelqu'un. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon attachement et mes affections les plus sincères.

*A tout Nos Amis .....*

*A tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin ...*

*A toute la promotion de pharmacie Tlemcen 2012*

✉ ***Belgherras Med El Amine***

# Sommaire

Remerciements.....	i
Dédicaces.....	ii
Sommaire.....	iv
Liste des figures.....	vii
Liste des tableaux.....	viii
Glossaire .....	ix
Liste des abréviations.....	xi
Introduction générale .....	1

## **PARTIE 1 : Présentation de l'industrie pharmaceutique MERINAL**

I. Introduction :.....	3
II. Organigramme :.....	3
III. Historique :.....	4
IV. Gamme MERINAL :.....	5
V. Partenaires MERINAL.....	6

## **PARTIE 2 : Données théoriques**

### **Chapitre I : La qualité dans l'industrie pharmaceutique**

I. Notion de qualité :.....	9
I.1.Définition de la qualité :.....	9
I.2.Evolution de la gestion qualité :.....	10
I.3.Management de la qualité :.....	11
I.4.Assurance de la qualité :.....	12
I.4.1.Définition :.....	12
I.4.2.Principe de mise en œuvre de l'AQ :.....	13
I.4.3.Objectif de L'AQ :.....	13
II. Contexte règlementaire :.....	14

II.1.Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF) :.....	14
II.2.International Conference on Harmonization (ICH):.....	15
II.3.International Organizatin for Standardization (ISO):.....	16

## **Chapitre II : La gestion du risque dans l'industrie pharmaceutique**

I. Notion de risque:.....	19
I.1.Définition :.....	19
I.2.Classification des risques .....	20
II. Concept de la gestion des risques selon ICH Q9.....	21
II.1.Objectif de la gestion des risques :.....	21
II.2.Processus de la gestion des risques :.....	21
II.2.1.Principe :.....	21
II.2.2.Protocole de gestion des risques :.....	22
III. Les outils ICH Q9 pour la gestion des risques qualité .....	27
III.1. Analyse préliminaire des risques (APR) :.....	29
III.2.Arbre de défaillance (AdD) :.....	29
III.3. HACCP: Hazard Analysis Critical Control Point :.....	30
III.4. HAZOP: Hazard Operability Analysis:.....	32
III.5.AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) :.....	34
III.5.1.Définition :.....	34
III.5.2.Types AMDEC :.....	34
III.5.3.Aspects d'AMDEC :.....	35
III.5.4.La démarche de Analyse AMDEC :.....	35
III.6.Autres outils complémentaires :.....	40
III.6.1.Diagramme 80/20 (diagramme de Pareto) :.....	40
III.6.2.Le diagramme causes-effets ou diagramme d'Ishikawa :.....	41

## **Chapitre III : Le conditionnement des médicaments**

I. Introduction:.....	43
II. Définition :.....	43
III. Rôle du conditionnement :.....	43

IV. Types de conditionnement :.....	44
IV.1.conditionnement primaire :.....	44
IV.2.conditionnement secondaire :.....	44
IV.3.conditionnement tertiaire :.....	45

## **PARTIE 3 : Partie pratique:**

### **Chapitre I : Application de la méthode AMDEC au conditionnement des poudres en sachets**

I. Introduction :.....	48
II. Matériel et Méthodes :.....	49
II.1.Présentation de l’atelier de conditionnement des poudres :.....	49
II.1.1.Conception de la salle de conditionnement :.....	49
II.1.2.Equipements utilisés :.....	51
II.1.3.Personnels :.....	54
II.1.4.Documentation :.....	55
II.2.Méthodologie de travail :.....	55
III. Résultats :.....	68
III.1. Résultats de l’analyse qualitative :.....	68
III.2. Résultats de l’analyse quantitative :.....	74
III.3.Répartition des modes de défaillance selon les étapes du conditionnement :.....	91
III.4.Répartition des modes de défaillance selon la cotation de criticité :.....	91
III.5.Répartition des modes de défaillance selon la criticité par étape de processus :.	92
III.6.Répartition des modes de défaillance selon les 5M :.....	92
III.7.Répartition des modes de défaillance selon la criticité et les 5M :.....	93
IV. Discussion des résultats :.....	94
Conclusion :.....	100
Bibliographie :.....	102
Résumé	



## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Organigramme de MERINAL .....	3
<b>Figure 2:</b> Historique des Laboratoires MERINAL .....	4
<b>Figure 3:</b> Des Produits fabriqués par les laboratoires MERINAL .....	5
<b>Figure 4 :</b> Evolution de la qualité selon l'ISO .....	11
<b>Figure 5:</b> Application du management du risque qualité tout au long du cycle de vie du produit .....	22
<b>Figure 6:</b> Vue d'ensemble du processus de gestion du risque Qualité.....	23
<b>Figure 7:</b> Les démarches inductives et déductives .....	28
<b>Figure 8:</b> Les douze étapes de conduite d'une analyse HACCP .....	31
<b>Figure 9:</b> Les dix étapes de conduite d'une analyse HAZOP .....	33
<b>Figure 10:</b> Les aspects de la méthode AMDEC .....	35
<b>Figure 11:</b> Les étapes de la méthode AMDEC.....	36
<b>Figure 12:</b> Représentation du diagramme de Pareto .....	41
<b>Figure 13:</b> Représentation du diagramme d'Ishikawa .....	41
<b>Figure 14:</b> Les différents types du conditionnement.....	45
<b>Figure 15:</b> Les produits fabriquer dans la ligne de conditionnement des formes séchéde type « poudres » .....	49
<b>Figure 16 :</b> De la salle réalisée à l'aide du logiciel Graphisoft ArchiCAD 19 .....	50
<b>Figure 17:</b> Schéma représentant la ligne de conditionnement des poudres « Bosch »	52
<b>Figure 18:</b> Vue d'ensemble de la ligne de conditionnement « Bosch ».....	52
<b>Figure 19:</b> Ensacheuse « Bosch ».....	53
<b>Figure 20:</b> La vignetteuse	53
<b>Figure 21:</b> Étayeuse horizontale Bosch.....	53
<b>Figure 22:</b> Balance analytique Sartorius .....	54
<b>Figure 23:</b> Logigramme de conditionnement primaire .....	62
<b>Figure 24:</b> Logigramme de conditionnement secondaire.....	63
<b>Figure 25:</b> Logigramme globale du conditionnement des poudres.....	64
<b>Figure 26:</b> Répartition graphique des modes de défaillance selon les étapes du processus de conditionnement des poudres en sachets .....	91
<b>Figure 27:</b> Niveau de criticité des modes de défaillance relevés .....	91
<b>Figure 28:</b> Répartition graphique des modes de défaillance selon la criticité par étape ....	92
<b>Figure 29:</b> Répartition graphique des modes de défaillance selon les 5M.....	92
<b>Figure 30:</b> Répartition graphique de la somme de criticité selon les 5M avant et après la mise au point des actions préventive ou/et corrective.....	93

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> Les différents partenaires de MERINAL .....	6
<b>Tableau 2:</b> Matrice criticité (Gravité/Occurrence) - NF EN 50126 .....	20
<b>Tableau 3:</b> Les principaux mots guides et signification .....	32
<b>Tableau 4:</b> Les quatre questions de base de l'AMDEC .....	37
<b>Tableau 5:</b> Grille de cotation des risques réalisés pour cette analyse .....	66
<b>Tableau 6:</b> Classification du risque en fonction des seuils de criticité préétablies par Les Laboratoire MERINAL (45) .....	66
<b>Tableau 7:</b> Les différents modes de défaillances détectées sur le milieu de travail.....	68
<b>Tableau 8:</b> Les différents modes de défaillances détectées lors du processus de Vide de ligne.....	69
<b>Tableau 9:</b> Les différents modes de défaillances détectées lors du processus de Nettoyage .....	69
<b>Tableau 10:</b> Les différents modes de défaillances détectées lors du processus de conditionnement primaire.....	73
<b>Tableau 11:</b> Les différents modes de défaillances détectées lors du processus de conditionnement secondaire.....	73
<b>Tableau 12:</b> Analyse des risques liés à l'environnement selon les modalités de l'AMDEC- processus .....	76
<b>Tableau 13:</b> Analyse des risques liés au vide de ligne et au nettoyage selon les modalités de l'AMDEC- processus .....	78
<b>Tableau 14:</b> Analyse des risques liés au conditionnement primaire selon les modalités de l'AMDEC- processus .....	87
<b>Tableau 15:</b> Analyse des risques liés au conditionnement secondaire selon les modalités de l'AMDEC- processus .....	90

# Glossaire

## B

**Bin** : mot anglais utilisé dans le jargon de l'industrie pharmaceutique pour désigner un conteneur en acier inoxydable des formes sèches.

## C

**Cartier** : couvercle généralement amovible, servant de protection étanche à un ou plusieurs organes mécaniques en mouvement.

**Centrale de traitement d'air** : c'est un système visant à modifier les caractéristiques d'un flux d'air entrant en lui faisant subir un traitement (le chauffer ou le refroidir, le purifier) et de l'insuffler par la suite dans les locaux.

**Changement de format** : correspond aux différentes pièces nécessaires aux équipements d'une ligne de production. Il permet d'assurer un conditionnement adapté d'une forme pharmaceutique. Ces pièces sont changées pour s'adapter au format du conditionnement choisi.

**Contamination croisée** : contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit.

## D

**Démarrage de Fraction** : c'est un démarrage de conditionnement qui survient généralement lors de changement d'équipe.

**Dossier de lot** : ensemble des documents, disponibles à tout moment, constituant l'historique de la fabrication, du conditionnement, du contrôle et du devenir de chaque lot.

## F

**Feuille de route** : c'est un document sur lequel l'opérateur suit et vérifie que les différentes étapes de la production ont été réalisées.

## G

**Groupe d'eau glacée** : c'est un système de climatisation à eau glacée utilisant tout simplement de l'eau glucosée pour acheminer les frigories vers les unités intérieures.

## L

**LCQ in process** : c'est un laboratoire CQ situé en production. Il réalise des contrôles périodiques et fréquents (toute heure) en cours, au milieu et en fin de production. Il permet de détecter les anomalies notamment en conditionnement.

**Le film rouge** : c'est une bande adhésive qui permet de coller l'ancien film emballage au nouveau.

## N

**Numéro de lot** : combinaison unique de chiffres, de lettres et / ou de symboles qui identifie un lot et à partir de laquelle la traçabilité de la production et de la distribution peut être établie.

## P

**Procédure** : Manière spécifiée d'accomplir une activité ou un processus.

**Processus** : Ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie (ISO9000).

## R

**Réarmement de la machine** : action qui consiste à tester si l'état des entrées de sécurité est conforme, ceci pour que la machine puisse redémarrer.

## T

**Test d'étanchéité** : c'est un test qui a pour but de voir si le sachet est bien scellé et qu'il n'y a pas de fuite. Il est réalisé en effectuant un vide à une pression de 0.2 bar puis à plonger le sachet dans le bleu de méthylène pendant une minute. Ce test d'étanchéité est réalisé chaque 1h, au début, au milieu, à la fin, après DF, IM, changement d'aluminium PET par le LCQ in process et par la production.

## V

**Vide de ligne** : première étape du procédé de fabrication d'un médicament consistant en la vérification de la propreté du matériel et de la zone de travail

## Liste des abréviations

### A

**AbD** : Arbres des Défaillances.

**AMDEC** : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité.

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.

**AP** : Arrêt Prolongé.

**APR** : Analyse Préliminaire des Risques

**AQ** : Assurance Qualité.

### B

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication.

### C

**CAPA** : Actions Correctives et Actions Préventives.

**CQ** : control Qualité.

**CTA** : Centre de traitement d'air.

### D

**DF** : démarrage de fraction.

### G

**GMP** : Good Manufacturing Practices.

### H

**HACCP**: Hazard Analysis Critical Control Point.

**HAZOP** : Hazard operability Analysis.

### I

**ICH**: International Conference on Harmonization.

**IM:** intervention de maintenance.

**IPR :** Indice de Priori de Risque.

**ISO:** International Organization for Standardization.

.

**L**

**LCQ :** Laboratoire Control Qualité.

.

**M**

**MD :** Mode de Défaillance.

**MP :** Matière Première.

**P**

**PET :** Polyéthylène Téréphtalate.

**S**

**SMQ :** Système management Qualité.

*Introduction*  
*Générale*

## Introduction générale

La devise de toute industrie pharmaceutique est de fournir des produits répondant aux exigences de la qualité, la sécurité et l'efficacité afin de gagner la confiance de ses clients et celle des autorités réglementaires. Cependant, la pratique courante expose le plus souvent les entreprises pharmaceutiques à des risques potentiels pouvant affecter leur réputation sur le marché.

Pour faire face à de telles situations, le concept de la qualité était adopté comme une première priorité. Il vise à augmenter le degré de sévérité des processus de fabrication des médicaments en passant d'un simple système de contrôle qualité jusqu'à la mise en place d'un Système de Management Qualité intégrant la gestion des risques pour assurer la performance et la pérennité de l'entreprise.

Sur le plan réglementaire, la démarche de management du risque qualité, développée par les textes ICH Q9 est toujours optionnelle en attendant d'être incorporée dans le guide des BPF. Elle cible la maîtrise des dangers accompagnant le risque pour le rendre acceptable.

La gestion des risques occupe une grande place dans la politique qualité sur un site pharmaceutique. De ce fait, quels sont alors ses principaux outils ? Et comment peut-on procéder pour l'appliquer au sein d'une industrie pharmaceutique ? Cette démarche est-elle vraiment bénéfique ?

Pour répondre à cette panoplie de questions, nous avons mené ce travail dont l'objectif est de donner dans un premier temps un aperçu général sur la notion de qualité, les grands principes du processus de gestion des risques ainsi que les outils les plus fréquemment utilisés.

Dans un deuxième temps, nous verrons l'application pratique d'un outil d'analyse de risques, l'AMDEC, au conditionnement des poudres en sachets au niveau des Laboratoires MERINAL.



# PARTIE 1

## *Présentation de l'industrie pharmaceutique MERINAL*

## I. Introduction :

Les laboratoires MERINAL correspondent à une société privée de production et de commercialisation de produits pharmaceutiques génériques. [(42) (43)]

Leur site siège à la zone industrielle de Oued Smar à Alger. Il est implanté sur une superficie de **9.500 m<sup>2</sup>** dont **5000 m<sup>2</sup>** sol bâtis réparti en locaux à différentes activités par exemple : une administration, des zones de stockage, un laboratoire de contrôle qualité, une zone commerciale, une zone de production ... etc. Ces départements sont chapeautés par une direction d'Assurance Qualité qui veille à ce que les médicaments soient fabriqués et conditionnés dans le respect des BPF et en conformité avec la qualité attendue. (39)

## II. Organigramme :

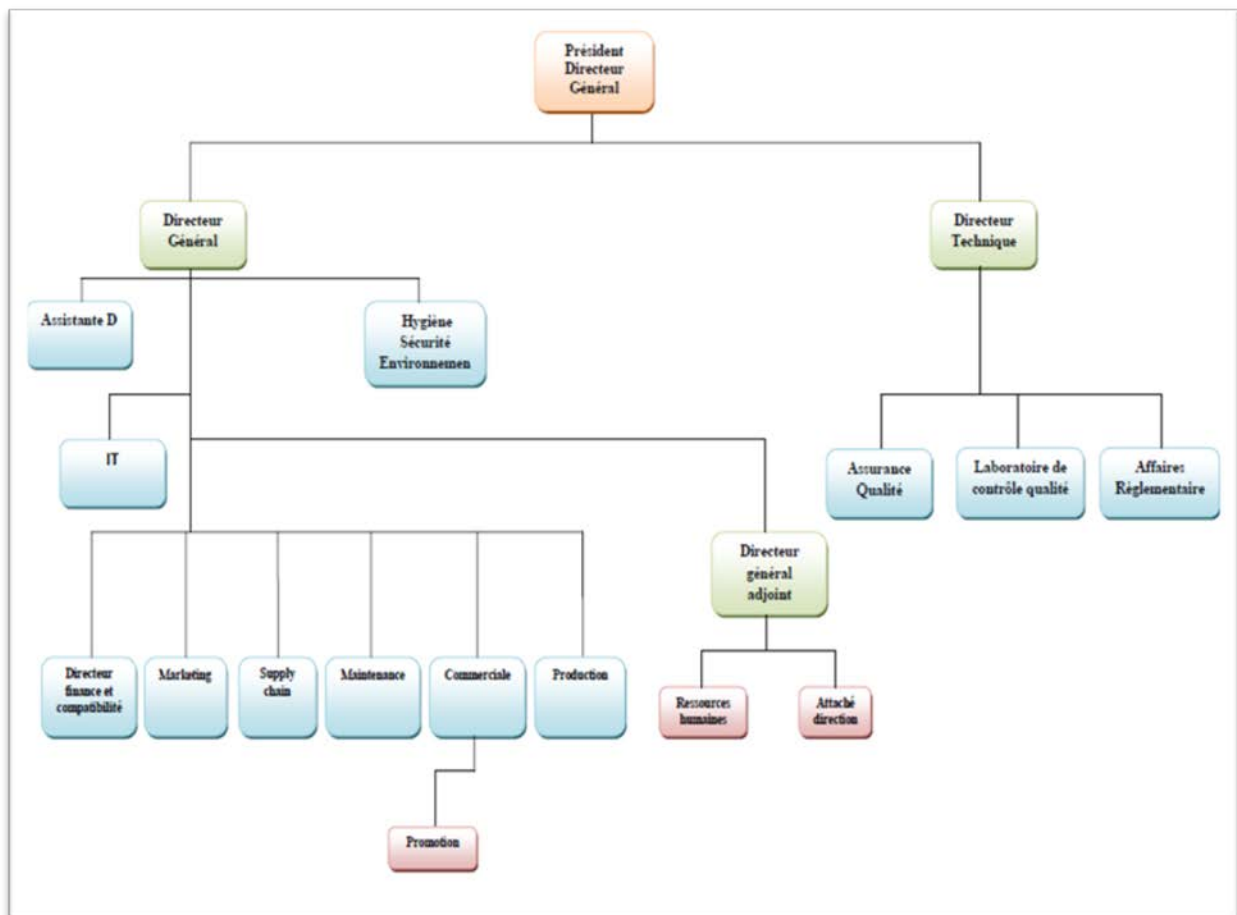


Figure 1: Organigramme de MERINAL (39)

### III. Historique :

**1969** : Pharmacie MELLAH

**1996 - 1997** : Création de la société VAPROPHARM et des Laboratoires MERINAL (ex DAWA).

**1998 -1999** : Validation des choix et des partenaires technologiques et mise en place du montage financier.

**1999** : Lancement des travaux de réalisation de l'unité de production.

**2002** : Lancement des opérations de production.

**2004**: Lancement du premier générique MERINAL.

**2005** : Validation du laboratoire physicochimique par le LNCPP.

**2007** : Autorisation de conditionnement des antibiotiques non bêta-lactamiques et début des activités d'exportation.

**2012** : Validation du laboratoire microbiologique par le LNCPP, mise sur le marché de 30 millions de boîtes et validation du site par une multinationale.

**2015** : Enregistrement de la gamme générique (55 prestations) et lancement de nouveaux investissements. (42)

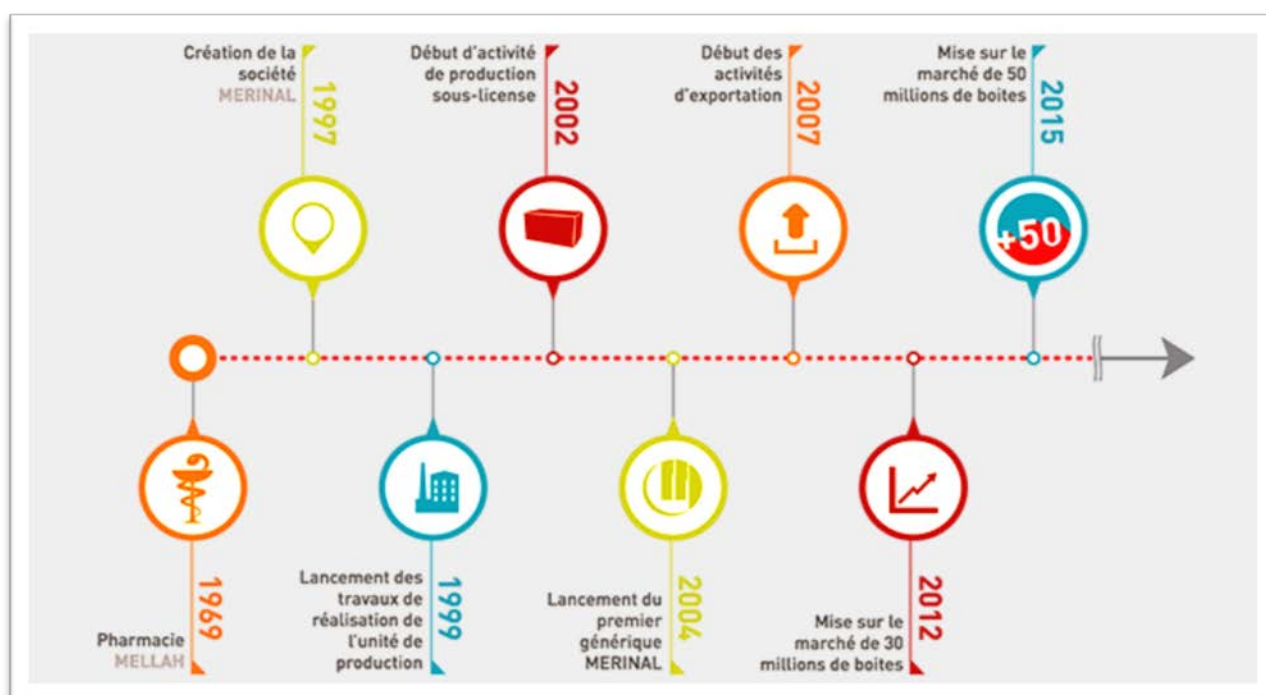


Figure 2: Historique des Laboratoires MERINAL (39)

#### IV. La gamme MERINAL :

MERINAL a endossé le marché national avec une production de 50 millions de boîtes par ans de médicament générique répondant aux exigences requises en terme de qualité.

Parmi les différentes classes thérapeutiques fabriquées, voici quelques exemples:

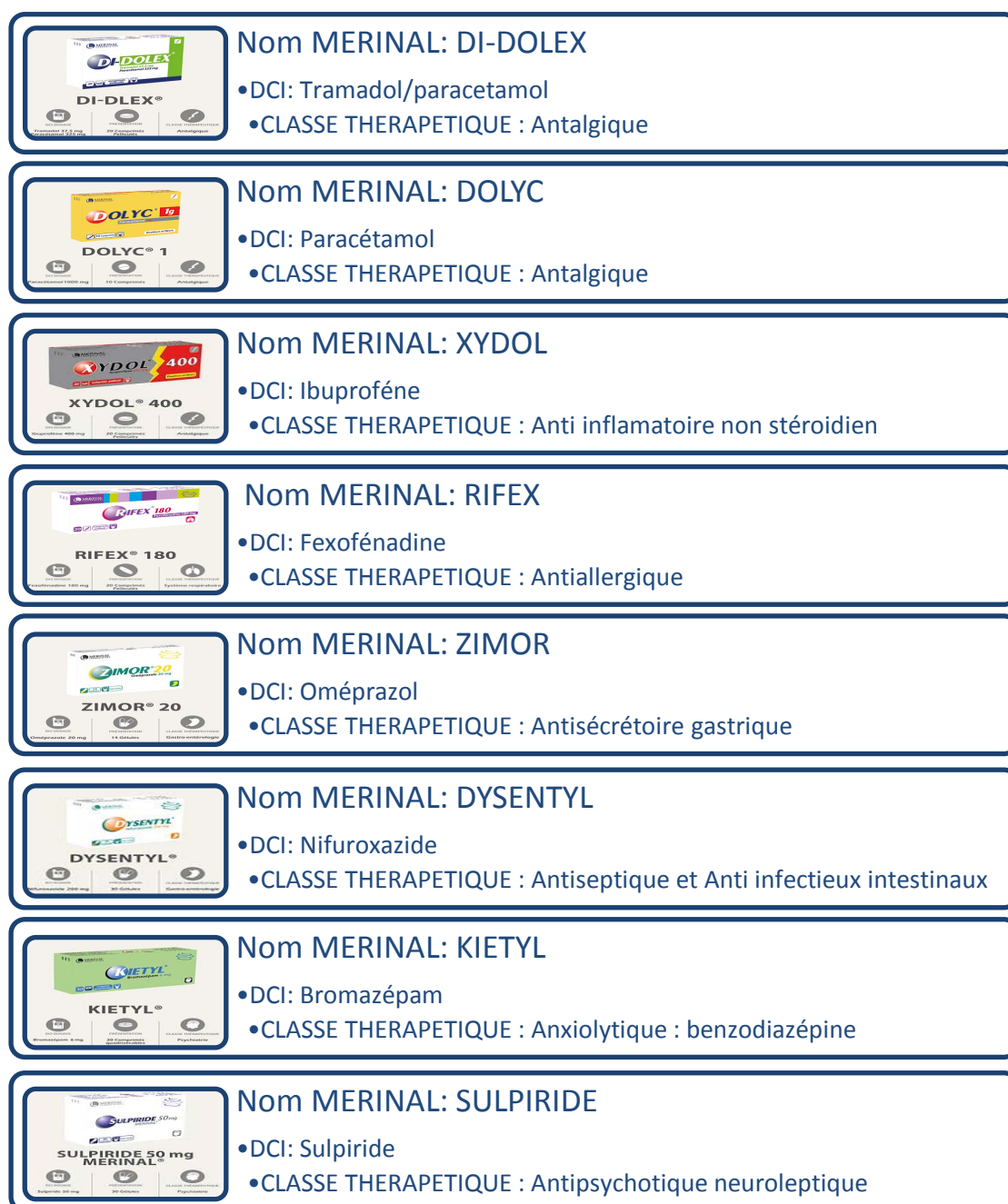


Figure 3: Des Produits fabriqués par les laboratoires MERINAL (44)

## V. Partenaires des laboratoires MERINAL

Les laboratoires MERINAL sont partenaires avec différentes firmes pharmaceutiques internationales comme indique le tableau ci-dessous :

<b>Activité</b>	<b>Partenaires</b>
<b>Conditionnement en sous licence</b>	LABORATOIRES SCHWARZ PHARMA Allemagne / Groupe GSK
<b>Fabrication en sous licence</b>	LABORATOIRES DE L'OPOCALCIUM Groupe MAYOLY SPINDLER
<b>Fabrication en sous traitance</b>	UNILAB PHARMACEUTICALS URGO ZAMBON

**Tableau 1:Les différents partenaires de MERINAL (42)**

## PARTIE 2

# *Données théoriques*

# Chapitre I

## La qualité dans l'industrie pharmaceutique

**« Vous ne trouverez jamais ce que vous ne cherchez pas »**

*Confucius*

## I. Notion de la qualité :

Le concept de qualité est un domaine très étendu pouvant être défini différemment selon la position qu'on occupe en tant que client ou producteur.

Historiquement, ce concept revient à l'homme d'état romain et l'auteur latin Cicéron qui a employé la notion de « *qualitas* » pour exprimer « la manière d'être, fait de ce qu'on est ». Du point de vue étymologique, « *qualitas* » dérive du mot grec « *qualis* » qui veut dire "tel", "quel", "tel quel" procurant ainsi à la qualité sa première définition à savoir « le reflet d'une manière d'être ». (1)

### I.1 Définition de la qualité :

Le mot « qualité » peut présenter plusieurs définitions dans les dictionnaires :

- ✓ Tout d'abord c'est la « *manière d'être, bonne ou mauvaise, de quelque chose, état Caractéristique* » ;
- ✓ De même, il peut s'agir de « *supériorité, excellence en quelque chose* » ;
- ✓ Par ailleurs, on peut trouver une autre définition, très courante dans la pratique des entreprises, qui décrit la qualité d'un produit ou d'un service par la satisfaction des besoins exprimés et l'absence d'éventuels défauts. La qualité est donc mesurée par l'estimation des anomalies observées par rapport aux attentes espérées. (2)

Dans l'industrie pharmaceutique, la définition de la qualité est indissociable des différents acteurs qui y participent. Elle est basée sur leur point de vue et leurs attentes.

#### ➤ D'un point de vue du client :

C'est l'ensemble des caractéristiques mesurables et quantifiables qui visent à répondre à ses besoins, ses exigences et ses satisfactions attendus en terme de durabilité, fiabilité, coût et performance ... c'est « la qualité externe ».

C'est la proportionnalité à son niveau de satisfaction, dictée par des éléments :

- Mesurables et quantifiables : fonctionnalité, durabilité, fiabilité, coût, performance, esthétisme et respect des normes.
- Subjectifs et comportementaux : psychologie, affection et socio-démographie.



Il est important de signaler qu'il existe deux types de clients, un client externe qui reçoit le produit final fabriqué et un client interne appartenant à l'entreprise et impliqué dans la fabrication des produits. Ces deux clients présentent la même attente qu'est la satisfaction du produit final. (1)

➤ **D'un point de vue de l'entreprise**

C'est la satisfaction des besoins des clients au moindre coût afin d'assurer la pérennité de l'entreprise ce qui en découle la limitation des coûts de non-qualité. D'autre part, la qualité mobilise constamment l'ensemble du personnel pour améliorer la qualité de ses produits et services (3), ce qui incite le client à trouver une entreprise lui conférant plus de confiance et le poussant à choisir un tel fournisseur en priorité que son concurrent. (4)

En d'autres termes, la qualité d'un produit correspond à sa performance à maintenir et améliorer l'atteinte des besoins des clients. (1)

Selon les normes ISO, la qualité a été tout d'abord introduite dans l'ISO 8402 comme étant « *ensemble des caractéristiques d'une entité qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés et implicites* ». (5)

Cette définition fait référence aux « *besoins exprimés* » c'est-à-dire la satisfaction aux besoins du client mais aussi aux « *besoins implicites* » correspondant à la conformité du produit ou du service. (6)

En 2000, l'ISO 8402 a été abrogée pour apparaître de nouveau dans la série des normes ISO 9000 comme étant "*L'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences*". (7)

## **I.2 Évolution de la gestion qualité :**

Grâce au mouvement des scientifiques comme JURAN, TAGUSHI, CROSBY, ISHIKAWA, DEMING... la gestion de la qualité a progressé, durant le XX<sup>ème</sup> siècle, d'une simple étape de Contrôle Qualité (1900) au concept de la Qualité Totale (2000) suite à la mise au point de méthodes permettant de répondre à la fois aux attentes de l'entreprise en matière d'efficacité, fonctionnement et performance économique ainsi qu'à celles du client en fournissant des produits satisfaisants.(8)

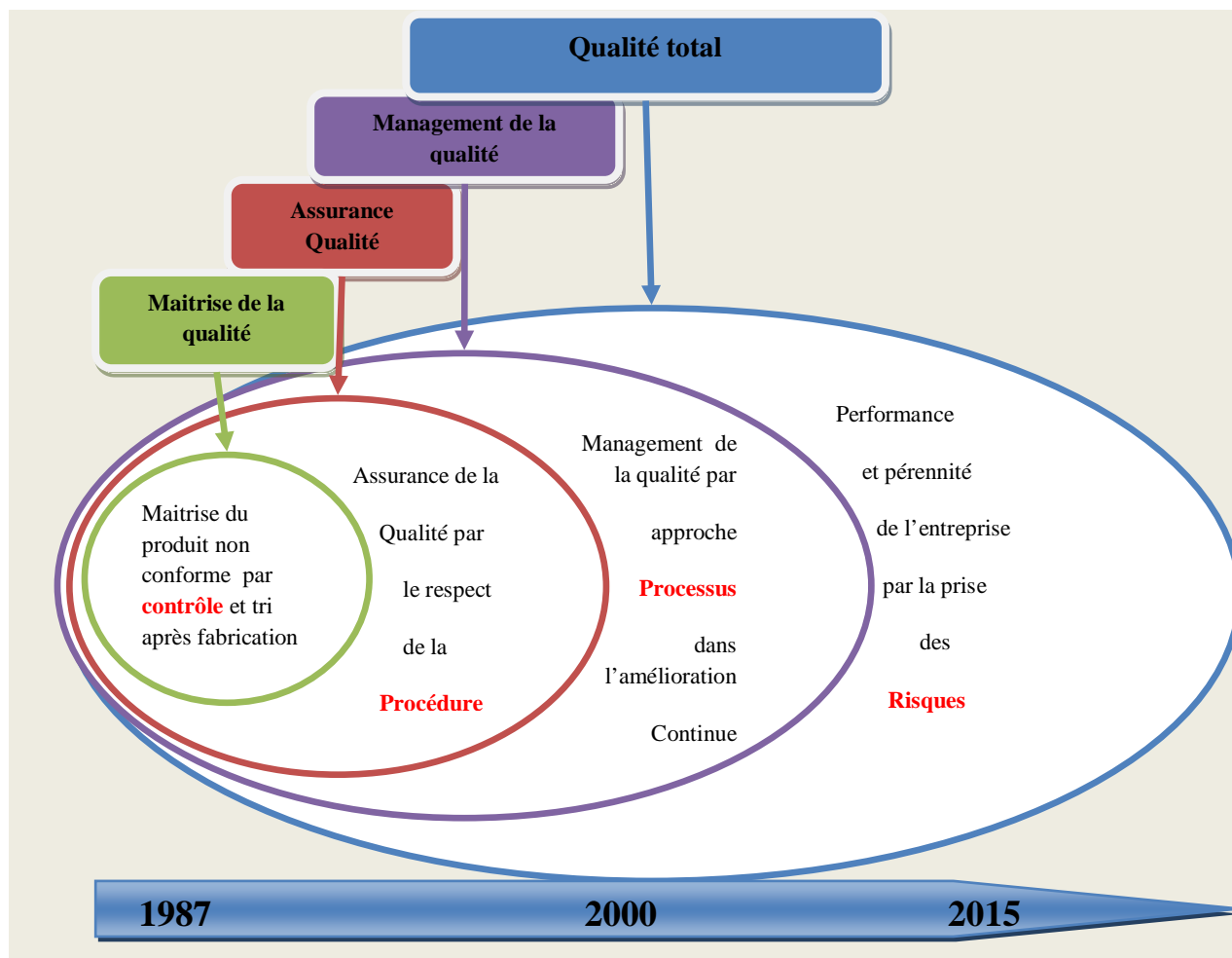


Figure 4 : Evolution de la qualité selon l'ISO (7)

### I.3 Management de la qualité :

La norme ISO 9000 : 2000 définit le management de la qualité comme « un ensemble d'activités coordonnées pour orienter et contrôler un organisme en matière de qualité ». (9)

Gérer une entreprise avec succès nécessite l'intégration d'un système de management de la qualité (SMQ) basé sur « l'ensemble des directives de prise en compte et de mise en œuvre de la politique et des objectifs qualité nécessaires à la maîtrise et à l'amélioration des divers processus d'une organisation, qui génère l'amélioration continue de ses résultats et ses performances ». [(3) (9)]

L'objectif principal de ce SMQ est donc la recherche de l'efficacité, en d'autres termes, satisfaire et le client et l'entreprise en fournissant un produit de qualité.

Cela impose l'implication de tout le personnel et le respect des huit principes de management de la qualité : [(1) ; (10)]

- 1) L'orientation client de l'organisation ;
- 2) Le leadership ;
- 3) La participation du personnel ;
- 4) L'orientation processus de l'organisation ;
- 5) L'approche systémique du management ;
- 6) L'amélioration continue ;
- 7) La prise de décision factuelle ;
- 8) La relation mutuellement bénéfique avec les fournisseurs.

#### **I.4 Assurance qualité :**

##### **I.4.1 Définition :**

L'Assurance Qualité se définit dans les BPF comme étant *«un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments et les médicaments expérimentaux fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. »*. (6)

Outre l'élaboration du système de management qualité, le service Assurance Qualité assure les missions suivantes : [(6) (10) (11)]

- ✓ Déterminer les sources possibles de déviations, d'erreurs ou d'anomalies ;
- ✓ Prévenir les défauts en se basant sur l'analyse des processus ;
- ✓ Maîtriser les changements par la gestion des procédures de contrôle des modifications et l'évaluation de leur impact sur la qualité du produit ;
- ✓ Assurer l'amélioration continue de la qualité lors de la mise en place de plans d'actions corrective (suite à des anomalies) ou préventive (suite à la planification d'une modification) ;
- ✓ Veiller au respect de la réglementation lors de la réalisation et du suivi de la mise en place des modifications ;
- ✓ Informer et sensibiliser le personnel en matière de qualité par l'organisation de formations et de réunions ;

- ✓ Mettre à jour le système documentaire (procédures liés à la gestion, cahiers des charges, certificat de libération, dossiers d'enregistrement...).

#### **I.4.2 Principes de mises en œuvre d'AQ :**

L'AQ repose sur des principes simples qui, réunis dans un système ou un programme, constituent un système cohérent. (11)

Dans la pratique, l'AQ est soumise aux six règles suivantes : (11)

- 1- Décrire ce que l'on va faire : décrire les pratiques de l'entreprise afin d'assurer que chacun sait ce qu'il a à faire (procédure, manuel qualité) ;
- 2- Faire ce que l'on a écrit : mettre en œuvre ces pratiques programmées ;
- 3- Ecrire ce que l'on a fait : prouver cette mise en œuvre par des enregistrements ;
- 4- Evaluer et vérifier ce qui est fait : contrôler tout ce qui est précédent (Audit, Contrôle qualité) ;
- 5- Faire mieux, réajuster et progresser : combler les écarts entre ce qui est fait et ce qui doit être fait ;
- 6- Enregistrer ce qui est fait (traçabilité, archivage).

#### **I.4.3 Objectifs de l'AQ :**

C'est au service Assurance Qualité que revient la tâche de la maîtrise et de respect des normes et référentiels en vigueur. Ainsi, il doit garantir que : (12)

- Les médicaments sont fabriqués selon les bonnes pratiques de fabrication et les bonnes pratiques de laboratoire, de la matière première jusqu'au produit fini ;
- Tous les contrôles nécessaires en cours de fabrication sur les produits intermédiaires ou sur le produit fini ont bien été réalisés selon les procédures définies ;
- les lots de production de médicaments ne seront pas libérés avant que le pharmacien responsable n'ait certifié qu'ils sont conformes aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché afin d'assurer la sécurité du consommateur ;
- Toutes les procédures et les activités réalisées au cours du cycle de production doivent être enregistrées dans le but de garantir la traçabilité.

Le non respect de l'une de ces exigences engendre des anomalies lors du processus de fabrication du médicament. (12)

## **II. Contexte réglementaire :**

La production des médicaments doit se faire conformément à la réglementation afin de fournir des produits sûrs, efficace et de qualité. Dans le but d'harmoniser et de standardiser les pratiques à travers le monde, des normes internationales ont été établies. (1)

On distingue deux catégories de référentiels : (13)

- Ceux d'application obligatoire : ils découlent de textes de loi (les BPF, les pharmacopées...)
- Ceux d'application volontaire (normes ISO 9000...)

### **II.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) :**

Les BPF sont la traduction des Good Manufacturing Practices (GMP) – Food and Drug Administration. Leur première version a été élaborée en France dès 1978 par la Commission Nationale de la Pharmacopée. [(12) (13)]

Cette commission a adopté deux directives établissant les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les médicaments. Celle qui nous intéresse est la directive 2003/94/CE s'appliquant aux médicaments à usage humain. (14)

Le guide des BPF sert de référence lors de l'évaluation des demandes d'autorisation de fabrication mais aussi lors des inspections des chaînes de fabrication de médicaments. (13)

Il regroupe un ensemble de recommandations juridiquement opposables visant à minimiser tous les risques pouvant survenir lors de la production (contamination croisée, oubli, confusion, sous ou sur dosage...) pour fournir des médicaments de qualité adéquate à l'usage auquel ils sont destinés ainsi qu'aux exigences officielles de l'AMM. [(13) (15)]

Ce guide est scindé en trois parties (I, II, III) et complété par une série d'annexes.

La partie I, constituée de 9 chapitres et de 20 lignes directrices, traite les « *exigences fondamentales* » au niveau du système de qualité pharmaceutique, du personnel, des locaux et du matériel, de la documentation, de la production, du contrôle de la qualité, des activités externalisées, des réclamations et des rappels, et des auto-inspections. En effet, le premier chapitre présente le concept fondamental de gestion de la qualité au sein d'une usine pharmaceutique qui, pour être mis en œuvre, les chapitres suivants détaille les points essentiels à prendre en considération et que nous avons exploité pour mener à bien notre travail. [ (1) (14) (16)]

## **II.2 International Conference on Harmonization (ICH) :**

L'ICH est née officiellement en Avril 1990 suite à une réunion entre les autorités de réglementation Européenne, Asiatique et Américaine, et des représentants de laboratoires pharmaceutiques. (17)

Ce processus représente le moteur d'harmonisation de la réglementation pharmaceutique à travers le monde dont le but est de parvenir à des règles techniques complètes et uniformes permettant de produire des médicaments sûrs, efficaces, disponibles et enregistrés de la façon la plus efficace possible et à des coûts raisonnables au niveau mondial. Autrement dit, ce processus a permis la normalisation des dossiers d'AMM et la diminution du nombre d'essais à réaliser en cas de demande conjointe sur plusieurs pays. [(12) (17)]

Les lignes directrices de l'ICH couvrent actuellement 4 grands thèmes: (1)

- ICH Q : International Conference on Harmonization Quality avec 12 lignes directrices sur la qualité depuis le principe actif jusqu'au produit fini.
- ICH S : International Conference on Harmonization Security avec 11 lignes directrices traitant les études précliniques in-vitro et in-vivo.
- ICH E : International Conference on Harmonization Efficacy avec 18 lignes directrices sur les études cliniques chez l'homme.
- ICH M : International Conference on Harmonization Multidisciplinary avec 8 lignes directrices utilisée dans le développement et la mise en place de ces guides.

Au début des années 2000, le comité de l'ICH a constaté la nécessité d'intégrer une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique, c'est ainsi que trois guidances ont été mises en place. Il s'agit de :

- L'ICH Q8 : qui a introduit le concept de gestion de la qualité dès la conception et le développement du médicament.
- L'ICH Q9 : qui traite la gestion du risque lors de la fabrication du médicament.
- L'ICH Q10 : qui développe l'organisation du « système qualité pharmaceutique » relatif aux systèmes de gestion de la qualité. [(17) (18)]

L'ICH Q10 permet la mise en œuvre efficace des systèmes de gestion des risques qualité décrits dans l'ICH Q9 « Quality Risk Management ».

A la différence des autres normes ICH qui sont d'application obligatoire, ces trois guidances sont considérées comme une source d'information et non comme un texte imposable. D'ailleurs, elles sont en cours d'intégration par les BPF et en cours de mise en place par les entreprises pharmaceutiques. [(12) (17)]

### **II.3 International Organization for Standardization :**

Il s'agit d'une organisation non gouvernementale née en 1946, qui vise à faciliter la coordination et l'unification internationale des normes industrielles. L'ISO établit des documents qui définissent des exigences, des spécifications, des lignes directrices ou des caractéristiques à utiliser systématiquement pour assurer l'aptitude à l'emploi des matériaux, produits, processus et services. (19)

A la différence des lignes directrices de l'ICH, celles de l'ISO sont dédiées à toutes les entreprises en non seulement à l'industrie pharmaceutique. [(1) (12)]

Dans le secteur pharmaceutique, les normes relatives aux bonnes pratiques de management de la qualité sont décrites dans la série des 9000 à savoir :

- ✓ **ISO 9000 :2015 "Systèmes de Management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire"** Cette norme décrit les 8 principes du management de la qualité et définit la terminologie employée dans la norme ISO 9001. (12)

✓ **ISO 9001 : 2015 "Systèmes de management de la qualité - Exigences"**

C'est la seule norme pouvant servir de base à audit et certification. Elle définit des exigences pour la mise en place d'un système de management de la qualité pour les entreprises désirant améliorer la satisfaction de leurs clients et fournir des produits conformes. [(12) (19)]

✓ **ISO 9004 : 2009 "Systèmes de management de la qualité - Lignes directrices pour l'amélioration des performances"** Cette norme fournit des lignes directrices permettant aux entreprises de réaliser des performances durables par une approche de management par la qualité. [(12) (19)]

Afin d'atteindre leur but majeur en matière de qualité, les industries pharmaceutiques se sont allées vers l'intégration d'un système de management des risques leur permettant d'appliquer une analyse approfondie tout au long du cycle de fabrication des médicaments.

Alors qu'est ce qu'un système de gestion de risques ? Comment peut-il garantir la maîtrise des risques qui pèsent sur la qualité ? Quelle est sa démarche ? Et quels sont ses outils ?



# Chapitre II

## La gestion des risques dans l'industrie pharmaceutique

*« La plus grande problématique de la vie c'est de ne pas connaître ce qu'on ne connaît pas; Et en cherchant à connaître ce qu'on ne connaît pas, on devient étudiant pour toujours »*

*Landry Makana*

## I. Notion de risque :

L'actualité nous rappelle continuellement que le risque zéro n'est qu'un absolu. En effet, la charge de la production industrielle face à l'augmentation des besoins exprimés nous confronte souvent à des risques pouvant avoir un impact sur la qualité du produit. Il est donc nécessaire de détecter l'ensemble de ces risques, de les identifier et de mettre en place des protocoles correctifs et préventifs bien étudiés afin d'éviter la survenue d'effets inattendus. (20)

### I.1 Définition :

Dans les dictionnaires, le risque peut désigner « *un danger, inconvénient plus ou moins probable auquel on est exposé* », ou encore « *un danger éventuel plus ou moins prévisible* ». (9)

La norme NF EN 61508, définit le risque comme étant « La combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de sa gravité ». (21)

Comme le risque est la prise en compte d'une exposition à un danger, l'ICH Q9 propose également une définition de la notion de risque : « The combination of the probability of occurrence of harm and the severity of that harm ». Autrement dit, le risque est la combinaison de la probabilité d'apparition d'un danger et de la sévérité de ses conséquences. [(21) (22)]

Deux types de risque peuvent être constatés : (23)

- **Le risque dommage** : qui correspond à des situations déjà étudiées et pour lesquelles des mesures ont été prise en matières de prévention et de protection ce qui veut dire qu'il existe un plan d'action.
- **le risque crise** : qui correspond à des situations pour lesquelles Il n'y a aucune expérience antérieure, donc il n'y a pas un plan d'action.

Dans le monde de l'industrie pharmaceutique, les risques doivent être maîtrisés pour assurer la qualité des produits et la sécurité des patients, mais aussi pour des raisons réglementaires et économiques. On parle alors de la gestion ou du management des risques. (24)

### I.2 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, deux caractéristiques supplémentaires et essentielles permettent de classer les risques, à savoir :

- **La gravité du risque** : c'est le caractère de ce qui est important, de ce qui ne peut être considéré comme léger (24), il varie selon la dangerosité et les moyens à mettre en œuvre pour le gérer. (21)
- **La fréquence d'apparition du risque (ou occurrence)**: qui est le nombre moyen d'occurrences attendues en un temps donné dans des conditions connues (24), 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. (21)

Afin de positionner les différentes zones de risque, il est indispensable de croiser les niveaux d'occurrence et de gravité dans une matrice de criticité. Une matrice gravité/occurrence a été proposée par la norme NF EN 50126 : [(21) (24)]

	Insignifiant	Marginal	Critique	Catastrophique
Invraisemblable	Négligeable	Négligeable	Négligeable	Négligeable
Improbable	Négligeable	Négligeable	Acceptable	Acceptable
Rare	Négligeable	Acceptable	Indésirable	Indésirable
Occasionnel	Acceptable	Indésirable	Indésirable	Inacceptable
Probable	Acceptable	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable
Fréquent	Indésirable	Inacceptable	Inacceptable	Inacceptable

**Tableau 2: Matrice criticité (Gravité/Occurrence) - NF EN 50126 (24)**

Selon la norme NF EN 50126, trois classes de risque peuvent être distinguées : (25)

- 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.

Note : même chose pour le risque inacceptable qui est une sous classe du risque résiduel. (24)

## **II. Concept de la gestion des risques qualité selon l'ICH Q9**

### **II.1 Objectifs de la gestion des risques :**

Sur le plan réglementaire, la gestion des risques, développée par les textes de l'ICH Q9, est « optionnelle » mais surtout très bénéfique si elle est correctement menée. (9)

La démarche de gestion des risques cible la maîtrise des dangers accompagnant le risque pour rendre ce dernier acceptable. Différents objectifs sont visés selon le domaine d'activité : (9)

- La sécurité des personnes : clients ou usagers, personnel, personnes situées dans l'environnement. La maîtrise du risque écologique et la protection de l'environnement peuvent être intégrées dans cette catégorie d'objectifs ;
- La sécurité financière et la pérennité de l'entreprise par l'optimisation des coûts générés par la prévention des risques ;
- La sécurité juridique par la constitution de preuve que des mesures de prévention et de gestion des risques étaient mises en place en cas de survenue d'un dommage ;
- La préservation de la réputation et de l'image de l'entreprise par la maîtrise des risques pouvant affecter la confiance à long terme des parties prenantes (fournisseurs, clients, salariés, actionnaires) ;
- Le maintien de l'assurabilité d'un établissement.

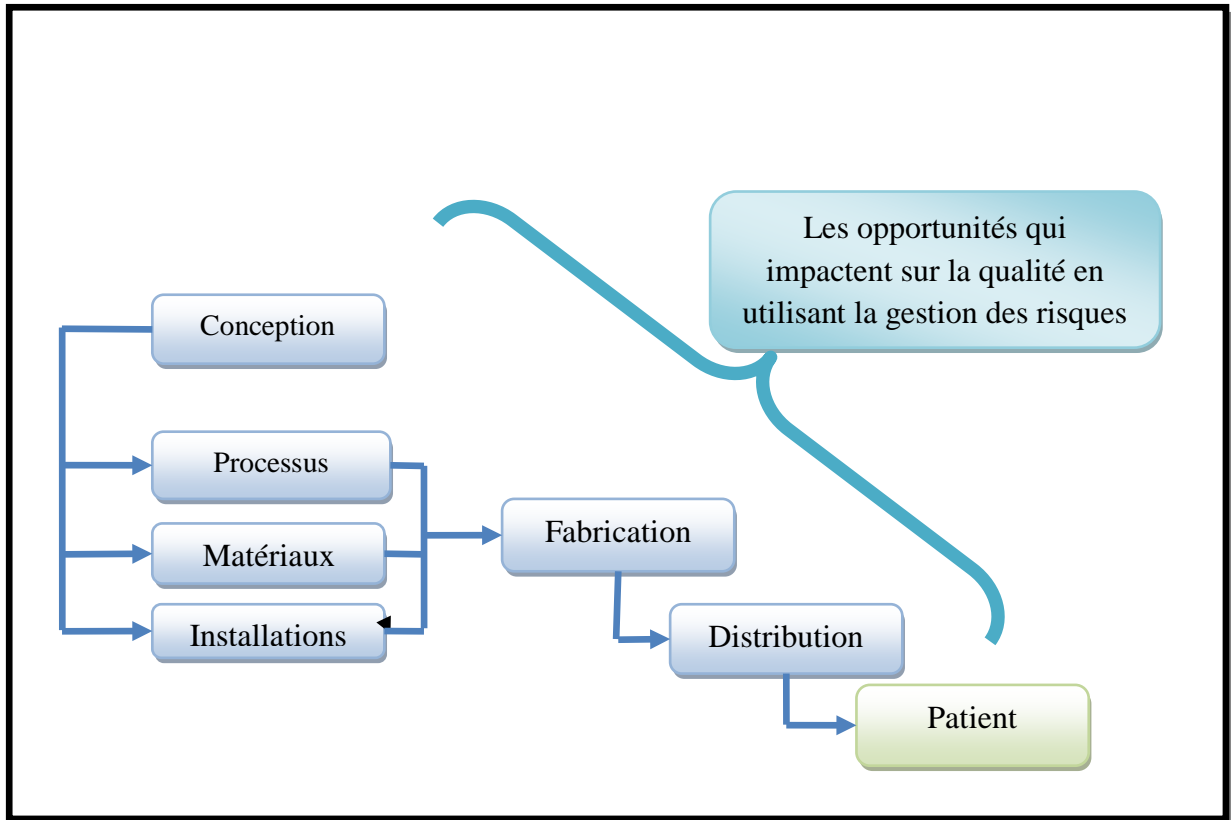
### **II.2 Processus de la gestion des risques :**

#### **II.2.1 Principe :**

La gestion des risques qualité fait partie intégrante d'un système qualité pharmaceutique efficace. Il s'agit d'un processus systématique comprenant l'identification, l'évaluation, le contrôle, la communication et la revue des risques potentiels de qualité tout au long du cycle de vie du médicament. [(9) (26)]

Elle s'appuie sur deux principes essentiels : (26)

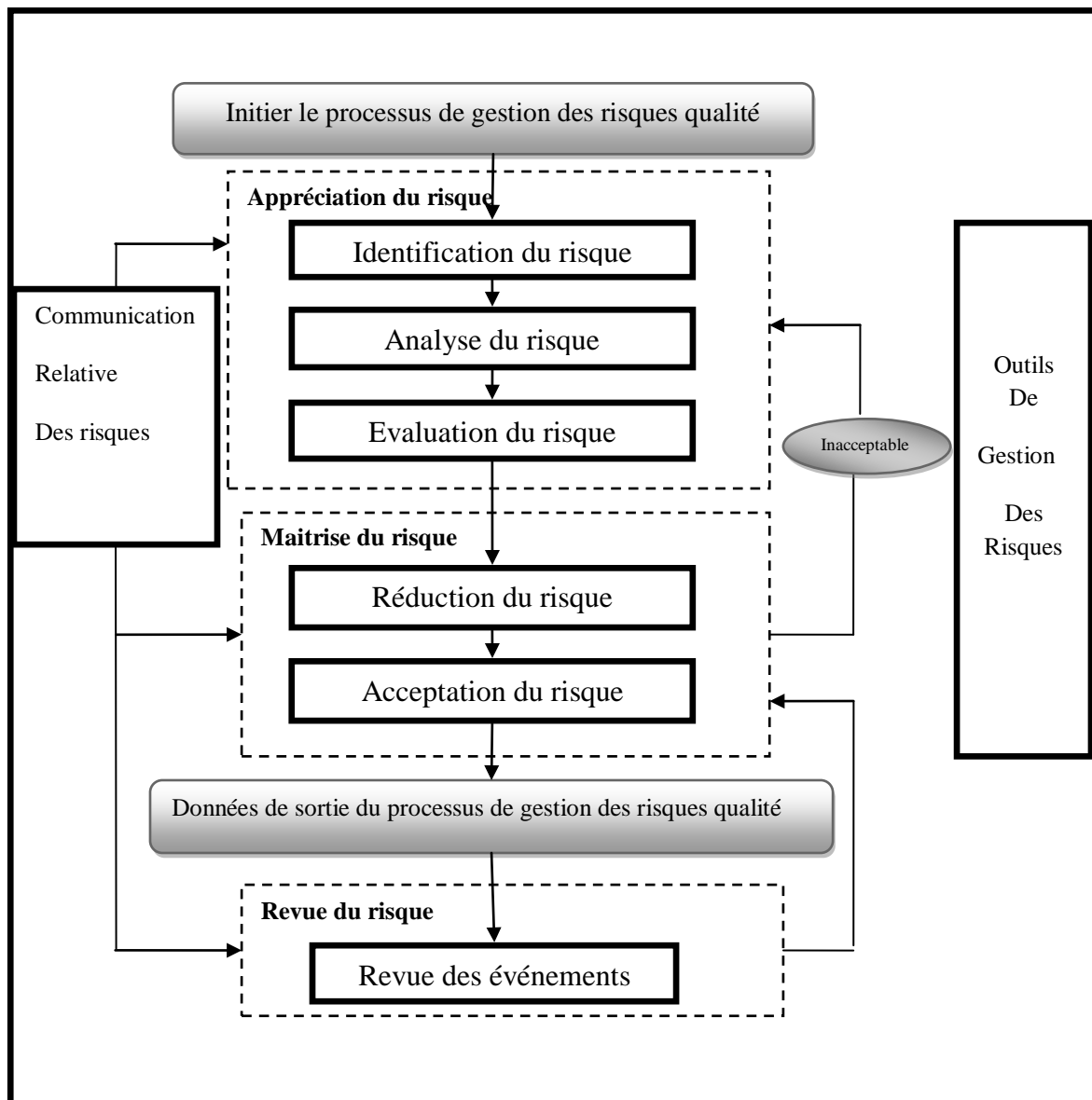
- Evaluation scientifique du risque Qualité visant la protection du patient.
- Proportionnalité entre le niveau de risque et le niveau d'effort, de formalisation et de documentation du processus.



**Figure 5: Application du management du risque qualité tout au long du cycle de vie du produit (26)**

### II.2.2 Protocole de gestion des risques :

Les grandes étapes du processus de management du risque Qualité peuvent être résumées dans le schéma ci-dessous : (27)



**Figure 6: Vue d'ensemble du processus de gestion du risque Qualité**

Le schéma ci-dessus présente un modèle officiel du processus de management du risque Qualité donné par l'ICH Q9. Cependant, le recours à des processus informels (outils et procédures internes, empiriques) reste toujours valable. (26)

Ce modèle montre bien tous les éléments structuraux du processus. Cependant, il ne nous renseigne plus sur les étapes décisionnelles car les décisions peuvent être prises à tout point du processus. (22)

Pour qu'un processus soit robuste, on doit prendre en compte tous ses éléments à savoir :

- 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 ».

### **Etape 01 : Appréciation du risque**

Cette étape est un ensemble de trois démarches séquentielles et consécutives :

#### **a) Identification de risque :**

L'identification du risque consiste à répondre à la question suivante “*Qu'est ce qui peut mal tourner ?*”, en y incluant les possibles conséquences, et ce par la collecte et la recherche de tout type d'informations (données historiques, analyses théoriques, opinions éclairées et préoccupations des parties prenantes) nécessaires pour définir les dangers se référant à la question du risque ou à la description du problème. (22)

#### **Selon la norme ISO/CEI Guide 73,2002 :**

« *L'identification des facteurs des risques est un processus permettant de trouver, lister et caractériser les éléments du risque. Les éléments peuvent inclure les sources, les événements, les conséquences et la probabilité* ». (21)

Cette étape peut se faire en deux sens : (21)

- **Identification à priori** : il s'agit d'estimer les processus à risques en précisant les étapes dangereuses et d'agir de façon à diminuer leur fréquence en apportant des actions préventives éliminant les causes, et/ou à réduire leur gravité par la mise en œuvre d'actions protectrices limitant les conséquences.
- **Identification à postériori** : il s'agit de détecter le risque en se basant sur des événements qui confirment déjà sa présence. Ce type d'identification permet la mise en place d'actions correctives réduisant l'impact du risque sur le bon fonctionnement d'un système.

**b) Analyse du risque :**

Cette étape consiste en l'estimation du risque en relation avec les dangers identifiés afin de quantifier leurs importances et donc déduire leurs degrés de criticité.

Il s'agit d'un processus qualitatif ou quantitatif qui relie la probabilité de l'occurrence et la gravité des dangers. Dans certains outils de gestion de risque, la détectabilité du danger intervient aussi comme facteur d'estimation du risque. [(9) (26)]

Cette analyse peut être soit : (21)

- **Déterministe** : qui se base sur l'analyse des dysfonctionnements pour identifier les scénarios les plus graves et en évaluer les conséquences même s'ils ne sont pas les plus représentatifs.
- **Probabiliste** : qui vise à détailler les différentes possibilités de scénario et en évaluer à la fois les probabilités et les conséquences. Ces résultats sont comparés à des critères d'acceptabilité pour, le cas échéant, renforcer les mesures de maîtrise des risques.

**c) Evaluation du risque :**

C'est la comparaison du risque identifié et analysé aux critères de risque donnés, cette étape représente la base pour la prise de décisions. (26)

Le résultat de cette évaluation peut être soit : (21)

- Une description qualitative utilisant des critères qualitatifs précisément définis comme « haut, moyen, et faible ».
- Une estimation quantitative nécessitant le calcul de la criticité (Indice de Priorité de Risque), définie préalablement par l'occurrence et la gravité

Lors de cette évaluation, les niveaux des dangers et des expositions sont croisés au moyen d'une grille de criticité permettant de prioriser les risques, et donc les actions à mettre en œuvre pour les maîtriser. (21)



**Etape 02 : Contrôle du risque**

C'est l'étape de la prise de décision si le risque doit être éliminé, diminué ou tout simplement accepté par référence aux résultats de l'évaluation.

Les efforts mis en place pour la maîtrise du risque dépendent du niveau du risque et de la gravité de ses conséquences. (28)

A cette étape, l'attention se concentre sur les questions suivantes : (26)

- Le risque est-il à un niveau acceptable ?
- Que peut-il être fait pour réduire ou éliminer le risque ?
- Quel est l'équilibre adéquat entre les bénéfices, les risques et les ressources ?
- Y a-t-il de nouveaux risques introduits suite au contrôle des risques identifiés?

**L'acceptation du risque :** le risque est accepté si la criticité est acceptable et n'affecte pas la sécurité des patients. Dans la pratique, le risque résiduel ainsi que les risques non encore spécifiés peuvent avoir une décision passive d'acceptation. [(21) (29)]

**La suppression ou la réduction du risque:** c'est à dire une élimination totale du risque ou bien son atténuation jusqu'au niveau acceptable. [(21) (29)]

Cette réduction fait appel à des actions préventives visant à diminuer la probabilité d'apparition, ou bien à des actions protectrices visant à réduire la gravité de ces effets. L'augmentation de la détectabilité de la défaillance permet aussi de réduire le risque soit au moment où il se produit soit avant qu'il se passe. (21)

Dans certains cas, la mise en place de ces mesures peut causer l'apparition de nouveaux risques ou encore augmenter l'impact de risques existants. De ce fait, une nouvelle étude de risque est indispensable pour identifier et évaluer les changements induits. (21)

**Etape 03 : Communication sur le risque**

Partant du principe que « 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, que ce soit à l'intérieur même du site, de l'entreprise, ou envers les autorités réglementaires ou le patient. Ces derniers peuvent fournir

des renseignements, un savoir, un savoir-faire ou un point de vue bénéfiques tout au long du processus. Les informations communiquées peuvent être relatives à l'existence, la probabilité, la sévérité, la détectabilité, le contrôle, l'acceptabilité, ou d'autres aspects du risque Qualité. [(21) (22)]

#### **Etape 04 : Revue du risque**

Les résultats obtenus lors du processus de gestion du risque doivent être vérifiés périodiquement et suivi en permanence pour évaluer l'efficacité des actions mises en place. (29)

La revue du risque intervient en fin de processus après avoir mené plusieurs études. Sa fréquence est fonction du niveau du risque. Elle permet de lister tous les risques liés au processus et de mettre en question leur acceptabilité initiale. [(29) (26)]

En effet, certains évènements peuvent impacter la décision initiale, qu'ils soient planifiés (résultats de revue produit, inspections, audits, maîtrise des changements) ou non (cause racine issue d'une investigation, rappel). Ils peuvent causer l'apparition de nouveaux risques ou encore augmenter l'impact de risques existants. De ce fait, une nouvelle étude de risque est indispensable pour identifier et évaluer les changements induits. (21)

### **III. Les outils ICH Q9 pour la gestion des risques qualité :**

Le guide ICH Q9 donne les différents outils de gestion de risque utilisés en industrie pharmaceutique. Il s'agit de méthodes simples, documentées et reproductibles permettant d'organiser les informations retenues et de faciliter la prise de décisions lors de l'analyse des risques. (28)

Ces outils peuvent revêtir un caractère inductif où la méthodologie de recherche va de l'analyse des causes pour arriver aux conséquences (exemples : HACCP, AMDEC, HAZOP, APR) ou encore un caractère déductif allant de l'évènement pour aboutir à la combinaison de causes (Exemple : arbre de défaillance). (Figure n°6) (21) Cependant, ils doivent tous répondre aux critères suivants : (26)

- Se concentrer sur la sécurité du patient et l'efficacité thérapeutique ;

- Faciliter les décisions basées sur une approche scientifique et permettant de justifier la criticité ;
- Permettre une évaluation reproductible du risque (outil structuré et simple) ;
- Etre facilement intégré dans le système Qualité global ;
- Etre convenablement décrit et documenté.

Ces outils sont adaptés à la situation étudiée en accord avec l'un des deux principes de management de risque qualité qu'est la proportionnalité entre le niveau du risque et les efforts fournis. L'APR par exemple s'utilise sur un périmètre large (évaluer les risques sur un site, un atelier,...) tandis que l'HAZOP, l'AMDEC et l'HACCP visent un périmètre plus restreint tel qu'un procédé de fabrication, un équipement, un local ou une méthode.

Pour plus de flexibilité dans l'application des principes de la gestion de risque qualité, ces outils peuvent être combinés entre eux. (9)

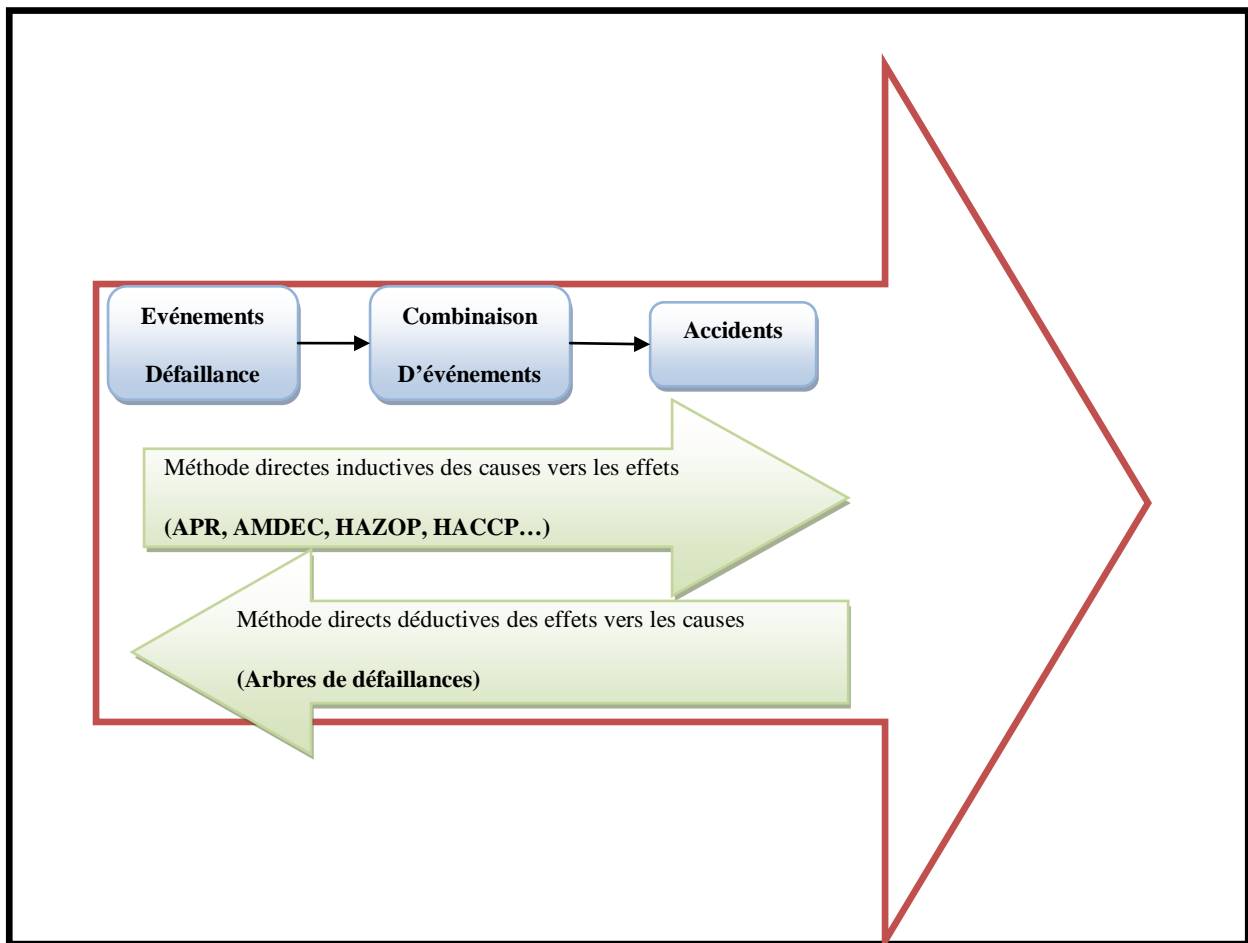


Figure 7: Les démarches inductives et déductives (21)

Dans ce qui suit, nous traitons les principes et les objectifs des principaux outils utilisés dans la gestion des risques qualité.

### **III.1 Analyse préliminaire des risques (APR) :**

Cet outil a été élaboré en 1960 par l'armée américaine et ensuite utilisé dans plusieurs domaines industriels notamment dans l'industrie des médicaments. (21)

C'est une méthode d'analyse permettant d'identifier les dangers, les risques et les événements inattendus, et d'estimer leur probabilité d'occurrence, leurs effets et conséquences dans le but de trouver des solutions permettant de les réduire. [(28) (9)]

L'APR constitue un premier outil d'identification des risques, utilisée au stade de conception d'une installation ou d'un projet ou lors de l'analyse de risque sur une installation complexe existante. Elle est basée sur l'expérience et la connaissance des experts et grâce à des listes d'éléments et de situations dangereuses en fonction du domaine d'application. (26)

Cet outil a comme principe : (28)

- Estimer l'apparition et l'identification de risque ;
- Définir les conséquences les plus probables de ce risque ;
- Déterminer le niveau de risque par classement selon la gravité et la probabilité d'apparition ;
- Mettre en place des actions correctives.

En général, les risques détectés par l'APR doivent être réévalués par d'autres outils de gestion de risque à savoir l'AMDEC et l'arbre de défaillance. (28)

### **III.2 Arbre des défaillances (AdD) :**

Cette méthode est basée sur la détermination de la cascade et de la combinaison d'évènements de base pouvant conduire à l'évènement redouté défini au préalable. Autrement dit, c'est une représentation graphique des multiples causes d'un évènement redouté.

L'analyse par l'arbre de défaillance constitue la seule méthode déductive indiquée par L' ICH Q9. Elle peut se dérouler en trois étapes : (9)

- Détermination de l'évènement redouté étudié et ses limites ;

- Réalisation de l'arbre ;
- Exploitation de l'arbre : exploitation qualitative en déterminant les faiblesses du système et quantitative en évaluant la probabilité de survenue de l'événement redouté à partir des probabilités d'occurrence des événements de base. (9)

Tout événement de base doit réunir les caractéristiques suivantes : (26)

- Il doit être indépendant des autres événements de base ;
- Il ne doit pas être décomposable en éléments plus simples ;
- Il doit avoir une fréquence évaluable.

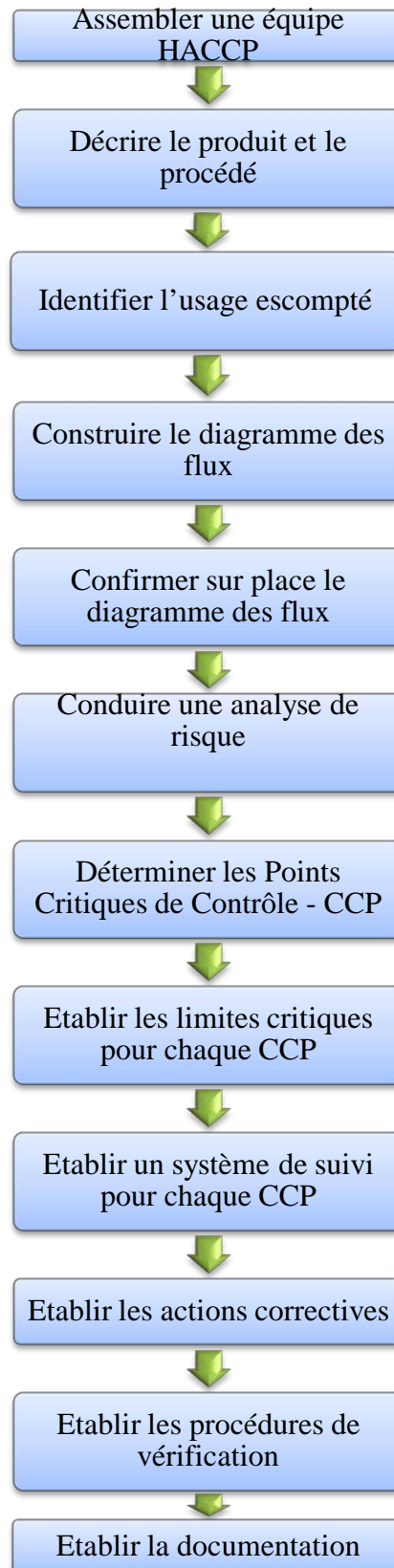
### **III.3 HACCP: Hazard Analysis Critical Control Point:**

La méthodologie d'Analyse des Dangers et des Points de Contrôle Critiques (*Hazard Analysis and Critical Control Point - HACCP*) a été créée à la fin des années 60 comme un système de sécurité alimentaire permettant la prévention des dangers et la réduction des risques qui peuvent apparaître à des points précis de la chaîne alimentaire. (26)

Aujourd'hui, cette méthode est largement utilisée en tant qu'approche scientifique et systématique pour identifier les dangers et les points critiques de leur contrôle afin de prévenir, supprimer ou alors réduire tout événement potentiel. (9)

Le système HACCP se base sur sept principes fondamentaux : (26)

1. Mener une analyse des risques et établir des mesures préventives à chaque étape du cycle de vie du produit ;
2. Identifier les points critiques de contrôle (CCP) ;
3. Etablir les limites de criticité et les niveaux cibles pour vérifier la maîtrise du CCP ;
4. Créer un système de suivi de la maîtrise des CCP ;
5. Définir un plan d'actions correctives quand le CCP est hors norme ;
6. Vérifier l'efficacité du système HACCP grâce à l'établissement de procédures de contrôle ;
7. Documenter l'analyse par la mise en place d'un système d'enregistrement.



**Figure 8: Les douze étapes de conduite d'une analyse HACCP (26)**

### III.4 HAZOP : ( Hazard Operability Analysis)

La méthode HAZOP a été développée en 1963 pour l'analyse des risques des systèmes thermo-hydrauliques. Il s'agit d'une méthode semblable à celle de l'AMDEC sauf que l'HAZOP prend en compte les déviations potentielles des différents paramètres relatifs au fonctionnement d'une installation. (26)

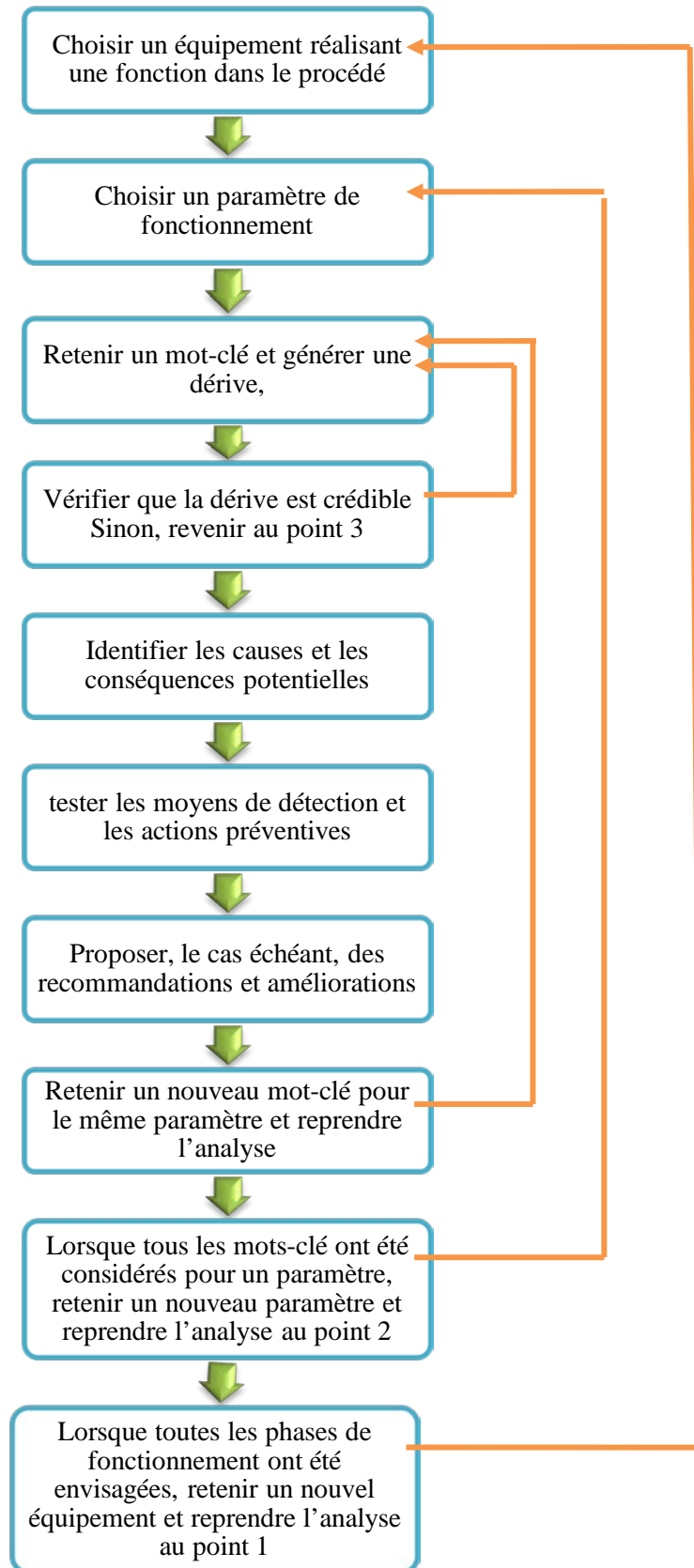
L'équipe responsable de l'étude doit estimer les causes et les conséquences de chaque déviation, améliorer la détectabilité en vue de les prévenir ou, le cas échéant, apporter des actions correctives garantissant la sécurité du fonctionnement. La méthodologie adoptée repose tout d'abord sur une description détaillée du fonctionnement du processus étudié en le divisant en plusieurs phases, et puis sur la détection de tous les écarts possibles au moyen de mots clés. [(9, 26)]

Ces mots-clés permettent de qualifier un type écart et de générer systématiquement les dérives à prendre en considération. (21)

<b>Mot-guide</b>	<b>Signification</b>
<b>Pas de</b>	Négation totale.
<b>Plus de, Trop de</b>	Augmentation quantitative d'une quantité ou d'un paramètre du procédé.
<b>Moins de, Pas assez de</b>	Diminution quantitative d'une quantité ou d'un paramètre du procédé.
<b>Inverse</b>	Opposé logique de l'objectif du procédé.
<b>Plus long</b>	La durée d'une opération du procédé est plus longue.
<b>Plus court</b>	La durée d'une opération du procédé est plus courte.
<b>Plus tôt</b>	Une opération du procédé se produit avant le moment prévu.
<b>Plus tard</b>	Une opération du procédé se produit après le moment prévu.

**Tableau 3: Les principaux mots guides et signification (21)**

L'analyse des risques par l'HAZOP fait appel à une succession d'étapes comme le montre le schéma ci-dessous : (26)



**Figure 9: Les dix étapes de conduite d'une analyse HAZOP**



Il est important de signaler qu'il n'ya pas une méthode HAZOP précise exigée par les autorités réglementaires pour l'analyse des risques. Par conséquent, cet outil peut être modifié selon l'intérêt de l'utilisateur et utilisé pour compléter d'autres outils d'analyse de risque vue son caractère qualitatif. (30)

### **III.5 AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) :**

#### **III.5.1 Définition :**

Lors des années 1950, les Américains développèrent le concept AMDEC au sein de leurs industries aérospatiale et militaire dans le but de maîtriser la sécurité de leurs équipements, sous le nom de Failure Mode and Effects and Criticality Analysis (FMECA ou FMEA). (31)

L'AMDEC<sup>1</sup> est un outil méthodologique qui assure l'analyse des modes de défaillance en évaluant leurs effets ainsi que leur criticité comme l'indique son nom. Cet outil vise l'étude et l'analyse de tous les effets inattendus ou mal gérés dans le fonctionnement d'un produit, d'un processus de production ou de moyens de production, afin de garantir la sûreté de leur fonctionnement (sécurité, fiabilité, maintenabilité et disponibilité). (32)

Autrement dit, cette méthode consiste à examiner méthodiquement les défaillances potentielles des systèmes, leurs causes et leurs conséquences sur le fonctionnement de l'ensemble. Après une hiérarchisation des défaillances potentielles, basée sur l'estimation de leur criticité, des actions préventives et/ou correctives sont déclenchées et suivies. (9)

#### **III.5.2 Types d'AMDEC:**

Il existe plusieurs types d'AMDEC dont les plus importants et les plus utilisés sont :

- AMDEC procédé.
- AMDEC produit.
- AMDEC sécurité.
- AMDEC moyen ou machines.
- AMDEC organisation.

---

<sup>1</sup> l'AMDEC : est une analyse de problème potentiel et non pas une analyse de problème avéré

31. XVIII AMDEC – Guide pratique.

- AMDEC service. (33)

### III.5.3 Aspects d'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.

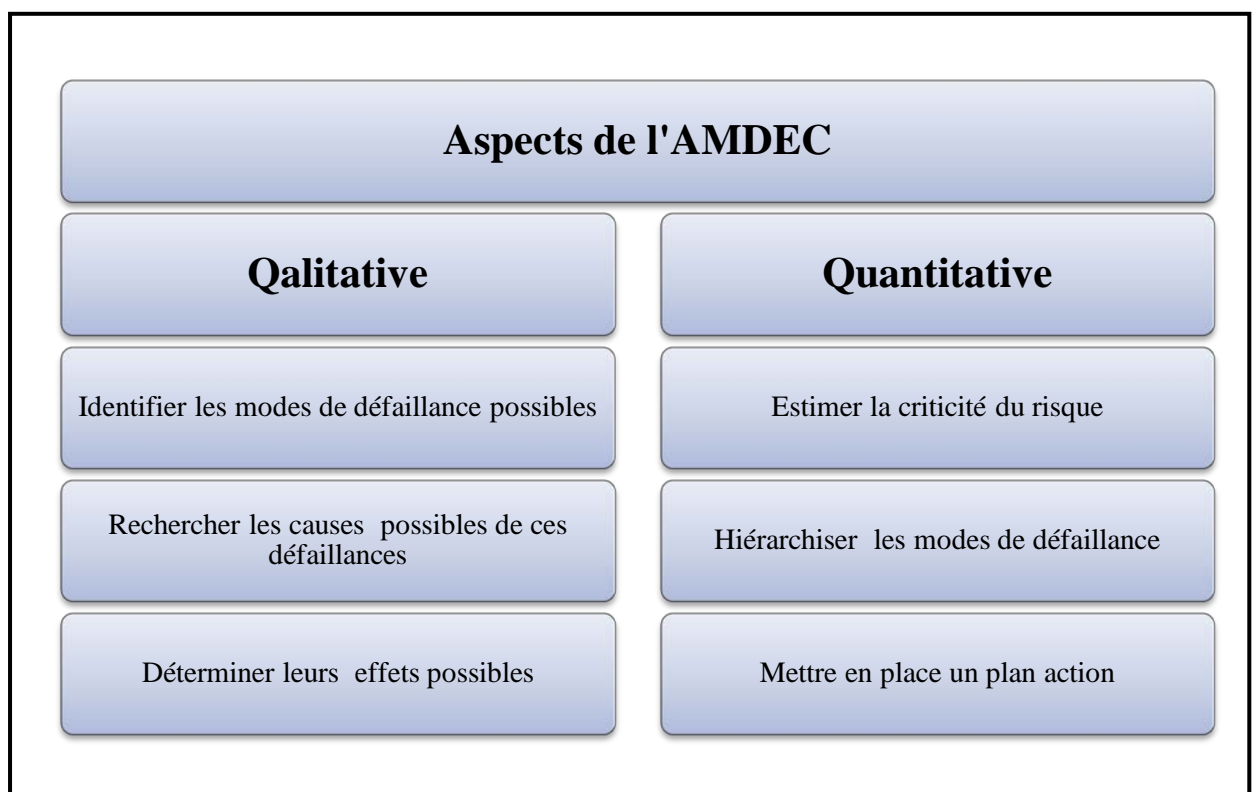
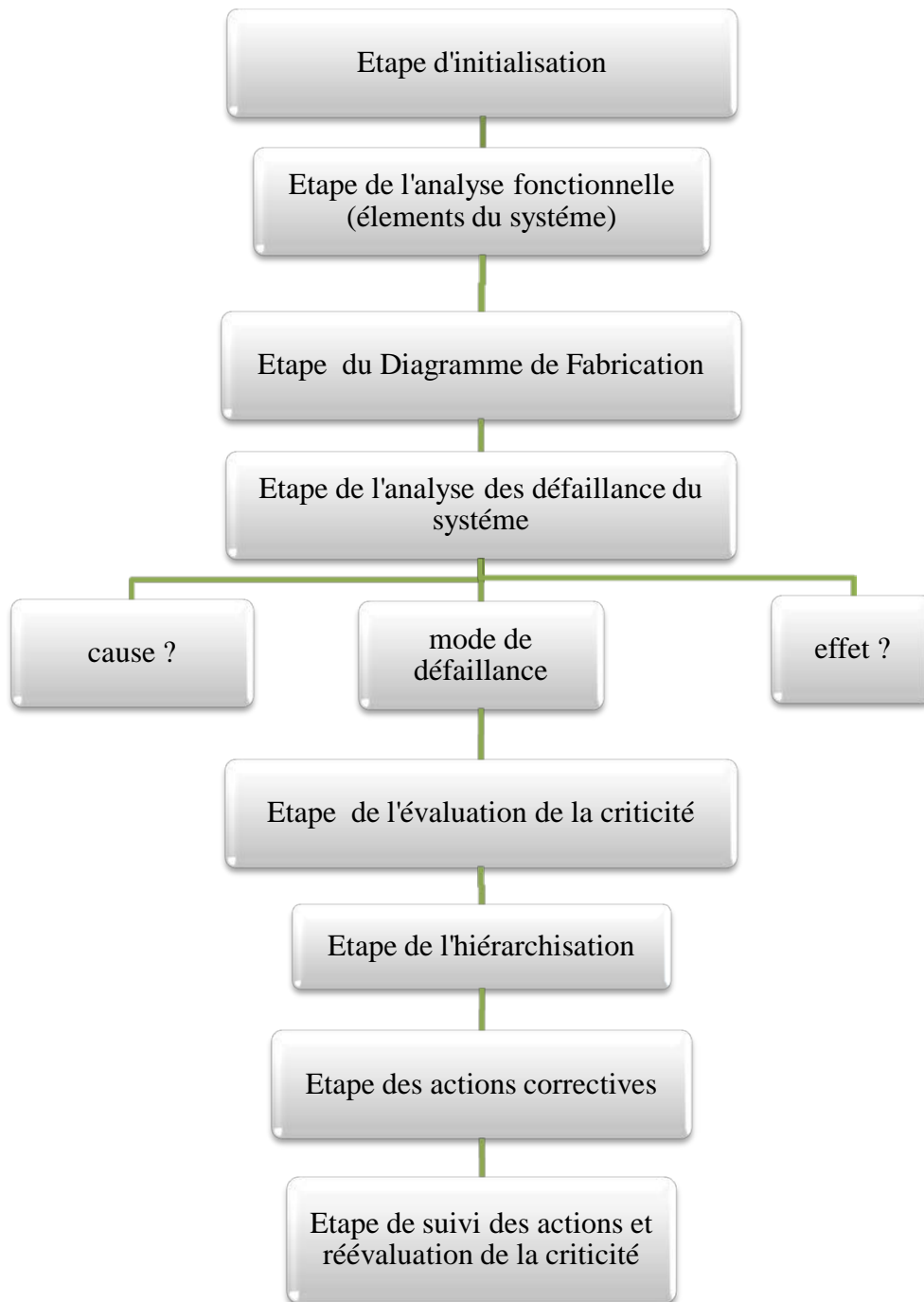


Figure 10: Les aspects de la méthode AMDEC (21)

### III.5.4 La démarche de l'analyse AMDEC :

L'étude des défaillances par l'outil AMDEC se fait généralement en huit étapes :



**Figure 11: Les étapes de la méthode AMDEC (26)**

### **Etape 1 : Initialisation de l'étude**

Cette étape consiste à :

- Constituer un groupe de travail pluridisciplinaire ;
- Fixer les buts et les objectifs à atteindre ;
- Définir la phase de fonctionnement étudiée ;
- Etablir le planning et les documents de travail. (32)

**Etape 2 : Analyse fonctionnelle**

Cette étape consiste à lister toutes les fonctions que ce système doit accomplir durant sa vie afin de faciliter la détermination des défaillances potentielles.

Une défaillance correspond à la disparition ou à la dégradation d'une fonction. De ce fait, chaque fonction doit répondre à la question « à quoi ça sert ? » ; La réponse doit comprendre un sujet et un verbe (exemple : « le couteau coupe » mais en cas de défaillance potentielle « le couteau ne coupe plus »). [(32) (9)]

**Etape 3 : Diagramme de Fabrication**

Une fois les informations de l'étape précédente recueillies, elles sont vérifiées sur la ligne de fabrication par l'équipe AMDEC pendant les heures de fonctionnement pour affirmer que ce qui est écrit correspond à ce qui se réalise sur le site. (21)

**Etape 4 : Analyse des défaillances**

L'analyse des défaillances débute tout d'abord par l'identification des défaillances potentielles, ensuite par l'identification des effets potentiels de ces défaillances (situation dangereuse, événement dangereux et dommages) ainsi que les causes possibles responsables de leur apparition. (24)

Cette étape est fondée sur les quatre questions de base de l'AMDEC :

<b>Modes de défaillance potentielle</b>	<b>Effets possibles</b>	<b>Cause possibles</b>	<b>Plan de Surveillance</b>
<b>Qu'est-ce qui pourrait aller mal ?</b>	<b>Quels pourraient être les effets ?</b>	<b>Quelles pourraient être les causes ?</b>	<b>Comment faire pour voir ça ?</b>

**Tableau 4: Les quatre questions de base de l'AMDEC (33)**

- **Les modes de défaillance** : c'est la façon dont le système ne peut plus remplir sa fonction, Il existe cinq modes génériques de défaillance : perte de fonction, fonctionnement intempestif, refus de s'arrêter, refus de démarrer, fonctionnement dégradé. (26)
- **Les causes** : c'est l'évènement ou la chose qui conduit au mode de défaillance. On l'exprime en termes d'écart par rapport à la norme. (26)
- **Les effets** : c'est la conséquence relative à un mode de défaillance. (26)
- **La criticité** : c'est la cotation de la défaillance. (26)

### Etape 5 : Evaluation de la criticité

La criticité de défaillance ou encore appelée la cotation de défaillance est évaluée à partir du trio mode- cause- effets de la défaillance potentielle selon les critères suivants :

- **F : La Fréquence d'occurrence** : c'est la probabilité de défaillances, (21) c'est une estimation de la période pour laquelle la défaillance peut se produire. (34)
- **D : La non-déteçtabilité de la cause de la défaillance** : en période de conception, si le produit a une défaillance potentielle, il aura plus au ou moins de chance d'être signalé. (21)  
En production, la probabilité de non détection du problème est liée d'une part aux contrôles effectués durant tout le cycle de fabrication et d'autre part à la nature des défauts. (34)
- **G: La gravité de la défaillance** : c'est l'importance de la conséquence que génère l'apparition de la défaillance, (21) cette gravité est liée aux effets induits par le mode de défaillance. (34)

A partir de ces paramètres, on définit l'indice de criticité ou l'indice de priorité de risque « IPR » qui représente : (26)

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

Avec :

- **G** : indice de gravité

- **F** : indice de fréquence
- **D** : indice de détectabilité

Plus la criticité est élevée, plus la défaillance est en mode critique. (35) Dès qu'elle dépasse 100, il est nécessaire d'envisager une action corrective afin de diminuer sa valeur en dessous de la limite. On agit le plus souvent de façon à diminuer la fréquence d'apparition de la cause et à améliorer les possibilités de détection sans toucher à la gravité qui est difficile à modifier sans une modification de la conception. (21)

Chaque action corrective doit préciser : (21)

- Quel est le type d'action envisagée ?
- Qui a la responsabilité de l'action ?
- Les notes espérées à l'issue de cette action.

L'emploi de grilles de cotation permet une évaluation relative de la criticité des défaillances. En effet, elles ne sont pas standardisées, et c'est à l'équipe chargée de ce travail de les déterminer selon le type de produit fabriqué ou le processus utilisé. (26)

### **Etape 6 : Hiérarchisation**

Vue la grande variété des défaillances potentielles pouvant survenir tout au long du cycle de vie du produit, une hiérarchisation de ces défaillances est indispensable dans le processus AMDEC. Elle permet de classer les modes de défaillance selon leur criticité ce qui permet de décider les actions prioritaires à envisager. (9)

Le classement est fait par ordre décroissant, généralement en quatre catégories ( $C > 100$  ;  $100 > C > 50$  ;  $50 > C > 20$  ;  $20 > C$ ). Ce classement permet de moduler la priorité des actions préventives variant en fonction de la catégorie. (21)

Selon les scores obtenus, le niveau de risque de la défaillance est défini sur une échelle de criticité, « Critique », « Majeur » ou « Mineur ».

### **Etape 7 : Prise en charge des défaillances : « Actions correctives et préventives »**

Dés que les modes de défaillance critiques sont mis en évidence, les actions préventives et correctives sont proposées pour permettre une diminution du taux de criticité de la défaillance et cela en modifiant l'un des trois paramètres de la défaillance :  $G \times F \times D$ .

- **Actions correctives** : c'est la mise en place de plans dont le but est de corriger tous les effets détectés et de les neutraliser. (26)
- **Actions préventives** : c'est la mise en place des actions pour éviter l'apparition de ces effets à nouveau après les différentes corrections mises en place. (21)

### **Etape 8 : suivi des actions et réévaluation de la criticité**

L'indice de criticité est recalculé pour chaque mode de défaillance en prenant en considération les actions mises en place, et il est indispensable de vérifier que les buts et les objectifs tracés au début sont atteints à la fin de cette étude. (9)

L'intérêt de cette étape est de déterminer l'impact et l'efficacité des actions prises. Le nouvel indice de criticité doit donc être inférieur au seuil de criticité. (21)

AMDEC est l'une des méthodes les plus fréquemment utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour la gestion des risques relatifs aux équipements et installations. (26)

## **III.6 Autres outils complémentaires :**

### **III.6.1 Diagramme 80/20 (diagramme de Pareto) :**

Créé par l'économiste Vilfredo Pareto, et rendu populaire par Juran dans le domaine de la qualité. Le diagramme de Pareto se présente sous forme de graphe en bandes simples, il se base sur la loi du 80/20, c'est-à-dire, 20% des causes permettent d'expliquer 80% du problème. (1)

Le diagramme de Pareto sert à recueillir l'ensemble des causes possibles pour une seule défaillance ou anomalie détectée, et à les classer par la suite par un ordre décroissant selon l'impact de leurs effets, ce qui permet de sélectionner les causes les plus importantes et donc établir des priorités d'action. (36)

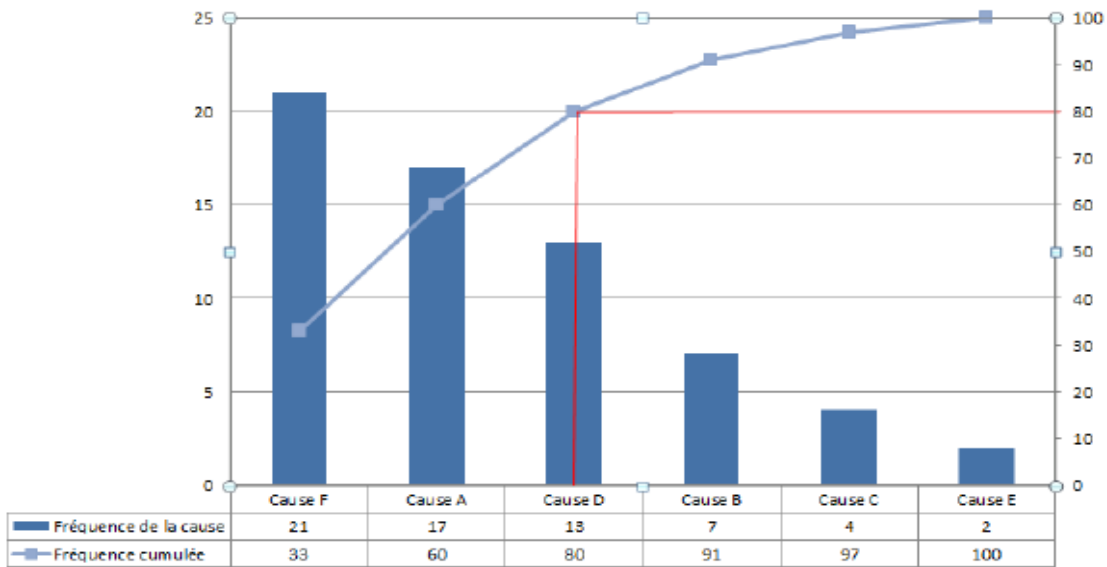


Figure 12: Représentation du diagramme de Pareto (1)

**III.6.2 Le diagramme causes-effets ou diagramme d’Ishikawa :**

Le diagramme causes – effets est communément appelé diagramme d’Ishikawa ou diagramme en arrêtes de poissons ou encore les 5M. Cette technique fut développée en 1962 par l’ingénieur japonais Kaoru Ishikawa. (1)

Elle permet d’identifier les causes potentielles d’un problème en se posant continuellement la question « pourquoi ? ». Les données obtenues sont ensuite regroupées de façon structurée sous forme d’un arbre les classant en cinq catégories distinctes : main-d’œuvre, matériel, milieu, matière et méthode. [(16) (10) (36)]

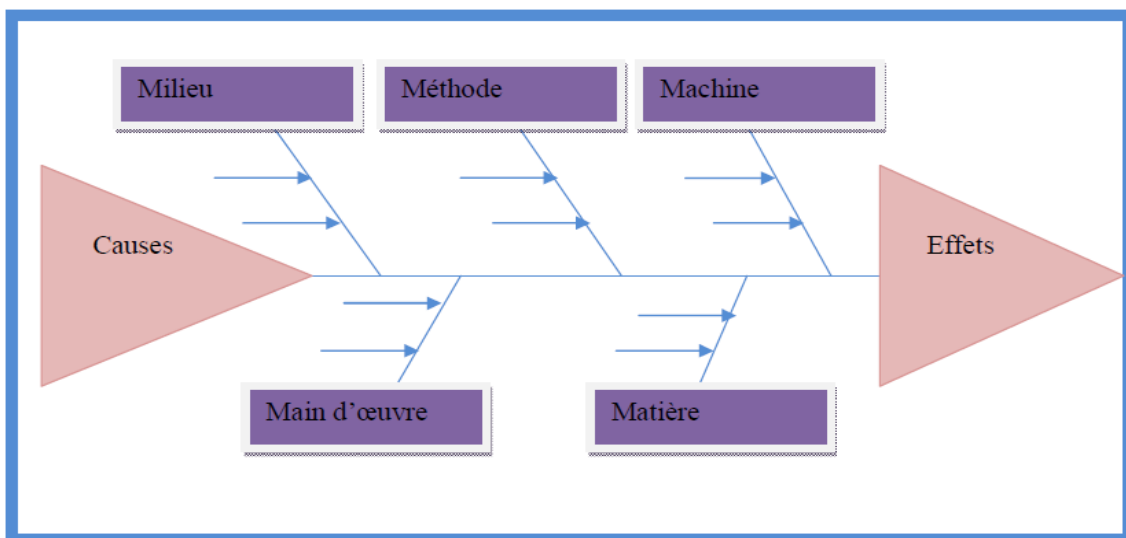


Figure 13: Représentation du diagramme d’Ishikawa (21)



# Chapitre III

## Conditionnement des médicaments

*« We cannot solve our problems with some thinking we used when we created them »*

*Albert Einstein*

## **I. Introduction :**

Le conditionnement des médicaments est un élément très ancien reconnu depuis l'Antiquité et qui a constamment évolué au fil du temps au même titre que le médicament lui-même. Actuellement, le conditionnement fait partie intégrante du médicament et doit répondre à toutes les normes de qualité exigées par les autorités. (37)

Le conditionnement se considère comme la dernière étape dans le processus de fabrication d'un produit pharmaceutique. Cette étape est primordiale puisqu'elle assure la stabilité du médicament et donc la sécurité du patient. (38)

## **II. Définition :**

Du point de vue commercial, le conditionnement est « *l'emballage de présentation et de vente d'une marchandise* ». Dans le secteur pharmaceutique, il peut être défini comme un ensemble d'éléments assurant la présentation d'un médicament avant sa mise sur le marché à l'exception d'éléments utilisés pour l'emballage au cours du transport des médicaments. De façon plus générale, le conditionnement correspond à tout matériel permettant de protéger le médicament tout au long de son cycle de vie. [(37) (39)]

Le terme conditionnement est également employé pour désigner l'ensemble d'opérations qui associent au produit vrac un ou plusieurs articles de conditionnement conduisant à un produit fini de qualité. (38)

## **III. Rôle du conditionnement :**

Le conditionnement des produits médicamenteux fait partie intégrante des éléments essentiels conditionnant la qualité du produit. Il joue un rôle :

- Technique : assurant la protection et la conservation du produit contre tous les agents pouvant influencer sa qualité durant toute sa vie et jusqu'à son utilisation.
- Marketing : le conditionnement représente un moyen de publicité pour l'entreprise productrice de médicaments mis sur le marché.
- Informatif : la présence d'informations sur le conditionnement facilite l'utilisation du médicament par le consommateur. (40)

## **IV. Types de conditionnement :**

Lorsqu'il s'agit d'un produit médicamenteux, on peut distinguer plusieurs types de conditionnement selon le contact ou non entre le médicament et l'article de conditionnement.(37)

### **IV.1 Conditionnement primaire :**

C'est le cas où les articles ou bien les éléments de conditionnements utilisés se trouvent en contact direct avec le produit exemple : blister, flacon, ampoule... (41) Dans ce type de conditionnement, le produit est protégé depuis sa dernière étape de fabrication jusqu'au moment de son utilisation. (39)

Cette phase de conditionnement primaire, où le produit semi- ouvert va être placé dans son enveloppe de protection, est délicate puisqu'il est encore en contact avec le milieu extérieur. (39)

L'élément le plus utilisé pour le conditionnement primaire est l'aluminium vu ses propriétés (thermo stabilité, inertie vis-à-vis du produit- conditionné ....) qui offrent une meilleure protection du produit médicamenteux. (38)

Il est important de signaler qu'il existe des conditionnements primaires unidoses et d'autres multidoses. Par définition, un conditionnement unidose contient une unité bien déterminée d'un médicament dans un récipient unidose. Nous allons nous intéresser à travers ce travail aux formes unidoses de type sachet pour le conditionnement des granulés. (37)

### **IV.2 Conditionnements secondaire :**

Ce type de conditionnement représente l'emballage externe où est placé un ou plusieurs conditionnements primaires. Cet emballage n'est pas en contact direct avec le produit mais il le protège exemple : étuis, étiquettes, notices...

Le carton et le papier sont le plus souvent utilisés pour leurs rôles protecteur, informatif et marketing. (38)

### IV.3 Conditionnement tertiaire :

Ce conditionnement représente la dernière étape de l'emballage avant l'envoi aux clients (grossistes- fournisseurs .... ). (38) C'est un emballage de groupage ou de transport se présentant sous forme de caisses cartonnées contenant un ensemble de conditionnement secondaires et regroupées sur une palette à l'aide d'un film de matière plastique ou tout autre élément de fardelage.

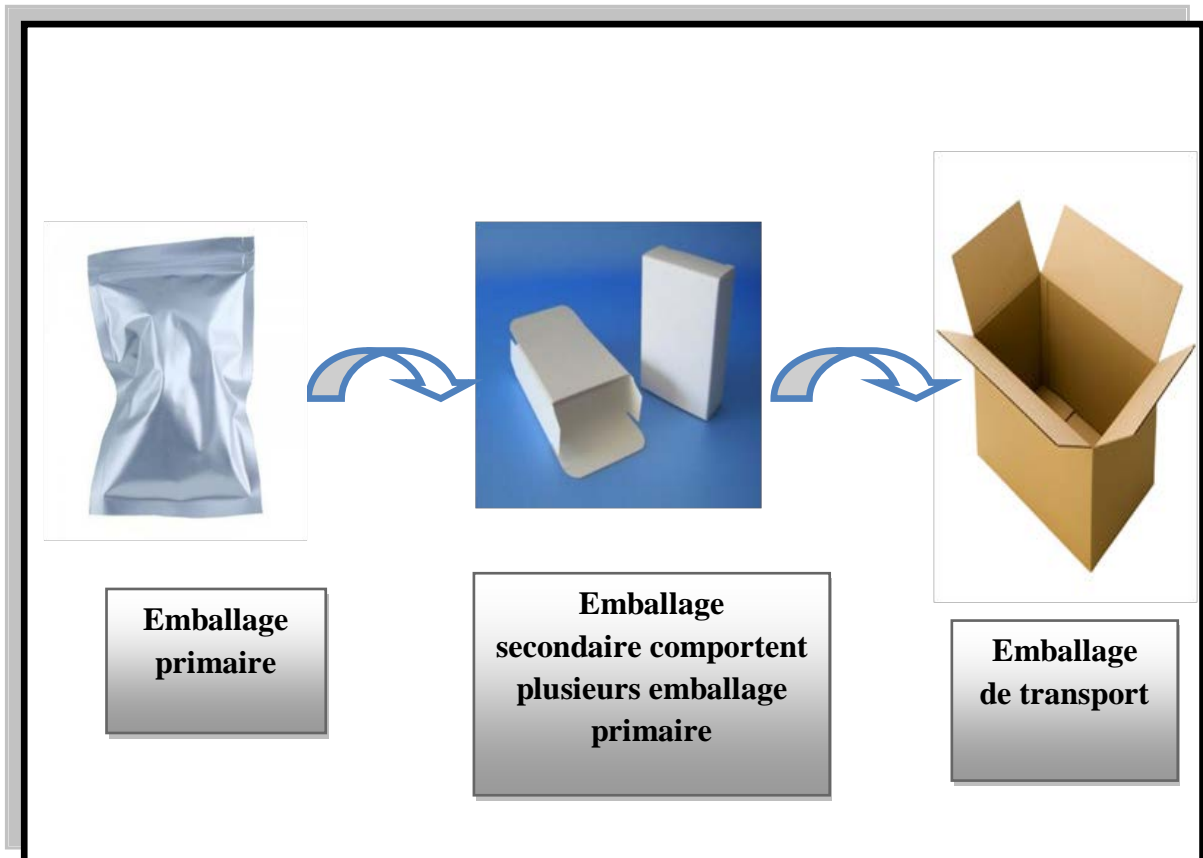


Figure 14: Les différents types du conditionnement

## PARTIE 2

# *Partie pratique*

# Chapitre I

## Application de la méthode AMDEC au conditionnement des poudres en sachets

*« Le but de la vie, ce n'est pas l'espoir de devenir parfait, c'est la volonté  
d'être toujours meilleur »*

*Ralph Waldo Emerson*

## **I. Introduction**

La gestion des risques fait partie intégrante de la politique des laboratoires pharmaceutiques MERINAL en terme d'assurance et maîtrise de la qualité, en passant par les différentes étapes d'analyse, d'évaluation, de communication, de contrôle et de revue des risques. Ces laboratoires assurent la mise en place d'un système de gestion des risques robuste permettant d'identifier les risques quotidiens et de prévenir leurs effets afin d'atteindre la qualité attendue des médicaments fabriqués et de répondre aux exigences réglementaires.

Dans ce même contexte, nous avons mené une étude prospective consistant en la mise en place d'une démarche d'analyse des risques performante appliquée au conditionnement des poudres en sachets au sein des laboratoires MERINAL qui nous ont accueilli pour une période de trois mois (du 01/03/2018 jusqu'à 31/05/2018).

### **➤ Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de notre étude est d'analyser les risques émanant du processus de conditionnement des poudres en sachets et de son environnement en appliquant la méthode AMDEC couplée à la méthode des 5M. Cet outil de gestion nous aidera à :

- Détecter et identifier les défaillances possibles lors du conditionnement primaire et secondaire des poudres ;
- Déterminer les causes à l'origine de leur apparition ainsi que les effets engendrés ;
- Evaluer la criticité de ces défaillances pour pouvoir les hiérarchiser ;
- Apporter des solutions efficaces correctives ou préventives visant à diminuer leur criticité ;
- Suivre et réévaluer les actions entreprises.

## II. Matériels et méthodes

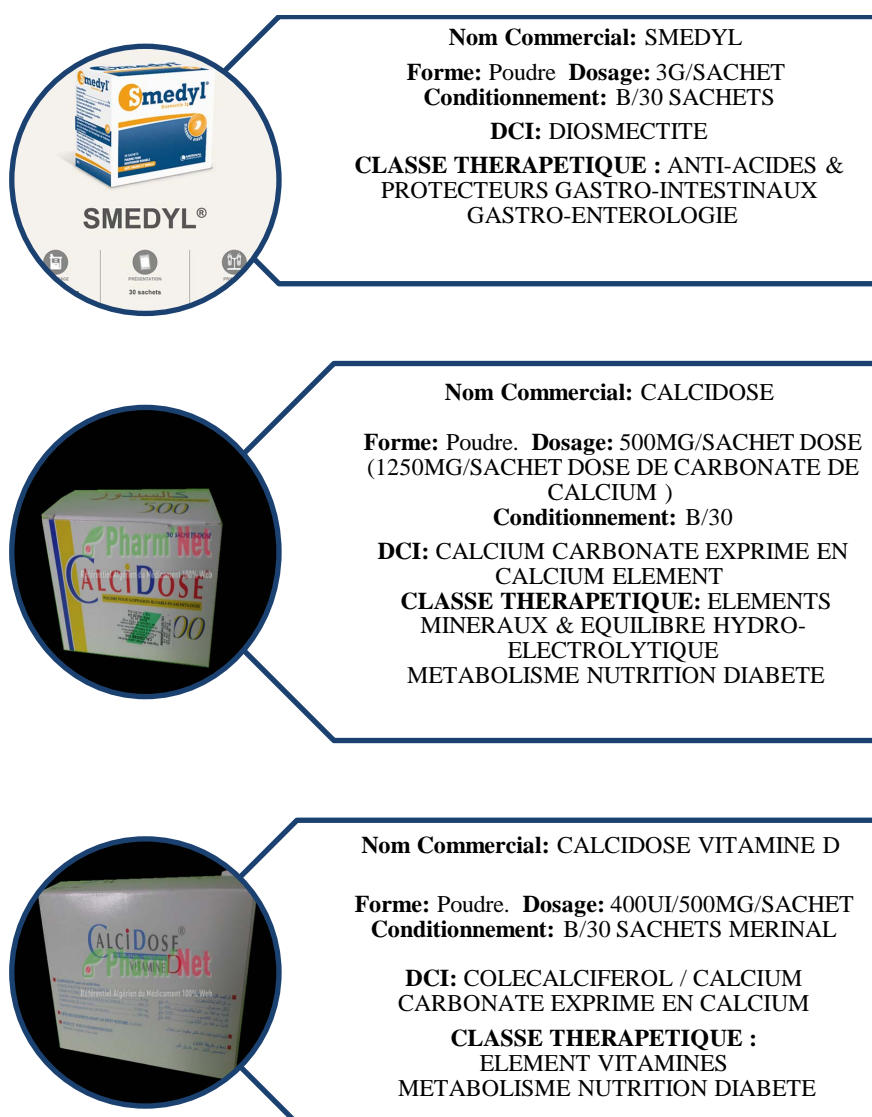
### II.1 Présentation de l'atelier de conditionnement des poudres

#### II.1.1 Conception de la salle de conditionnement

##### II.1.1.1 Introduction :

La ligne présentée ci-dessous représente la première ligne installée au niveau des laboratoires MERINAL pour le conditionnement des formes sèches de type « poudres ».

Cette ligne assure le conditionnement des produits suivants :



**Nom Commercial:** SMEDYL  
**Forme:** Poudre **Dosage:** 3G/SACHET  
**Conditionnement:** B/30 SACHETS  
**DCI:** DIOSMECTITE  
**CLASSE THERAPEUTIQUE :** ANTI-ACIDES & PROTECTEURS GASTRO-INTESTINAUX GASTRO-ENTEROLOGIE

**Nom Commercial:** CALCIDOSE  
**Forme:** Poudre. **Dosage:** 500MG/SACHET DOSE (1250MG/SACHET DOSE DE CARBONATE DE CALCIUM )  
**Conditionnement:** B/30  
**DCI:** CALCIUM CARBONATE EXPRIME EN CALCIUM ELEMENT  
**CLASSE THERAPEUTIQUE:** ELEMENTS MINERAUX & EQUILIBRE HYDRO-ELECTROLYTIQUE METABOLISME NUTRITION DIABETE

**Nom Commercial:** CALCIDOSE VITAMINE D  
**Forme:** Poudre. **Dosage:** 400UI/500MG/SACHET  
**Conditionnement:** B/30 SACHETS MERINAL  
**DCI:** COLECALCIFEROL / CALCIUM CARBONATE EXPRIME EN CALCIUM  
**CLASSE THERAPEUTIQUE :** ELEMENT VITAMINES METABOLISME NUTRITION DIABETE

Figure 15: Les produits fabriqués dans la ligne de conditionnement des formes sèches de type « poudres » (44)



### II.1.1.2 Organisation :

La salle de conditionnement des poudres est divisée en deux compartiments :

- Le premier compartiment est réservé au conditionnement primaire (remplissage des sachets).
- Le deuxième compartiment sert à la réalisation des conditionnements secondaires (la mise en étui) et tertiaire (la mise en caisse).

Cette séparation, assurée par une vitre isolante, a pour but de limiter au maximum la contamination croisée surtout lors du conditionnement primaire qui constitue une étape critique où le médicament est toujours en contact avec l'environnement.

Au sein de cette ligne, le conditionnement se fait selon la méthode temporelle où chaque produit est conditionné séparément. En effet, avant de passer au conditionnement d'un autre produit, un vide de ligne est obligatoire permettant une décontamination complète des locaux et du matériel utilisé ainsi que l'insertion du format du nouveau produit.

### II.1.1.3 Type et matériaux utilisés :

La ligne est installée dans une salle propre de classe D représentée ci-dessous :

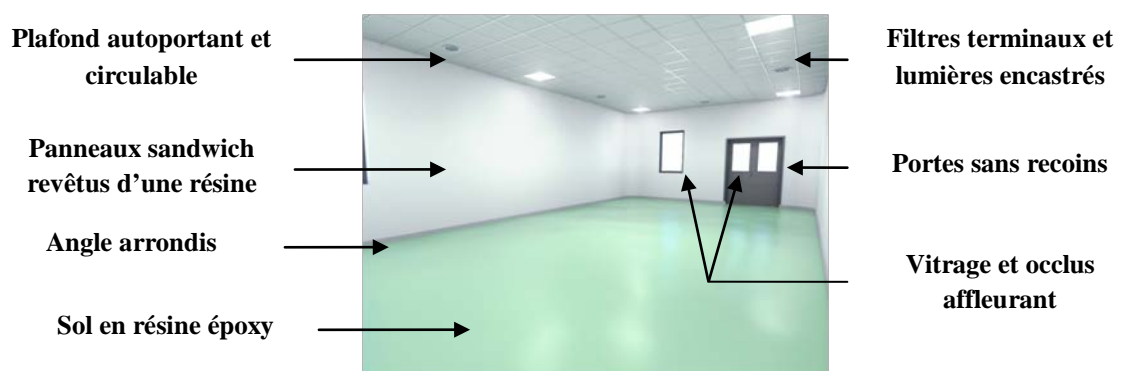


Figure 16 : De la salle réalisée à l'aide du logiciel Graphisoft ArchiCAD 19 (39)

L'enceinte de la salle propre est constituée de matériaux spécifiques :

- **Le sol** : il est tapissé d'une résine époxy robuste, lisse, non dérapant, sans joints et d'un entretien facile.
- **Les parois et le plafond** : ils sont revêtus de panneaux sandwich couverts d'une résine.

#### II.1.1.4 Utilités :

Les utilités (énergies + fluides) fournies dans la salle assurent :

- Le fonctionnement des équipements :
  - **L'énergie électrique** : nécessaire au fonctionnement des équipements triphasés alternatifs.
  - **L'énergie pneumatique.**
- La qualité de l'environnement :
  - **Traitement de l'air** : il est réalisé par trois compresseurs alimentés par une unité de renouvellement d'air fournissant l'air selon un flux turbulent.
  - **Eclairage** : à l'aide de luminaires encastrés dans le plafond.

#### II.1.2 Equipements utilisés :

- ✚ **Ligne de conditionnement Bosch (ensacheuse + encartonneuse) :**

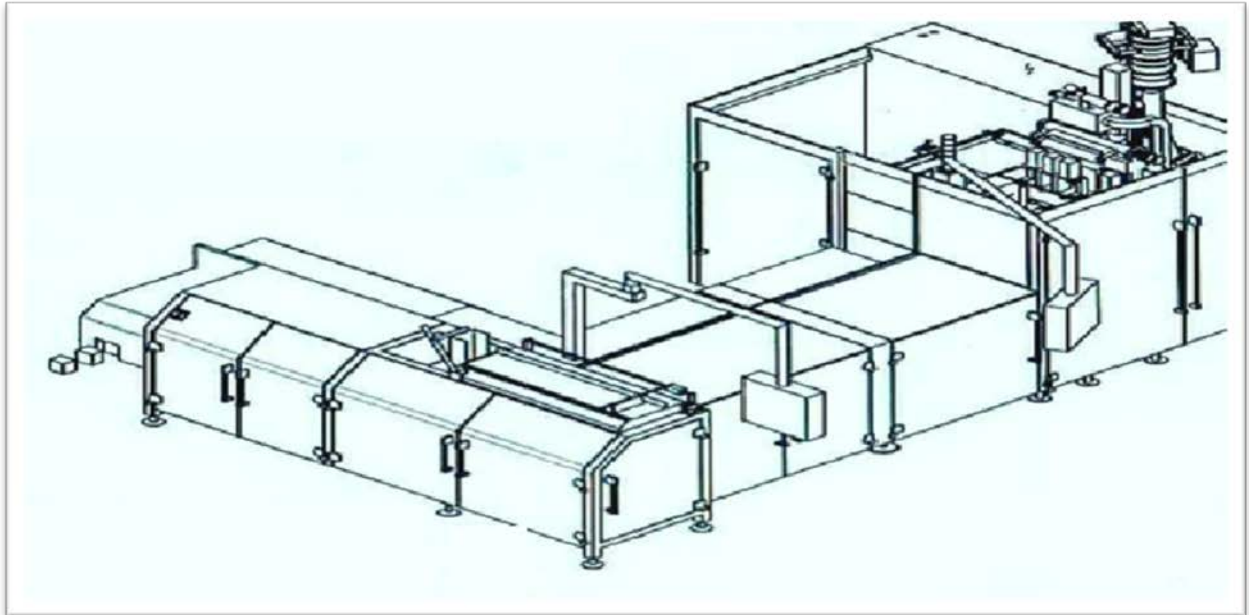


Figure 17: Schéma représentant la ligne de conditionnement des poudres « Bosch »

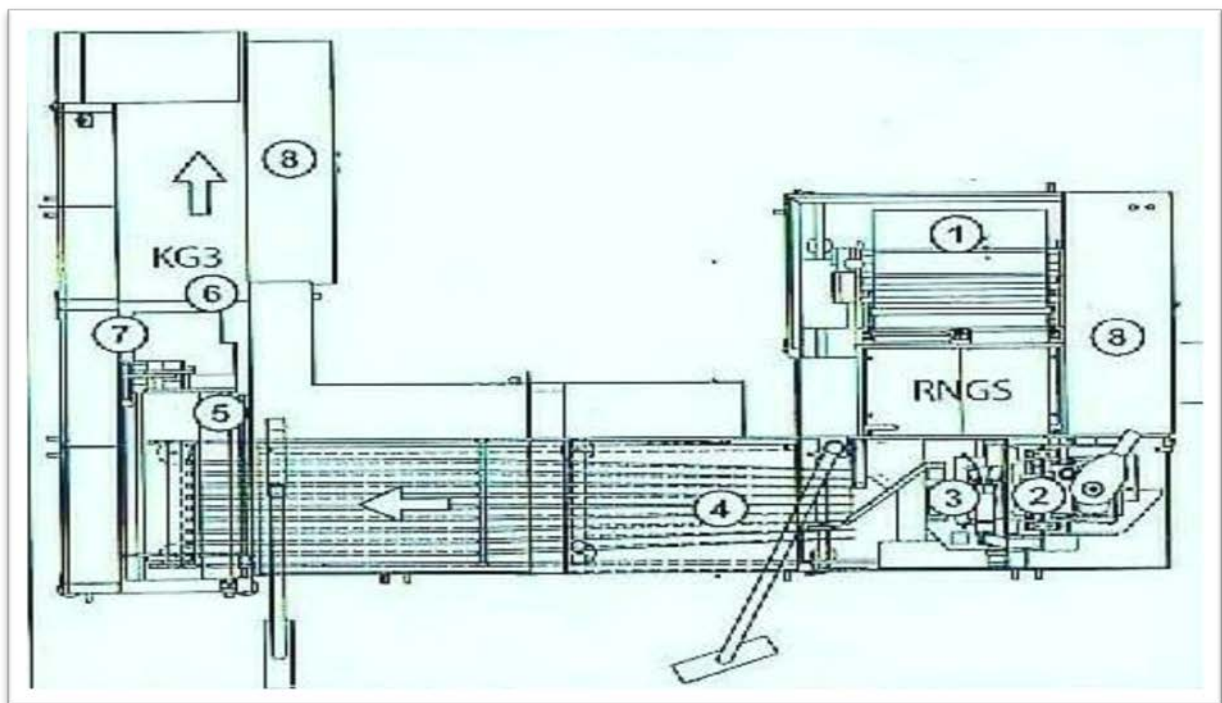


Figure 18: Vue d'ensemble de la ligne de conditionnement « Bosch »

- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| 1- Alimentation en matériau D'emballage. | 5- Alimentation en carton.           |
| 2- Transport de produit.                 | 6- Transport de carton.              |
| 3- Partie fermeture.                     | 7- Machine à insérer les prospectus. |
| 4- Alimentation en sachets.              | 8- Armoire de commande.              |



**Figure 19: Ensacheuse « Bosch »**



**Figure 20: La vignetteuse**



**Figure 21: Étyeuse horizontale Bosch**

La ligne Bosch (ensacheuse+encartonneuse) est dotée de deux systèmes de sécurité assurant le déroulement des opérations de remplissage et de conditionnement secondaire en toute sécurité :

- Le premier système assure les interventions en cas de danger : bouton - bouton poussoir.
- Le second système contrôle l'accès à la zone dangereuse : carters.

**✚ Balance analytique (Sartorius) :**

Cet instrument est utilisé par l'opérateur pour le contrôle du poids des sachets (8 sachets) toutes les 30 minutes, l'utilisation de cette balance exige un étalonnage périodique pour assurer la fiabilité des résultats.

Cette balance est liée à une imprimante pour imprimer les résultats marqués par la balance afin d'accomplir la documentation.



**Figure 22: Balance analytique Sartorius**

**II.1.3 Personnels :**

Les opérations de conditionnement sont assurées par deux équipes d'opérateurs qualifiés qui travaillent en relai pour la continuité de la production.

Chaque équipe est composée de trois opérateurs ou plus. En général, un seul opérateur suffit pour surveiller le conditionnement primaire contrairement au conditionnement secondaire qui nécessite de recruter plus d'un opérateur.

Tous les opérateurs sont formés aux Bonnes Pratiques de Fabrication et munis d'une tenue vestimentaire adaptée à la classe D de la salle propre.

Selon les exigences et les procédures de chaque produit, les opérateurs assurent les opérations suivantes :

1. Le vide de ligne : les opérateurs de la ligne de conditionnement des poudres opèrent eux-même le vide de ligne. Cette opération est vérifiée et validée par le responsable de la ligne ainsi que par le laboratoire Contrôle Qualité in process avant tout début d'un nouveau conditionnement ;
2. Le changement de format par un opérateur qualifié puis validé par les services d'Assurance Qualité et de maintenance ;

3. La commande de fonctionnement en automatique ou en manuel ;
4. Le réarmement de la machine à l'arrêt de l'équipement suite à des problèmes d'alimentations en produits ou à un bourrage des sachets....
5. Le remplacement des bobines de conditionnement et de marquage à chaud ;
6. L'alimentation de l'appareil par les notices et les étuis ;
7. Le contrôle in process du poids des sachets (8 sachets) toutes les 30 minutes ;
8. La réalisation de prélèvements qui seront envoyés au laboratoire Contrôle Qualité.
9. La mise en caisse du produit fini (conditionnement tertiaire).

Mis à part le personnel de l'atelier, d'autres équipes interviennent à plusieurs niveaux du conditionnement à savoir : l'équipe de maintenance, l'équipe de contrôle des stocks, l'équipe de Contrôle Qualité...

#### **II.1.4 Documentation**

Pour mener à bien cette étude, nous nous sommes servis des documents suivants :

- La feuille de route : c'est un document qui aide l'opérateur à suivre et à vérifier le déroulement des différentes étapes du processus étudié. Il est signé par l'opérateur, le chef de ligne et le responsable du LCQ ;
- Les procédures opératoires de production et de contrôle ;
- Le document des Bonnes Pratiques de Fabrication selon les laboratoires MERINAL.
- La procédure de gestion des risques : PR500-29-3 ;
- Quelques fiches d'avis d'anomalies ;
- Site Master File : présentation des laboratoires MERINAL + structure de la gestion de la qualité ;
- Manuel Bosch.

#### **II.2 Méthodologie de travail**

Dans le but de mieux gérer les risques qui peuvent influencer la qualité du produit et donc la sécurité du patient, les Laboratoires MERINAL avaient mené des études d'analyse de risques sur différents processus de fabrication.

Notre travail consiste en l'analyse des risques lors du conditionnement des poudres en sachets en utilisant la méthode AMDEC pour évaluer la criticité des défaillances potentielles engendrées par les opérations de conditionnement et de son environnement.

L'AMDEC a été couplée à la méthode des 5M afin de classer les défaillances détectées en fonction de leur appartenance aux catégories des 5M à savoir : Main d'œuvre, Matériel, Méthode, Milieu et Matières.

L'application de l'AMDEC passe par les étapes suivantes :

### **Etape 1 : Constitution de l'équipe de travail**

Pour la réalisation de cette analyse, les laboratoires MERINAL ont mis en place une équipe pluridisciplinaire composé de :

- La directrice d'AQ ;
- Le responsable de production ;
- Les opérateurs ;
- Les membres du LCQ in process ;
- L'encadreur industriel ;
- Le binôme d'internes en pharmacie.

### **Etape 2 : Etude fonctionnelle**

Cette étape consiste à définir les fonctions de chaque phase du processus de conditionnement des poudres. Elle est essentielle pour pouvoir détecter et identifier les défaillances influençant la conformité du produit.

#### **a. Le vide de ligne :**

C'est l'opération de nettoyage de la ligne concernée qui s'effectue avant chaque début de conditionnement d'un produit donné ou bien lors du passage d'un produit à un autre.

Elle est réalisée selon une procédure prédéfinie visant à nettoyer les équipements utilisés et la salle de production et à éliminer tous les résidus concernant le produit précédant (documentation, matières premières, articles de conditionnement .....).

Les laboratoires MERINAL appliquent deux types de vide de ligne :

- **Vide de ligne total** lors d'un changement de produit exemple : passage de Calcidose à SMEDYL. Dans ce cas là, tous les composants inutiles à cette nouvelle production doivent être écartés de la ligne (matières premières, sachets, bobine d'emballage, étuis, notices...).
- **Vide de ligne partiel** lors d'un changement de lot (pour le même médicament fabriqué). Dans ce cas là, on commence par vider la ligne de toute trace de matière première puis on change les caractères d'impression à savoir le numéro de lot et la date de péremption imprimés sur les saches et les étuis. Cependant, tous les articles de conditionnement seront conservés.

**b. Le changement de format :**

C'est une opération obligatoire lors du passage d'un produit à un autre. En effet, des changements sont effectués sur l'équipement (ensacheuse) en suivant des procédures bien définies variant selon les caractéristiques du produit concerné. Ces changements sont évalués par un opérateur qualifié et validés par les services d'Assurance Qualité et de maintenance exemple : passage de CALCIDOSE vers SMEDYL.

**c. Le conditionnement primaire des poudres :**

Le conditionnement primaire des poudres ou la mise en sachets des poudres se fait en plusieurs étapes successives et complémentaires où chaque étape est contrôlée par un système de contrôle et de surveillance intégré :

- 1) **Chargement du film d'emballage** : le film d'emballage « PET » est chargé sur un axe porte-bobine réglable au niveau axial. Le rouleau d'emballage est stocké entre deux cônes qui sont tendus contre ce rouleau au moyen de cylindres pneumatiques ou dégagés lors d'un changement de rouleau.

Un capteur à ultrasons touchant le rouleau d'emballage surveille le diamètre minimal du rouleau d'emballage et signale la fin de la bobine d'emballage par un avertissement visuel.



Pendant le fonctionnement de l'appareil, des capteurs analogues enregistrent le déroulement latéral de la bobine du film d'emballage qui est corrigé automatiquement par un déplacement latéral du dispositif d'emballage au moyen d'un cylindre électrique.

- 2) **Marquage du numéro de lot et de la date de péremption** : après chargement, ce film passe par un système de marquage à chaud constitué d'un support de marquage avec huit (8) séries de numéro réglables manuellement pour le marquage du numéro de lot et de la date de péremption.

Une plaque chauffante à une température bien réglée presse le support de marquage par un dispositif de pression à base d'énergie pneumatique sur le film thermique pour marquer les numéros.

- 3) **Formation des sachets** : au moyen de rouleaux de scellement, la bande de matériau d'emballage est tirée du rouleau et devisée en deux moitiés (face en arabe et face en français) par une lame de séparation, et ce, sous le contrôle d'un système de centrage permettant d'assurer un modèle constant de sachets.

Les bandes sont ensuite découpées au milieu du joint longitudinal en huit lignes par des couteaux longitudinaux arrangées des deux cotés. Des feutres, trempés dans l'huile, enlèvent la saleté et lubrifient en même temps les arrêtes de coupe des couteaux longitudinaux.

Une fois la découpe longitudinale terminée, les bandes de sachets sont scellées longitudinalement en passant entre deux rouleaux de scellement longitudinaux chauffés à une température donnée. Pour l'alimentation en matériau d'emballage, les deux rouleaux de scellage se lèvent au moyen de vérins pneumatiques.

- 4) **Remplissage des sachets** : la poudre, se trouvant dans un bin connecté à l'ensacheuse, est envoyée à travers un chemin vibrant et remplit le boîtier de vis sans fin au moyen d'un aspirateur. Une sonde de niveau surveille le niveau de remplissage et commande le vibreur.

L'entraînement de chaque vis sans fin de dosage appartenant aux huit voies de sachet se fait séparément par un servomoteur dont le régime et la quantité de dosage peuvent être réglés séparément.

**5) Désaération et scellage des sachets :** une fois les sachets remplis, un système détenteur d'air situé sous le radiateur transversal se déplace de façon horizontale ce qui permet de presser les deux côtés du sachet et expulser donc l'air contenu.

Les extrémités ouvertes des sachets (le fond pour les sachets non encore remplis et la tête des sachets déjà remplis) sont scellées au moyen d'un dispositif transversal contenant des mâchoires munies de têtes de soudures. Ces dernières sont montées de radiateurs électriques réglés à une température cible grâce à un capteur de température.

**6) Récupération des sachets :** les sachets sont ensuite séparés des bandes de matériau d'emballage grâce à l'action de couteaux transversaux coupant au milieu de la jointe transversale. Ces couteaux sont légèrement huilés suite à leur contact avec le rouleau de feutre qui est animé d'un mouvement rotatif.

Les sachets vides ou non conformes sont éliminés directement après la découpe dans un récipient séparé. Les sachets conformes sont saisis et posés par les pinces d'entraînement depuis la bande basculante vers les bandes de transport amenant à la station d'empilage de l'encartonneuse. Le transport est assuré sous vibration afin de maintenir l'homogénéité de la poudre ensachée.

**d. Le conditionnement secondaire (étuyeuse) :**

**1) Empilement des sachets :** arrivés au niveau de la station d'empilage, les sachets s'empilent jusqu'à atteindre un certain nombre de sachets déclenchant l'ouverture d'un clapet qui autorise le glissement de la pile sur le fond. Plusieurs piles se forment de la même manière pour constituer le nombre final de pièces qui une fois atteint, la pile finale sera éjectée par l'éjecteur dans la chaîne de godets.

- 2) **Formation des étuis :** l'appareil est alimenté en étuis de carton (emballage secondaire) dont le niveau est contrôlé par un détecteur photosensible qui permet de déclencher le mouvement d'élévation de l'alimentation en carton.

Les bras à roulettes de carton effectuent un mouvement vertical et enlèvent, grâce à des ventouses, un carton de la pile de cartons puis tourne selon un angle de 90°. Dans cette position de retournement, les cotés longitudinaux sont broyés par le mouvement de broyeur. Retourné de nouveau d'un angle de 90°, le carton forme un rectangle et se place dans la chaîne à cartons où il conservera sa forme lors du transport ultérieur grâce au poussoir.

- 3) **Insertion des sachets et notices :** les piles de sachets poussées sont transportées de manière intermittente par la chaîne transversale puis éjectées par un poussoir dans les boîtes de cartons qui sont prêtes à les recevoir.

Au moment de l'insertion de la deuxième pile, l'enlèvement de la notice à partir de la pile des notices est déclenché. Un détecteur photosensible détecte et surveille le passage de la notice qui est mise en position verticale pour s'insérer directement avec la deuxième pile au moyen de poussoir. Le numéro de lot et la date de péremption sont marqués sur la boîte avant qu'elle ne soit fermée.

- 4) **Fermeture des boîtes :** les boîtes non conformes (sachets ou notices mal insérées) sont détectées par un détecteur photosensible et éjectées dans un récipient séparé tandis que les boîtes conformes sont acheminées jusqu'à l'unité de vignettage.

- 5) **Étiquetage :** au moyen d'un système de rouleaux, le support étiquettes est maintenu en tension et conduit jusqu'à la lame de détachement. L'étiquette est alors détachée du support et appliquée sur un étui.

- 6) **Contrôle et mise en caisse :** arrivées à la fin de la chaîne, les boîtes passent par la peseuse pondérale qui est réglée à un intervalle de poids bien déterminé. Toutes les boîtes ayant un poids hors cet intervalle seront éjectées au moyen d'un siffleur alimenté par l'énergie pneumatique selon un débit bien précis. Les boîtes conformes

passent vers l'opérateur qui assure le remplissage manuel des caisses après vérification de la conformité des étuis remplis.

### **Etape 3 : Diagramme de conditionnement**

Le logigramme de conditionnement présente les différentes étapes du processus de conditionnement des poudres en sachets. Il permet de faire par la suite une comparaison entre ce qui doit être réalisé et ce qui est réalisé sur le terrain.

Nous avons établi un logigramme pour le conditionnement primaire, un autre pour le conditionnement secondaire et puis un logigramme globale de l'opération de conditionnement depuis le vide de ligne jusqu'au produit fini.

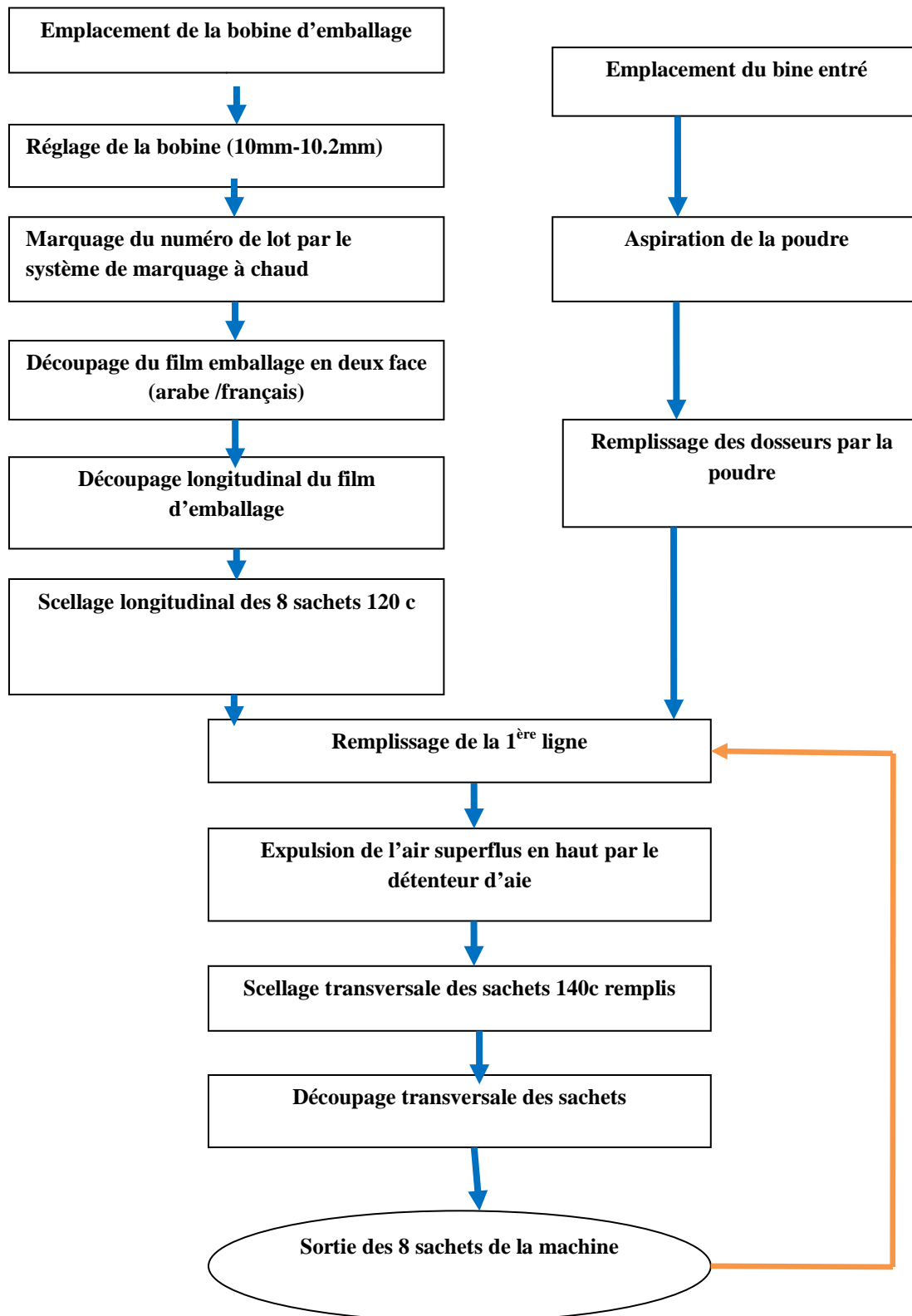


Figure 23: Logigramme de conditionnement primaire

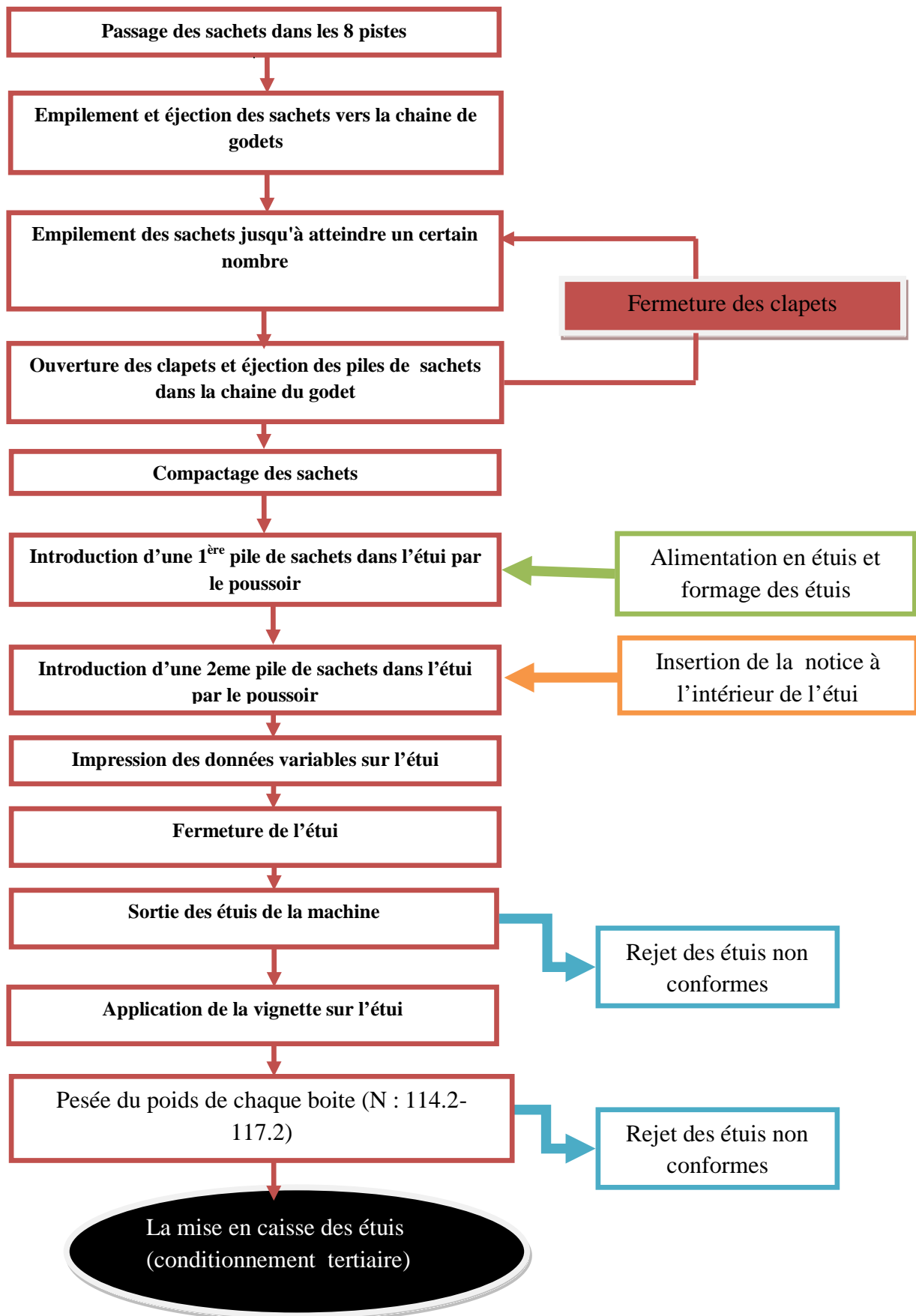


Figure 24: Logigramme de conditionnement secondaire

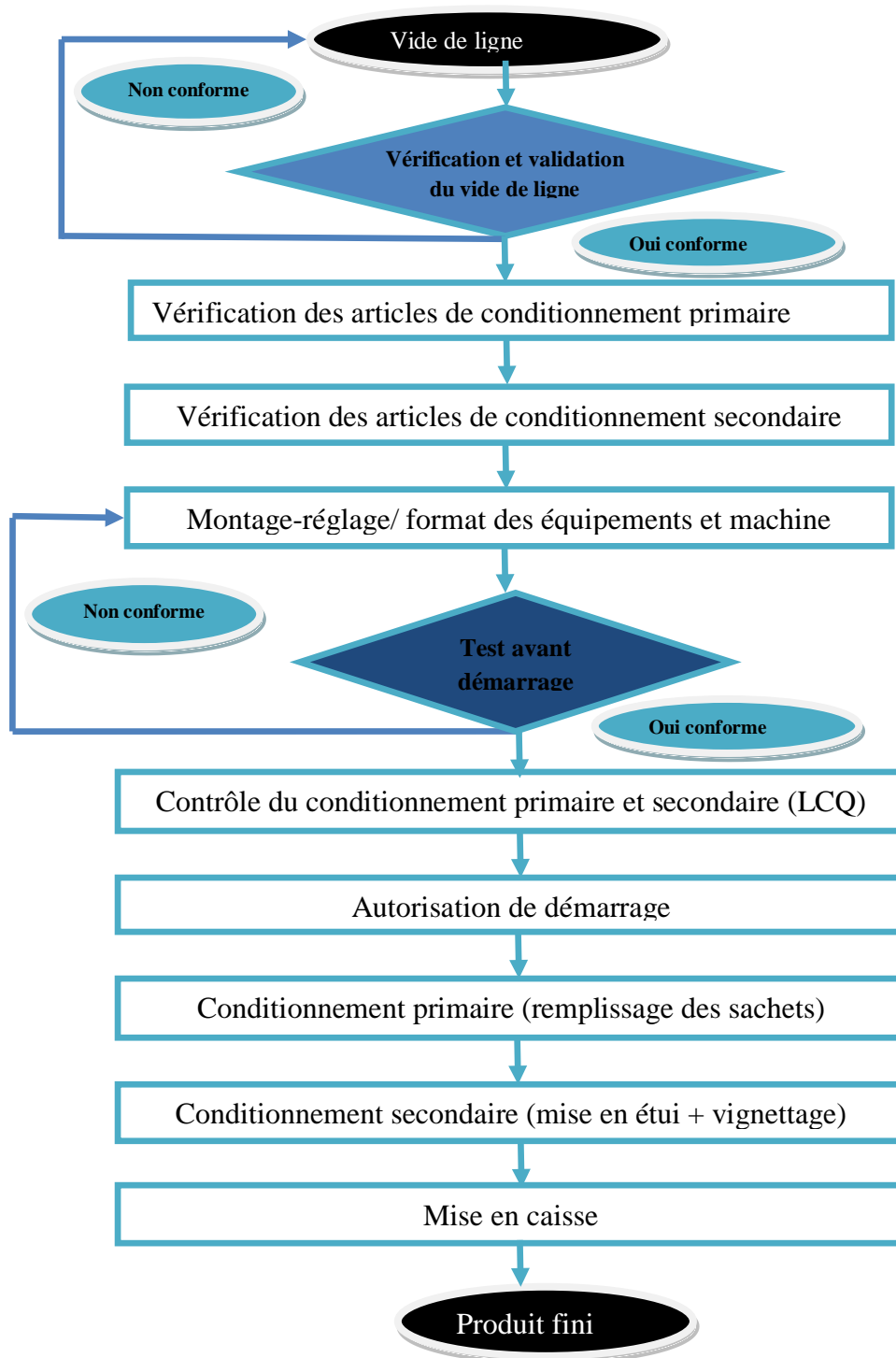


Figure 25: Logigramme globale du conditionnement des poudres

#### Etape 4 : Analyse des défaillances

Lors de cette étape, nous procédons à une analyse qualitative des défaillances en commençant tout d'abord par l'identification de toutes les défaillances potentielles puis nous déterminons pour chacune d'elles les causes probables ainsi que les conséquences éventuelles.

#### Etape 5 : Etude quantitative

Une fois l'analyse qualitative des défaillances faite, nous devons les évaluer, et ce, par l'estimation de leur criticité qui correspond au produit des trois critères suivants : la sévérité S, l'occurrence O (ou probabilité d'apparition) et la détectabilité D.

$$C = S \times O \times D$$

La cotation de ces critères donne l'indice de criticité « C » ou encore appelé indice de priorité de risque « IPR ».

Pour chaque critère, une grille de cotation, prédéfinie par les Laboratoires MERINAL, a été proposée.

Coefficient	Sévérité (S)	Probabilité (P)	Détectabilité (D)
<b>1</b>	<b>Très faible :</b> Aucun effet indésirable sur le patient ou sur le produit	<b>Improbable/rare :</b> Au plus une fois par an	<b>Très élevée :</b> Défaut visible, Certitude absolue que la défaillance va être détectée (contrôle 100% automatisé validé)
<b>2</b>	<b>Faible :</b> Inconfort mineur sur le patient sans impact sur la qualité du produit (retard d'exécution)	<b>Possible/parfois :</b> Quelques fois par an (entre 2 et 10)	<b>Elevée :</b> Défaillance détectable, prévisible, la cause est connue (contrôle 100% manuel)
<b>3</b>	<b>Elevée :</b> Aucun effet néfaste sur le patient mais impact sur la qualité du produit	<b>Probable /fréquent :</b> Une fois par mois	<b>Modérée :</b> Défaillance détectable mais pas prévisible contrôle statistique
<b>4</b>	<b>Grave :</b> Effet néfastes sur le patient mais temporaire,	<b>Presque certain :</b> Une fois par semaine	<b>Faible :</b> Défaillance difficilement détectable et non prévisible,



	réversible		point non contrôlé détecté par hasard.
<b>5</b>	<b>Vitale :</b> Haut risque pour le patient pouvant entraîner la mort	<b>Certain</b> /Systématique Une fois par jour	<b>Très faible :</b> Défaut invisible, Défaillance non détectable aucun moyen de détection le point est incontrôlable

**Tableau 5: Grille de cotation des risques réalisés pour cette analyse (45)**

### Etape 6 : Hiérarchisation

Selon les scores de criticité obtenus, nous avons défini une échelle de priorité permettant de classer les défaillances pour décider les actions prioritaires.

- Le risque est considéré comme « haut » ou « élevé » si :  $C \geq 60$  (atténuation des risques obligatoire)
- Le risque est considéré comme « moyen » ou « modéré » si :  $20 \leq C < 60$  (atténuation des risques si possible)
- Le risque est considéré comme « bas » ou « acceptable » si :  $C < 20$

<b>C &lt;20</b> <b>Risque acceptable</b>	<b>20 ≤ C &lt; 60</b> <b>Risque modéré</b>	<b>C ≥ 60</b> <b>Risque élevé</b>
Aucune action n'est nécessaire avec possibilité 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 correctives immédiates + CAPA

**Tableau 6: Classification du risque en fonction des seuils de criticité préétablies par Les Laboratoire MERINAL (45)**

### Etape 7 : Prise en charge des défaillances « Actions correctives et préventives »

Des mesures de correction et de prévention ont été mises en place pour réduire l'indice de criticité de chaque défaillance en agissant de manière à :

- 7) Diminuer sa fréquence d'apparition ;
- 8) Augmenter sa détectabilité ;
- 9) Réduire sa gravité.

### **Etape 8 : Revue du risque**

Après la mise en place d'actions correctives et préventives, on calcule un nouvel indice de criticité pour chaque mode de défaillance afin d'évaluer l'impact des actions proposées.

### **Etape 9: Présentation des résultats**

Le tableau AMDEC présente les résultats d'analyse des risques lors du conditionnement des poudres en sachets.

### III. Résultats

Les résultats obtenus sont représentés dans les tableaux AMDEC ci-dessous.

#### III.1 Résultats de l'analyse qualitative :

Les données sont collectées à chaque étape du processus de conditionnement des poudres en sachets.

##### 1) Environnement de travail (milieu) :

Modes de défaillances (risque)	Effets de la défaillance	Causes
<b>Température hors normes (<math>\geq 25^{\circ}\text{C}</math>)</b>	Problème d'écoulement de la matière	Groupe d'eau glacée défectueux/inefficace
<b>Taux d'humidité hors normes (<math>\geq 65\%</math>)</b>	Produit humide (détérioration du produit)	1) Dysfonctionnement d'un composant niveau de la CTA 2) CTA inefficace
<b>Différence de pression (delta P) hors normes (<math>\geq 1,5\text{mm H}_2\text{O}</math>)</b>	Contamination produit	1) Défaut de réglage au niveau de la CTA 2) Mauvaise étanchéité des portes de la salle
<b>Inondation au niveau de la salle (fuite d'eau)/machine en marche</b>	1) Problème d'étanchéité des locaux 2) Changements climatiques 3) défaillance des équipements	Impact sur la qualité du produit (mouillé, contaminé)
<b>Inondation au niveau de la salle (fuite d'eau)/machine à l'arrêt</b>	1) Problème d'étanchéité des locaux 2) Changements climatiques 3) défaillance des équipements	Pas d'impact sur le produit car la ligne est en arrêt
<b>Difficulté de communication entre les opérateurs</b>	Démunitions du rendement et augmentation de pertes	Absence de moyen de communication

**Tableau 7: Les différents modes de défaillances détectées sur le milieu de travail**

2) Vide de ligne :

Modes de défaillances (risques)	Effets de la défaillance	Causes
<b>Vide de ligne mal fait</b>	Contamination croisée du produit/présence de documents du lot précédent dans le dossier du lot du lot suivant	1) Erreur d'inattention 2) Insuffisance de formation du personnel 3) Non respect des procédures
<b>Vide de ligne non fait</b>	Contamination croisée du produit/produit non conforme	1) Oubli 2) Absence formation du personnel 3) Non respect des procédures

**Tableau 8: Les différents modes de défaillances détectées lors du processus de Vide de ligne**

3) Nettoyage :

Modes de défaillances (risques)	Effets de la défaillance	Causes
<b>Perte du relevé de nettoyage</b>	Dossier de lot incomplet	Faute d'opérateur (oubli)
<b>Nettoyage de l'équipement mal fait/présence de trace du produit précédent</b>	Contamination croisée /contamination microbienne	1) Non respect de la procédure de nettoyage 2) Formation insuffisante du personnel

**Tableau 9: Les différents modes de défaillances détectées lors du processus de Nettoyage**

**4) Conditionnement primaire :**

<b>Modes de défaillances (risque)</b>	<b>Effets de la défaillance</b>	<b>Causes</b>
<b>Démarrage du remplissage sans autorisation du LCQ</b>	Produit non contrôlés par le LCQ	1) Oubli par le personnel 2) Formation insuffisante du personnel
<b>Remplissage sans faire les contrôles après DF/AP/IM/changement de bobine</b>	Doute sur la qualité de produit Augmentation de perte Augmentation des défauts sur conditionnement	1) Oubli par le personnel 2) Formation insuffisante du personnel
<b>Démarrage direct de la machine sans essai à vide</b>	Risque d'apparition d'anomalie)	1) Oubli par le personnel 2) Formation insuffisante du personnel
<b>Non respect de la tenue d'habillement des opérateurs</b>	1) Contamination du produit par le personnel 2) Contamination du personnel par le produit	1) Non respect des procédures hygiène et habillement 2) Formation insuffisante du personnel
<b>Dysfonctionnée du souffleur au cours de production</b>	Absence de soufflage de la poudre (contamination croisée)	Défaut d'air comprimé
<b>Perte de document remplis de dossier de lot</b>	Manque de traçabilité - dossier de lot non validé	1) Faute humaine au niveau de la transmission du dossier de lot 2) Oubli lors de l'utilisation du dossier de lot
<b>Non identification ou perte identification du bin</b>	Utilisation d'un autre produit /contamination croisée/produit non conforme	1) Oubli par le personnel 2) formation insuffisante du personnel
<b>Mauvais enroulement de la bobine</b>	Forme anormale du sachet -sachet non conforme	Défaut de fournisseur
<b>Le non signalisation de la fin de bobine</b>	1) Arrêt de l'appareil Perte de temps	2) Mal fonctionnement de l'appareil (défaut d'apprentissage - défaut de la photo cellule)
<b>Oublie d'outillage après la mise en place de la bobine</b>	Coupure de film de conditionnement primaire (PET)	Faute d'inattention d'opérateur

<b>Constat d'une bobine abimée lors du montage sur machine</b>	Mal formation du sachet		1) Déchirure sur aluminium 2) Altération de film lors de transport 3) Mauvaise manipulation au niveau du stock ou production 4) Défaut de fournisseur
<b>Numéro de lot illisible sur le sachet</b>	Non conformité marquage	du	1) Défaut de la bobine de marquage 2) Blocage du système de marquage à chaud
<b>Date de péremption illisible sur le sachet</b>	Non-conformité marquage	du	1) Défaut de la bobine de marquage 2) Bloque du système de marquage a chaud
<b>Numéro de lot erroné sur le sachet</b>	Non-conformité marquage	du	1) Erreur humaine : erreur de choix des caractères 2) Caractère détérioré
<b>Date de péremption erronée sur le sachet</b>	Non-conformité marquage	du	1) Erreur humaine : erreur de choix des caractères 2) Caractère détérioré
<b>Cartères ouverts</b>	Arrêt de la machine ; arrêt du processus de remplissage		Faute involontaire/erreur humaine (oubli)
<b>Mauvaise aspiration de la poudre</b>	Poids moyen hors norme, produit non conforme		Dysfonctionnement de la pompe d'aspiration - manque d'air comprimé
<b>Colmatage de la poudre</b>	Poids moyen hors norme, produit non conforme		Dysfonctionnement de la pompe d'aspiration - manque d'air comprimé
<b>Mauvaise découpe</b>	Sachets non scellée		1) Lames défectueuse 2) Défaut de système de lubrification des lames
<b>Passage du sachet avec le film rouge dans le conditionnement secondaire</b>	Sachets non conforme d'un point de vue marketing		1) Dysfonctionnement de l'appareil 2) Dysfonctionnement de la photo cellule
<b>Test d'étanchéité non conforme</b>	Produit non conforme (contamination, dégradation)		#####

<b>Sachets vides</b>	Produit non conforme	Défaut de la pompe à vide (non aspiration de la poudre) dysfonctionnement de détecteur du niveau de la poudre
<b>Poids hors normes des sachets</b>	Produit non conforme	Vitesse de remplissage des sachets hors norme (N:1000sachet /minute; 125 cycle/min)/défaut du vis dosseur
<b>Porte de la salle cassée(ne se ferme pas)</b>	Contamination croisée /modification des paramètres de la salle de production/différence de pression hors	1) Oublie de qualification 2) Erreur étalonnage 3) Formation insuffisante 4) Poids utilisé pour la calibration non étalonné 5) Non respect de la procédure
<b>Poudre en pate dans le sachet</b>	Endommagement des doseurs	La non élévation des dosseurs en haut âpres chaque arrêt
<b>Non impression des tickets de pesée</b>	Pas de traçabilité du contrôle en cous de remplissage	1) Oubli operateur 2) Formation operateur insuffisante 3) Dysfonctionnement de l'imprimante de la balance
<b>Bourrage des sachets</b>	Sachets manquants	1) Mal fonctionnement du capteur de nombre des sachets par boite 2) défaut de l'échapperas d'air
<b>Erreur dans le renseignement de la feuille de route</b>	Retard d'exécution	Erreur humaine
<b>Balance utilisée pour la pesée non qualifiée</b>	Pesée erronée /résultat de pesée douteux	1) Oublie de qualification 2) Erreur étalonnage 3) Formation insuffisante 4) Poids utilisé pour la calibration non étalonné 5) Non respect de la procédure
<b>Opérateur absent</b>	Produit litigieux	1) Oublie de qualification 2) Erreur étalonnage 3) Formation insuffisante 4) Poids utilisé pour la calibration non étalonné 5) Non respect de la procédure
<b>Mauvais circuit des sachets entre les deux phases de conditionnements</b>	Accumulation des sachets Interruption de circuit	1) Endommagement des doigts 2) Mauvais réglages

<b>Passage des visiteurs entre les différentes salles de production</b>	Contamination croisée	1) Manque de sensibilisation 2) Ignorance des règles BPJ
<b>Arrêt de la peseuse</b>	Le non détection des variations de poids des sachets	Une panne défaut électrique

**Tableau 10: Les différents modes de défaillances détectées lors du processus de conditionnement primaire**

**5) Conditionnement secondaire :**

Modes de défaillances (risque)	Effets de la défaillance	Causes
<b>Démarrage sans autorisation du LCQ</b>	Produit non contrôlés par le LCQ	1) Oublie par le personnel 2) Formation insuffisante du personnel
<b>Démarrage sans faire le contrôle après DF/AP/IM</b>	Doute sur la qualité de produit Augmentation de perte Augmentation des défauts sur conditionnement	1) Oublie par le personnel 2) Formation insuffisante du personnel
<b>Sachet manquant ou sachet en plus dans la boîte</b>	Rejet des boîtes Perte de temps Produit non conforme	Dysfonctionnement de l'appareil
<b>Un sachet ou une notice qui sort de la boîte</b>	Boîte avec un sachet /notice manquant	Défaut du poussoir
<b>Numéro de lots illisible sur la boîte</b>	Non-conformité du marquage	Dysfonctionnement du marqueur
<b>Non rejet (passage) des boîtes non conforme (nombre de sachets ou notice)</b>	Boîte non conforme dans le conditionnement final	1) Manque d'air dans l'éjecteur des boîtes 2) Intervalle de la peseuse trop large
<b>Une notice manquante ou notice en plus</b>	Conditionnement secondaire incomplet	Absence de système de contrôle de notice à l'intérieur de la boîte

**Tableau 11: Les différents modes de défaillances détectées lors du processus de conditionnement secondaire**



### **III.2 Résultats de l'analyse quantitative :**

## 1) Environnement de Travail

		Analyse du risque			Évaluation du risque résiduel		
Mode de défaillances	Effets de la défaillance (dommage)	Cause	Sévérité (S)	Probabilité (P)	DéTECTABILITÉ (D)	Criticité (S) x (P) x (D)	Commentaire
<b>Taux d'humidité hors normes (≥65%)</b>	<b>Température hors normes (≥25°C)</b>	Produit humide (détérioration du produit) 1) Dysfonctionnement d'un composant au niveau de la CTA 2) CTA inefficace	(04) Grave	(02) Possible/Parfois	(03) Modérée	<b>24</b>	Arrêt de la production dès constat de l'humidité hors normes /une maintenance préventive de la CTA est effectuée chaque année/présence de Kistock au niveau de la salle pour indiquer l'humidité de la salle /une lecture de l'humidité est effectuée par le personnel de la production à des fréquences déterminées
		Problème d'écoulement de la matière Groupe d'eau glacée défectueux/inefficace	(04) Grave	(02) Possible/Parfois	(03) Modérée	<b>24</b>	Arrêt de la production dès constat de la température hors normes /une maintenance préventive du groupe d'eau glacée est effectuée chaque année/présence de kistock au niveau de la salle pour indiquer la température /une lecture de la température est effectuée par le personnel de la production à des
							la production à des
							Renforcer avec un groupe d'eau glacée plus puissant
							Risque maîtrisé car un plan d'action a été mis en place
			(04) Grave	(01) Improbable/Rare	(03) Modérée	<b>12</b>	
			(04) Grave	(01) Improbable/Rare	(03) Modérée	<b>12</b>	

Difficulté de communication entre les opérateurs	Inondation au niveau de la salle (fuite d'eau)/machine à l'arrêt	Inondation au niveau de la salle (fuite d'eau)/machine en marche	Différence de pression (delta P) hors normes ( $\geq 1,5\text{mm H}_2\text{O}$ )
<p>Diminution du rendement et augmentation des pertes</p> <p>Absence de moyen de communication</p> <p><b>(02) Faible :</b></p> <p><b>(05) Certain/Systematique</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>1) problème d'étanchéité des locaux</p> <p>2) changements climatiques</p> <p>3) défaillance des équipements</p> <p>Pas d'impact sur le produit car la ligne est en arrêt</p> <p><b>(01) Très faible</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(04) Faible</b></p>	<p>Impact sur la qualité du produit (mouillé, contaminé)</p> <p><b>(04) Grave</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>Contamination du produit</p> <p>1) Défaut de réglage au niveau de la CTA</p> <p>2) mauvaise étanchéité des portes de la salle</p> <p><b>(04) Grave</b></p> <p><b>(02) Possible/Parfois</b></p> <p><b>(03) Modérée</b></p>
<b>20</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>24</b>
<p>Séparation récemment faite (changement en cours d'évaluation)</p> <p>Mis en place d'un moyen de communication (par exemple ligne téléphonique fixe)</p> <p>Risque maîtrisé car un plan d'action a été mis en place</p> <p><b>(02) Faible</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>Pas de produit en cours de remplissage (ligne à l'arrêt)</p> <p>Nettoyage du local</p> <p>Risque maîtrisé</p> <p><b>(01) Très faible</b></p> <p><b>(01) Très faible</b></p> <p><b>(04) Faible</b></p>	<p>Le produit est isolé dès constat de l'anomalie /le produit est déjà protégé dans ses contenants</p> <p>Un nettoyage du local est effectué et le produit impacté est mis en non-conformité</p> <p>Risque maîtrisé</p> <p><b>(04) Grave</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>1) Intervention immédiate sur le delta P (changement de filtre/débit de soufflage/étanchéité des portes)</p> <p>2) Arrêt de l'opération en cours dès constat de l'anomalie</p> <p>3) Lecture du delta P faite chaque 1 heure</p> <p>Ajouter une CTA de secoure, définir une fréquence de changement du filtre avant colmatage.</p> <p>Risque maîtrisé car un plan d'action a été mis en place</p> <p><b>(04) Grave</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(03) Modérée</b></p>
<b>4</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>12</b>

Tableau 12: Analyse des risques liés à l'environnement selon les modalités de l'AMDEC- processus

## 2) Vide de ligne et Nettoyage

Vide de ligne non fait	Vide de ligne mal fait
<p>Contamination croisée du produit/                      1) Oubli                      2) Absence formation du personnel                      3) Non respect des procédures</p> <p>(05) Vitale</p> <p>(01) Improbable/Rare</p> <p>(03) Modérée</p> <p>15</p>	<p>Contamination croisée du produit/présence de documents du lot précédent dans le dossier de lot du lot suivant</p> <p>1) Erreur d'inattention                      2) Insuffisance de formation du personnel                      3) Non respect des procédures</p> <p>(03) Elevée</p> <p>(02) Possible/Parfois</p> <p>(03) Modérée</p> <p>8</p>
<p>Le vide de ligne est vérifié par le chef de ligne et validé par l'assurance qualité avant démarrage ; le relevé de vide de ligne est joint au dossier de lot qui sera vérifié par la production et l'assurance qualité de plus un démontage et nettoyage complet de la machine est effectué systématiquement entre chaque produit</p> <p>Formation du personnel</p> <p>Risque maîtrisé</p>	
<p>(05) Vitale</p> <p>(01) Improbable/Rare</p> <p>(02) Elevée</p> <p>10</p>	<p>(03) Elevée</p> <p>(01) Improbable/Rare</p> <p>(02) Elevée</p> <p>6</p>

<p><b>Nettoyage de l'équipement mal fait/présence de trace du produit précédent</b></p> <p>Contamination croisée /contamination microbienne</p>	<p><b>Perte du relevé de nettoyage</b></p> <p>Dossier de lot incomplet</p>
<p>1) Non respect de la procédure de nettoyage 2) Formation insuffisante du personnel</p> <p><b>(05) Vitale</b></p> <p><b>(02) Possible/Parfois</b></p> <p><b>(03) Modérée</b></p> <p><b>30</b></p>	<p>Faute de l'opérateur (oubli)</p> <p><b>(02) Faible</b> I</p> <p><b>(01) Improbable/Rare :</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p> <p><b>4</b></p>
<p>Des contrôles physico-chimiques et microbiologiques sont effectués sur PF et le nettoyage est validé</p> <p>Introduire des contrôles réguliers sur les eaux de rinçage/formation du personnel au nettoyage</p> <p>Risque maîtrisé car un plan d'action a été mis en place</p> <p><b>(05) Vitale</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(01) Très élevée</b></p> <p><b>5</b></p>	<p>Le nettoyage est validé, l'opération de nettoyage est mentionnée dans le cahier de route, une vérification du dossier de lot par le chargé du dossier de lot (production et AQ)</p> <p>Formation du personnel</p> <p>Pas de risque résiduel</p> <p><b>(02) Faible</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p> <p><b>4</b></p>

**Tableau 13: Analyse des risques liés au vide de ligne et au nettoyage selon les modalités de l'AMDEC- processus**

### 3) Conditionnement primaire

<p><b>Démarrage direct de la machine sans essai à vide</b></p> <p>Risque d'apparition d'anomalies</p> <p>1) Oubli par le personnel 2) Formation insuffisante du personnel</p> <p>(03) Elevée</p> <p>(01) Improbable/Rare</p> <p>(02) Elevée</p> <p><b>6</b></p>	<p><b>Remplissage sans faire les contrôle après DF/AP/IM/ changement bobine</b></p> <p>Doute sur la qualité de produit Augmentation des pertes Augmentation des</p> <p>1) Oubli par le personnel 2) Formation insuffisante du personnel</p> <p>(03) Elevée</p> <p>(01) Improbable/Rare</p> <p>(02) Elevée</p> <p><b>6</b></p>	<p><b>Démarrage du remplissage sans autorisation du LCQ</b></p> <p>Produit non contrôlés par le LCQ</p> <p>1) Oubli par le personnel 2) Formation insuffisante du personnel</p> <p>(03) Elevée</p> <p>(01) Improbable/Rare</p> <p>(02) Elevée</p> <p><b>6</b></p>
<p>Des contrôles de la production et du LCQ sont faits en cours de remplissage à des fréquences déterminées</p> <p>Formation des opérateurs</p> <p>Pas de risque résiduel</p> <p>(03) Elevée</p> <p>(01) Improbable/Rare</p> <p>(02) Elevée</p> <p><b>4</b></p>	<p>Des contrôles de la production et du LCQ sont faits en cours de remplissage à des fréquences déterminées</p> <p>Formation des opérateurs</p> <p>Pas de risque résiduel</p> <p>(03) Elevée</p> <p>(01) Improbable/Rare</p> <p>(02) Elevée</p> <p><b>6</b></p>	<p>Des contrôles de la production sont effectués à des fréquences déterminées (contrôle plus renforcé que le LCQ)</p> <p>formation et sensibilisation périodiques des opérateurs</p> <p>par de risque résiduel</p> <p>(03) Elevée</p> <p>(01) Improbable/Rare</p> <p>(02) Elevée</p> <p><b>6</b></p>

Non identification ou perte d'identification du bîne	Perte de documents remplis du dossier de lot	Dysfonctionnée du souffleur au cours de la production	Non respect de la tenue d'habillement des opérateurs
<p>Utilisation d'un autre produit /contamination croisée/produit non conforme</p> <p>1) Oubli par le personnel 2) Formation insuffisante du personnel</p> <p><b>(04) Grave</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>Manque de traçabilité - dossier de lot non validé</p> <p>1) Faute humaine au niveau de la transmission du dossier de lot 2) Oubli lors de l'utilisation du dossier de lot</p> <p><b>(01) Très faible</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>Absence de soufflage de la poudre (contamination croisée)</p> <p>Défaut d'air comprimé</p> <p><b>(03) Elevée</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>1) Contamination du produit par le personnel 2) Contamination du personnel par le produit</p> <p>1) Non respect des procédures hygiène et habillement 2) Formation insuffisante du personnel</p> <p><b>(03) Elevée</b></p> <p><b>(02) Possible/Parfois</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>
<b>8</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>12</b>
<p>Vérification de l'identification du Bîne est faite avant démarrage /un contrôle du dosage (identification) est fait sur le PF</p> <p>Sensibilisation des opérateurs/un deuxième vérificateur de l'identification du bîne</p> <p>Pas de risque résiduel</p> <p><b>(04) Grave</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(01) Très élevée</b></p>	<p>Le document doit être joint systématiquement au dossier de lot dès la fin du remplissage documentaire/la copie du document est interdite</p> <p>Formation et sensibilisation du personnel</p> <p>Pas de risque résiduel</p> <p><b>(01) Très faible</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>Réclamation du problème par l'opérateur</p> <p>Vérification périodique des souffleurs</p> <p>Pas de risque résiduel</p> <p><b>(03) Elevée</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>1) Présence d'une note d'habillement à l'entrée de production 2) Les tenues de production sont lavées 3) Présence d'un code couleur (foulard) par jour pour les femmes</p> <p>1) Formation du personnel par rapport à l'hygiène et habillement en zone de production 2) les délais de nettoyage des tenues doivent être</p> <p>Pas de risque résiduel</p> <p><b>(03) Elevée</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>
<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

Constat d'une bobine abîmée lors du montage sur machine	Oublie d'outillage après la mise en place de la bobine	Non signalisation de la fin de bobine	Mauvais enroulement de la bobine
<p>Mal formation du sachet</p> <p>1) Déchirure sur aluminium</p> <p>2) Altération du film lors du transport</p> <p>3) Mauvaise manipulation au niveau du stock ou pendant la production</p> <p><b>(02) Faible</b></p> <p><b>(02) Possible/Parfois</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>Coupure du film de conditionnement primaire (PET)</p> <p>Faute d'inattention de l'opérateur</p> <p><b>(02) Faible</b></p> <p><b>(02) Possible/Parfois</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>1) Arrêt de l'appareil</p> <p>2) Perte du temps</p> <p>Dysfonctionnement de l'appareil (défaut d'apprentissage - défaut de la photo cellule)</p> <p><b>(02) Faible</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>Forme anormale du sachet -sachet non conforme</p> <p>Défaut du fournisseur</p> <p><b>(03) Elevée</b></p> <p><b>(02) Possible/Parfois</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>
<b>8</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>12</b>
<p>élimination des parties abîmées de la bobine avant utilisation</p> <p>sensibilisation du personnel de production ou de stock par rapport à la manipulation des bobines /réclamation au fournisseur (si origine fournisseur)</p> <p>pas de risque résiduel</p> <p><b>(02) Faible</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>Défaut détectable visuellement</p> <p>Sensibilisation de l'opérateur</p> <p>Pas de risque résiduel</p> <p><b>(02) Faible</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>Arrêt de la machine dès la fin de bobine</p> <p>Vérification du système de contrôle intégré dans l'appareil par la maintenance</p> <p>Pas de risque résiduel</p> <p><b>(02) Faible</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(01) Très élevée</b></p>	<p>Remplacement de la bobine par une autre</p> <p>Discuter le problème avec le fournisseur</p> <p>Pas de risque résiduel</p> <p><b>(03) Elevée</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>
<b>4</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>



Date de péremption erronée sur le sachet	Numéro de lot erroné sur le sachet	Date de péremption illisible sur le sachet	Numéro de lot illisible sur le sachet
Non-conformité du marquage	Non-conformité du marquage	Non-conformité du marquage	Non conformité du marquage
1) Erreur humaine : erreur de choix des caractères 2) Caractère détérioré	1) Erreur humaine : erreur de choix des caractères 2) Caractère détérioré	1) Défaut de la bobine de marquage 2) Blocage du système de marquage à chaud	1) Défaut de la bobine de marquage 2) Blocage du système de marquage à chaud
<b>(04) Grave</b>	<b>(03) Elevée</b>	<b>(04) Grave</b>	<b>(03) Elevée</b>
<b>(01) Improbable/Rare</b>	<b>(01) Improbable/Rare</b>	<b>(03) Probable/Fréquent</b>	<b>(03) Probable/Fréquent</b>
<b>(03) Modérée</b>	<b>(03) Modérée</b>	<b>(03) Modérée</b>	<b>(03) Modérée</b>
<b>12</b>	<b>9</b>	<b>36</b>	<b>27</b>
Autorisation de démarrage est faite par le LCQ/vérification de la date de péremption par l'opérateur à des fréquences déterminées/présence de la date de péremption sur la boîte et la vignette	Autorisation de démarrage est faite par le LCQ/vérification du numéro de lot par l'opérateur à des fréquences déterminées	Des contrôle sont effectués par la production et le LCQ à des fréquences déterminées /la date de péremption est mentionnée sur la boîte et la vignette	Des contrôles sont effectués par la production et le LCQ a des fréquences déterminées
Sensibilisation et formation des opérateurs	Sensibilisation et formation des opérateurs	Intervention de la maintenance sur le système de marquage /sensibilisation de l'opérateur par rapport à la vérification de la bobine de marquage	Intervention de la maintenance sur le Système de marquage /sensibilisation du personnel de production par rapport à la
Pas de risque résiduel	Pas de risque résiduel	Pas de risque résiduel	Pas de risque résiduel
<b>(04) Grave</b>	<b>(03) Elevée</b>	<b>(04) Grave</b>	<b>(03) Elevée</b>
<b>(01) Improbable/Rare</b>	<b>(01) Improbable/Rare</b>	<b>(02) Possible/Parfois</b>	<b>(02) Possible/Parfois</b>
<b>(03) Modérée</b>	<b>(03) Modérée</b>	<b>(02) Elevée</b>	<b>(02) Elevée</b>
<b>12</b>	<b>6</b>	<b>16</b>	<b>12</b>

Sachets vides	Mauvaise découpe	Colmatage de la poudre	Mauvaise aspiration de la poudre
Produit non conforme	Sachets non scellés	Poudre du sachet non homogène	Poids moyen hors norme, produit non conforme
Défaut de la pompe à vide (non aspiration de la poudre) dysfonctionnement de détecteur du niveau de la poudre	1) Lames défectueuse 2) Défaut de système de lubrification des lames	Défaut lié au vibreur	Dysfonctionnement de la pompe d'aspiration - manque d'air comprimé
<b>(04) Grave</b>	<b>(04) Grave</b>	<b>(03) Elevée</b>	<b>(03) Elevée</b>
<b>(02) Possible/Parfois</b>	<b>(01) Improbable/Rare</b>	<b>(01) Improbable/Rare</b>	<b>(01) Improbable/Rare</b>
<b>(03) Modérée</b>	<b>(03) Modérée</b>	<b>(02) Elevée</b>	<b>(02) Elevée</b>
<b>24</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
Les contrôle sont effectués a des fréquences déterminées par la production et le LCQ /présence de peseuse au niveau du conditionnement secondaire	Les lames sont vérifiées lors du montage du format	L'opérateur vérifie le vibreur lors du montage de format	Système de contrôle intégré dans l'appareil
Arrêt du remplissage dès constat de l'anomalie/ Intervention sur la pompe à vide ou le détecteur défectueux / Contrôle renforcé /Augmenter les fréquences de vérification de	Changement des lames défectueuses /lubrification des lames	Intervention maintenance/contrôle renforcé en cours du remplissage	Intervention de la maintenance sur la pompe d'aspiration
Risque maîtrisé car un plan d'action a été mis en place	Pas de risque résiduel	Pas de risque résiduel	Pas de risque résiduel
<b>(04) Grave</b>	<b>(04) Grave</b>	<b>(03) Elevée</b>	<b>(03) Elevée</b>
<b>(01) Improbable/Rare</b>	<b>(01) Improbable/Rare</b>	<b>(01) Improbable/Rare</b>	<b>(01) Improbable/Rare</b>
<b>(01) Très élevée</b>	<b>(02) Elevée</b>	<b>(02) Elevée</b>	<b>(02) Elevée</b>
<b>4</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>6</b>

Cratères ouverts	Poids hors normes des sachets	Passage du sachet avec le film rouge dans le conditionnement secondaire	Test d'étanchéité non conforme
Arrêt de la machine ; arrêt du processus de remplissage	Produit non conforme	Sachets non conformes d'un point de vue marketing	Produit non conforme (contamination, dégradation)
Faute involontaire/erreur humaine (oubli)	Vitesse de remplissage des sachets hors norme (N:1000sachet /minute; 125 cycle/min)/défaut de vis dosseurs	1) Dysfonctionnement de l'appareil 2) Dysfonctionnement de la photo cellule	#####
<b>(01) Très faible</b>	<b>(04) Grave</b>	<b>(01) Très faible</b>	<b>(04) Grave</b>
<b>(03) Probable/ Fréquent</b>	<b>(02) Possible/Parfois</b>	<b>(02) Possible/ Parfois</b>	<b>(02) Possible /Parfois</b>
<b>(01) Très élevée</b>	<b>(03) Modérée</b>	<b>(03) Modérée</b>	<b>(03) Modérée</b>
<b>3</b>	<b>24</b>	<b>6</b>	<b>24</b>
Pas d'impact sur le produit car la machine s'arrête	Un contrôle est effectué par l'opérateur à des fréquences déterminées/contrôle de routine, validation avant démarrage, échantillonnage tout au long du process	Système de contrôle intégré dans l'appareil (photocellule)	Contrôle de routine fait par la production et le LCQ / maintenance préventive
Sensibiliser le personnel	Réglage de la vitesse des doseurs + renforcer les contrôles sur le poids des sachets	Intervention de la maintenance sur la photocellule	1) Arrêt de conditionnement dès constat de l'anomalie 2) Intervention maintenance 3) Contrôle renforcé sur la quantité de PF engendré
Pas de risque résiduel	Risque maîtrisé car pris en charge par le plan d'action	Risque maîtrisé	Risque maîtrisé car pris en charge par un plan d'action
<b>(01) Très faible</b>	<b>(04) Grave</b>	<b>(01) Très faible</b>	<b>(04) Grave</b>
<b>(02) Possible/Parfois</b>	<b>(01) Improbable/Rare</b>	<b>(01) Improbable/Rare</b>	<b>(01) Improbable/Rare</b>
<b>(01) Très élevée</b>	<b>(03) Modérée</b>	<b>(01) Très élevée</b>	<b>(03) Modérée</b>
<b>2</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>12</b>

Erreur dans le renseignement de la feuille de route	Bourrage des sachets	Non impression des tickets de pesée	Poudre en pâte dans le sachet
Retard d'exécution	Sachets manquants	Pas de traçabilité du contrôle en cours du remplissage	Endommagement des doseurs
Erreur humaine	Dysfonctionnement du capteur du nombre des sachets par boîte- défaut de l'échapperas d'air	1) Oubli operateur 2) Formation des insuffisante opérateurs 3) Dysfonctionnement de l'imprimante de la balance	Non élévation des doseurs en haut après chaque arrêt de l'appareil
(02) Faible	(01) Très faible	(02) Faible	(03) Elevée
(02) Possible/Parfois	Probable/Fréquent	(02) Possible/Parfois	(03) Probable/Fréquent
(02) Elevée	(02) Elevée	(02) Elevée	(03) Modérée
<b>8</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>27</b>
La feuille de route est validée par l'AQ et figée, une vérification par rapport au dossier de lot, listing des codes articles et étiquette conforme sont effectués à la réception des MP	Rejet automatique du boitier par l'appareil	1) Double vérification par contrôle in procès 2) Présence de carte de contrôle pour tracer la pesée manuellement	Système automatique de l'appareil (élévation des doseurs)
Former les personnes concernées par rapport au renseignement correct des documents	Intervention sur le capteur du sachet défectueux	Mettre en place un stock supplémentaire d'imprimante/Sensibiliser et former le personnel	Renforcer le contrôle périodique de la maintenance sur les doseurs
Risque maîtrisé	Risque maîtrisé	Pas de risque résiduel	Risque maîtrisé car pris en charge par le plan d'action
(02) Faible	(01) Très faible	(02) Faible	(03) Elevée
(01) Improbable/Rare	Probable/Fréquent	(01) Improbable/Rare	(02) Possible/Parfois
(02) Elevée	(02) Elevée	(02) Elevée	(03) Modérée
<b>4</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>18</b>

Porte de la salle cassée (ne se ferme pas)	Opérateur absent	Balance utilisée pour la pesée non qualifiée
Contamination croisée /modification des paramètres de la salle de production/différence de pression hors normes	Produit litigieux	Pesée erronée /résultat de pesée douteux
Faute d'ignorance (erreur humaine)	Non respect des instructions/procédures/BPF /négligence du personnel	1) Oubli de qualification 2) Erreur d'étalonnage 3) Formation insuffisante 4) Poids utilisé pour la calibration non étalonné 5) Non respect de la procédure
(03) Elevée	(03) Elevée	(03) Elevée
(03) Probable/Fréquent	(01) Improbable/Rare	(01) Improbable/Rare
(02) Elevée	(01) Très élevée	(02) Elevée
<b>18</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Réclamation du problème avec intervention du service de la maintenance	Chaque opérateur est affecté à son poste /ce dernier est remplacé par un autre opérateur en cas d'absence et passation de consignes est faite entre les équipes	Qualification annuelle par la métrologie (étiquette verte collée sur la balance datée)/ étalonnage journalier de la balance par l'opérateur/un avis d'anomalie est émis pour justifier le risque
Sensibilisation du personnel	Sensibiliser et former le personnel	Sensibiliser les personnes concernées par rapport au respect des délais de qualification /étalonnage journalier
Risque maîtrisé	Risque maîtrisé	Risque maîtrisé
(03) Elevée	(03) Elevée	(03) Elevée
(02) Possible/Parfois	(01) Improbable/Rare	(01) Improbable/Rare
(02) Elevée	(01) Très élevée	(02) Elevée
<b>12</b>	<b>3</b>	<b>6</b>

Arrêt de la peseuse	Passage des visiteurs entre les différentes salles de production	Mauvais circuit des sachets entre les deux phases de conditionnement
Non détection des variations de poids des sachets	Contamination croisée	Accumulation des sachets - interruption du circuit
Une panne - défauts d'électricité	Manque de sensibilisation-ignorance des règles BPF	Endommagement des doigts /mauvais réglages
(03) Elevée	(03) Elevée	(01) Très faible
(03) Probable/Fréquent	(02) Possible/Parfois	(01) Improbable/Rare
(02) Elevée	(02) Elevée	(02) Elevée
<b>18</b>	<b>12</b>	<b>2</b>
Possibilité de peser les boites dans une balance qualifiée	Formation BPF avant l'entrée aux zones de production/respect de la tenue de production	Les réglages peuvent être effectués par l'opérateur
Intervention sur la peseuse puis sa qualification/après chaque vide de ligne il faut contrôler la peseuse/mettre en place une balance secours à coté de la peseuse pour peser les boites	Pas d'action	Intervention du service de maintenance + réglage de la vitesse d'ensacheuse par l'opérateur
Pas de risque résiduel	Pas de risque résiduel	Risque maîtrisé
(03) Elevée	(03) Elevée	(01) Très faible
(03) Probable/Fréquent	(01) Improbable/Rare	(01) Improbable/Rare
(02) Elevée	(02) Elevée	(02) Elevée
<b>12</b>	<b>6</b>	<b>2</b>

Tableau 14: Analyse des risques liés au conditionnement primaire selon les modalités de l'AMDEC- processus

## 4) Conditionnement secondaire

<p><b>Sachet manquant ou sachet en plus dans la boîte</b></p> <p>Rejet des boîtes - perte du temps/produit non conforme</p> <p>Dysfonctionnement de l'appareil</p> <p><b>(03) Elevée</b></p> <p><b>(05) Certain/Systematique</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p><b>Démarrage sans faire le contrôle après DF/AP/IM</b></p> <p>Doute sur la qualité du produit</p> <p>Augmentation des pertes défauts sur le conditionnement</p> <p>1) Oubli par le personnel</p> <p>2) Formation insuffisante du personnel</p> <p><b>(03) Elevée</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p><b>Démarrage sans autorisation du LCQ</b></p> <p>Produit non contrôlé par le LCQ</p> <p>1) Oubli par le personnel</p> <p>2) Formation insuffisante du personnel</p> <p><b>(03) Elevée</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>
<p><b>30</b></p>	<p><b>6</b></p>	<p><b>6</b></p>
<p>Rejet automatique de la boîte par appareil</p> <p>Présence de peseuse des boîtes</p> <p>Risque maîtrisé</p> <p><b>(03) Elevée</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>Des contrôles sont effectués par le LCQ</p> <p>Formation des opérateurs</p> <p>Pas de risque résiduel</p> <p><b>(03) Elevée</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>	<p>Des contrôles de la production sont effectués à des fréquences déterminées</p> <p>Formation et sensibilisation périodiques des opérateurs</p> <p>Pas de risque résiduel</p> <p><b>(03) Elevée</b></p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p><b>(02) Elevée</b></p>
<p><b>6</b></p>	<p><b>6</b></p>	<p><b>6</b></p>

Date de péremption illisible sur la boîte	Numéro de lot illisible sur la boîte	Un sachet ou une notice qui sort de la boîte
Non-conformité du marquage	Non conformité du marquage	Boite avec un sachet /notice manquant
Dysfonctionnement du marqueur	Dysfonctionnement du marqueur	Défaut du poussoir
(04) Grave	(03) Elevée	(03) Elevée
(03) Probable/Fréquent :	(03) Probable/Fréquent	(04) Presque certain
(03) Modérée	(03) Modérée	(01) Très élevée
<b>36</b>	<b>27</b>	<b>12</b>
Des contrôle sont effectués par la production et le LCQ a des fréquences déterminées /la date de péremption existe sur le sachet	Des contrôle sont effectués par la production et le LCQ à des fréquences déterminées /le N de lot est vérifié sur la boîte au démarrage (autorisation LCQ)	Rejet automatique du boitier par l'appareil /présence de peseuse
Intervention de la maintenance sur le système de marquage /sensibilisation de l'opérateur pour la vérification du marqueur	Intervention de la maintenance sur le système de marquage /sensibilisation du	Intervention sur le poussoir
Risque maîtrisé car pris en charge par un plan d'action	Risque maîtrisé car pris en charge par un plan d'action	Risque maîtrisé
(04) Grave	(03) Elevée	(03) Elevée
(02) Possible/Parfois	(02) Possible/Parfois	(01) Improbable/Rar
(02) Elevée	(02) Elevée	(01) Très élevée
<b>16</b>	<b>12</b>	<b>3</b>



<p><b>Une notice manquante ou notice en plus</b></p> <p>Conditionnement secondaire incomplet</p> <p>Absence de système de contrôle de notice à l'intérieur de la boîte</p> <p>(03) Elevée</p> <p><b>(03) Probable/Fréquent</b></p> <p>(03) Modérée</p> <p style="text-align: center;"><b>27</b></p>	<p><b>Non rejet des boîtes non conformes (nombre de sachets ou notice)</b></p> <p>Boîte non conforme dans le conditionnement final</p> <p>1) Manque d'air dans l'éjecteur des boîtes 2) Intervalle de la peseuse trop large</p> <p>(03) Elevée</p> <p><b>(02) Possible/Parfois</b></p> <p>(03) Modérée</p> <p style="text-align: center;"><b>18</b></p>
<p>Rejet de la boîte par le siffleur</p> <p>Voir la possibilité de modifier la machine par rapport à la détection de la notice à l'intérieur de la boîte</p> <p>Risque maîtrisé car pris en charge par un plan d'action</p> <p>(03) Elevée</p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p>(01) Très élevée</p> <p style="text-align: center;"><b>3</b></p>	<p>Détection de défaut (absence de rejet automatique) par l'appareil /présence de peseuse qualifiée</p> <p>Intervention sur la peseuse (réduire l'intervalle) puis sa qualification</p> <p>Risque maîtrisé</p> <p>(03) Elevée</p> <p><b>(01) Improbable/Rare</b></p> <p>(01) Très élevée</p> <p style="text-align: center;"><b>3</b></p>

Tableau 15: Analyse des risques liés au conditionnement secondaire selon les modalités de l'AMDEC- processus

III.3 Répartition des modes de défaillance selon les étapes du conditionnement :

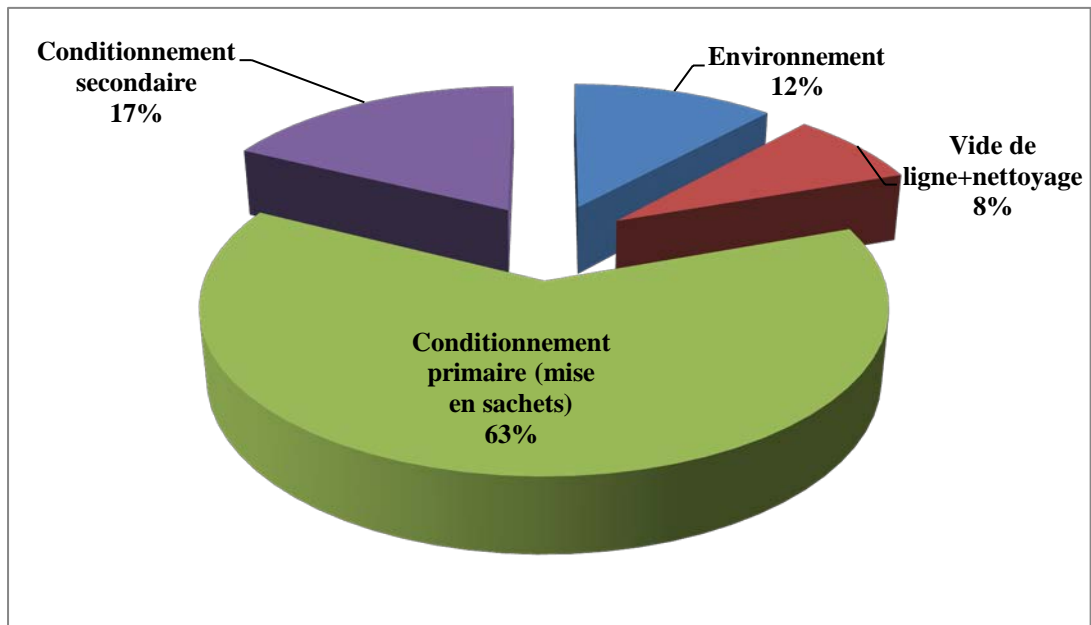


Figure 26: Répartition graphique des modes de défaillance selon les étapes du processus de conditionnement des poudres en sachets

III.4 Répartition des modes de défaillance selon la cotation de criticité :

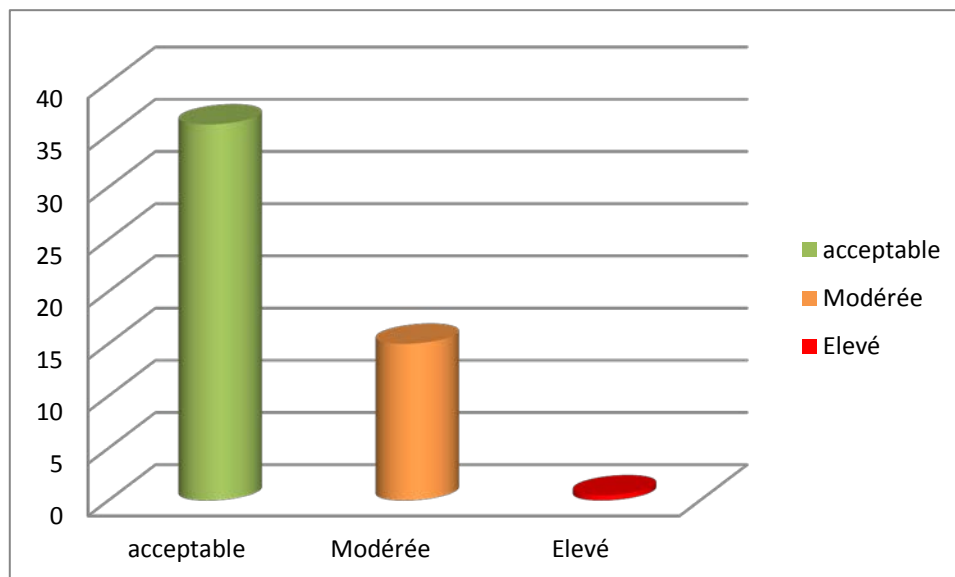


Figure 27: Niveau de criticité des modes de défaillance relevés

III.5 Répartition des Modes de défaillance selon la criticité par étape de processus :

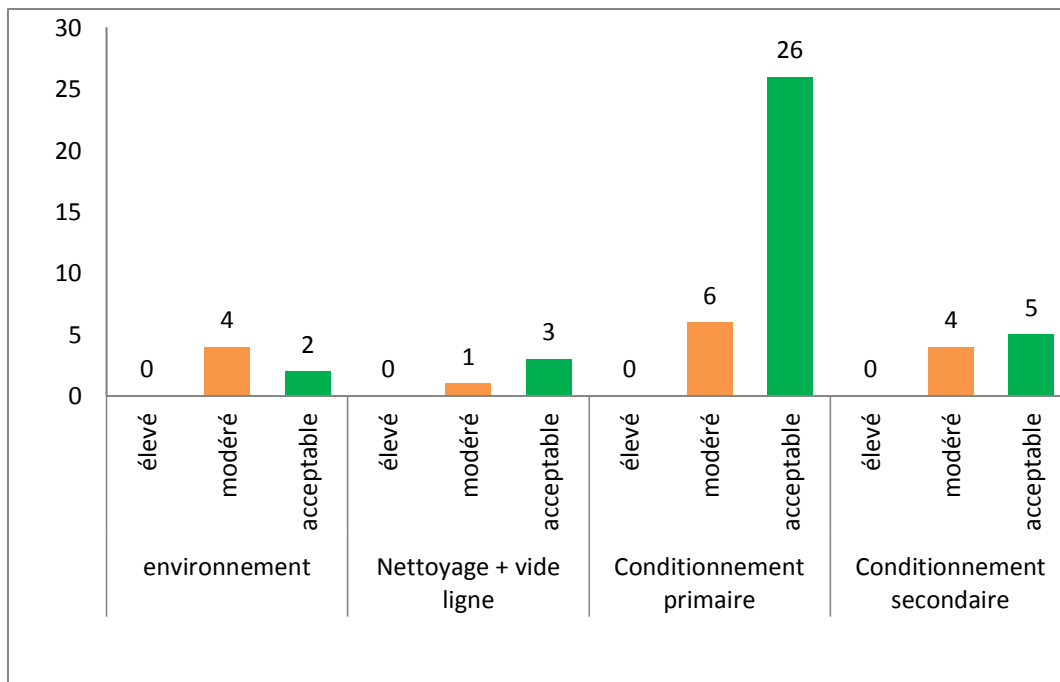


Figure 28: Répartition graphique des modes de défaillance selon la criticité par étape du processus

III.6 Répartition des modes de défaillance selon les 5M :

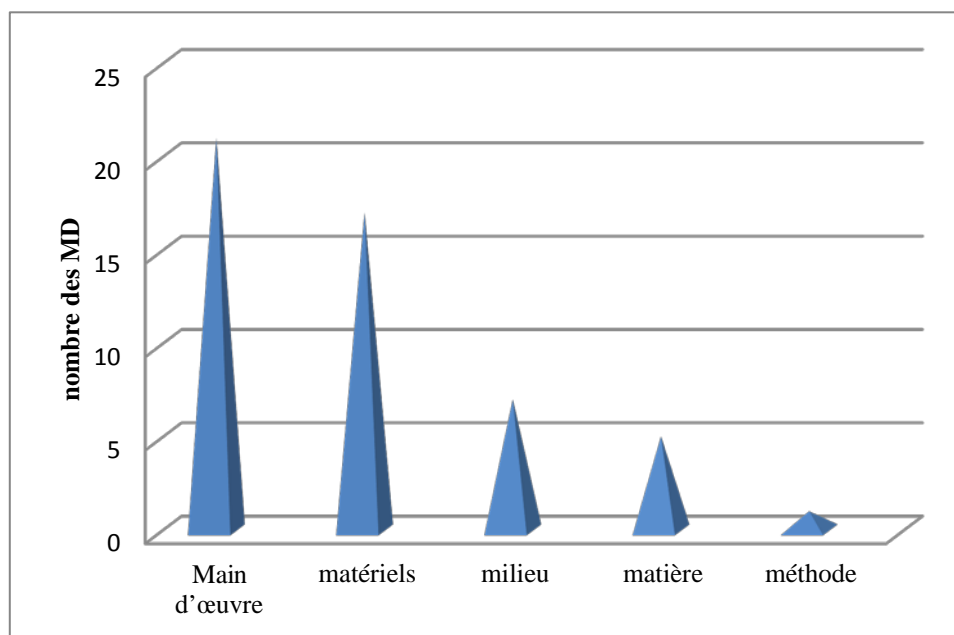


Figure 29: Répartition graphique des modes de défaillance selon les 5M

III.7 Répartition des modes de défaillance selon la criticité et les 5M :

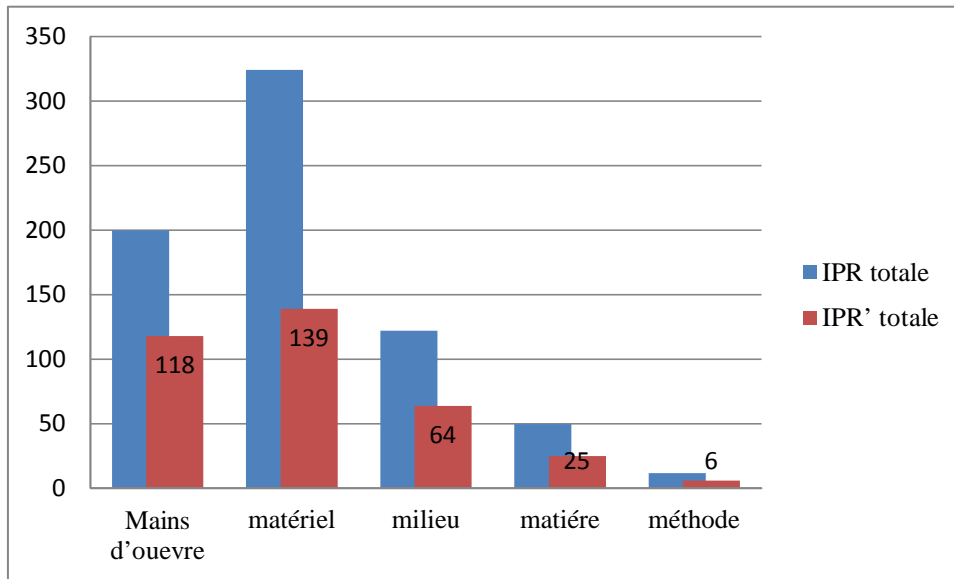


Figure 30: Répartition graphique de la somme de criticité selon les 5M avant et après la mise au point des actions préventive ou/et corrective

## **IV. Discussion des résultats**

Notre étude consiste en l'analyse des risques lors du conditionnement des poudres en sachets au niveau d'une ligne de production bien déterminée. Cette décision de restreindre l'étude sur une seule forme galénique fabriquée sur une seule ligne de production a été décidée par la directrice de l'Assurance Qualité et justifiée par le temps qu'occupe chaque étude approfondie multidisciplinaire de chaque processus de fabrication. En effet, ce travail pourra être le point de départ pour des travaux ultérieurs sur d'autres formes sèches et d'autres lignes de production.

L'analyse des risques qualité en se basant sur la méthode AMDEC constitue la procédure appliquée dans la stratégie des Laboratoires MERINAL dans le cadre de l'amélioration continue de la qualité. Elle est mise en place au niveau du site de production et approuvée par le service Assurance Qualité.

### **1. Modes de défaillances relevés :**

Au total, **51** Modes de défaillances ont été détectés durant toutes les étapes du procédé de conditionnement des poudres en sachets. C'est une liste non exhaustive car il risque d'y avoir d'autres modes de défaillance non détectés par l'équipe de travail.

Selon la **Figure 27** donnant la répartition des modes de défaillance selon les étapes de conditionnement, nous observons que les modes de défaillance détectés ne sont pas uniformément répartis tout au long du procédé de conditionnement. D'ailleurs, il y a une nette différence entre les taux des modes de défaillance détectés lors des deux phases du processus de conditionnement où l'étape de remplissage en sachets révèle plus de risques [**63%** de la totalité des risques détectés (32 MD)] par rapport à l'étape de mise en caisse [**17%** de la totalité des risques détectés (09 MD)].

Cette différence de répartition des risques est justifiable et logique vue que dans la phase de conditionnement primaire, le produit, étant à l'état vrac, est fortement influencé par les conditions environnementales. De plus, ce processus présente plus de complexité par rapport au conditionnement secondaire.

Les modes de défaillance en relation avec l'environnement sont minimes avec un pourcentage de **12 %** (06 MD), ceci s'explique par le fait que la salle est déjà qualifiée et que la totalité

des paramètres environnementaux sont maîtrisés grâce à l'utilisation de systèmes de contrôle qualifiés.

Les modes de défaillance liés aux opérations de nettoyage et de vide de ligne sont encore plus minimales avec un pourcentage de **8%** (4 MD) du moment que ces deux opérations ne dépendent pratiquement que de la main d'œuvre, en plus, elles sont toujours obligatoirement validées par le service de production (chef de ligne) et le service d'Assurance Qualité.

## 2. Criticité des modes de défaillances relevés :

Nous avons procédé dans un deuxième temps au calcul de la criticité de tous les modes de défaillance détectés au sein de l'atelier de conditionnement et ce, en se référant aux grilles de cotation de la sévérité, la fréquence et la détectabilité pré établies par les responsables de l'Assurance Qualité des Laboratoires MERINAL.

Etant donné que ces grilles de cotation ont été élaborées pour tout type d'analyse de risques AMDEC et non spécifiquement pour la notre, elles peuvent avoir un impact sur la cotation réelle de la criticité des modes de défaillance détectés.

Sur les 51 modes de défaillance recensés, nous avons selon la **Figure 28** :

- 36 modes de défaillance classés comme risques **acceptables** où aucune action n'est nécessaire. Cependant, il est toujours possible d'élaborer un système de monitoring pour réduire le score de la criticité.
- 15 modes de défaillance classés comme risques **modérés** nécessitant la planification de plans d'actions afin de les atténuer et/ou de les corriger au maximum.
- Aucun mode de défaillance constituant un risque **élevé** et donc aucune action immédiate à entreprendre. Cela est justifié par l'efficacité et la fiabilité de la ligne (ensacheuse + encartonneuse) qui est dotée d'un système de contrôle puissant capable de signaler tout problème pouvant affecter la continuité du processus. Ajouter à cela, l'utilisation de systèmes de contrôle de l'environnement et la réalisation massive des contrôles in process et sur le produit fini au niveau du laboratoire de contrôle qualité ont contribué à lutter contre tous les risques élevés ayant un très grand impact sur la qualité.

De ces résultats, nous constatons que l'étape de remplissage des sachets (conditionnement primaire) comporte plus de risques modérés (6 modes de défaillance), ce qui confirme qu'elle est l'étape la plus critique du procédé.

### **3. Modes de défaillances et 5M :**

Nous avons pris la décision de coupler la méthode AMDEC, adoptée dans notre cas pour analyser les risques de conditionnement des poudres en sachets, avec une deuxième méthode dite des **5M** afin de pouvoir caractériser les modes de défaillance en fonction de leur causes possibles appartenant aux catégories suivantes : Main d'œuvre, Matériel, Matière, Milieu et Méthode.

D'après les résultats de cette analyse, nous avons constaté que parmi les modes de défaillance détectés, **21** sont liés à la main d'œuvre. Cela peut être expliqué par la difficulté de maîtriser le facteur humain vu l'importance de son rôle dans l'exécution et la réalisation des différentes tâches (opérateur, équipe de maintenance, responsables de LCQ in process ...). Ces résultats démontrent la nécessité d'élaborer des réunions de formation et de sensibilisation périodiques pour tout le personnel impliqué tout en veillant au respect des BPF.

La deuxième cause des défaillances détectées est représentée par le matériel utilisé avec 17 modes de défaillance. Ce résultat nous incite à vérifier périodiquement le matériel utilisé par le service maintenance pour un éventuel échange de pièces permettant la prévention de pannes devant la charge énorme de la production ainsi que les changements fréquents des groupes d'opérateurs au niveau de l'atelier de conditionnement.

Le milieu est classé en troisième position comme cause probable de ces sept (7) défaillances. Ce chiffre réduit est dû à la présence de systèmes de contrôle de la température, la pression et l'humidité dans la salle mais qui peuvent comme même subir des pannes ou carrément des arrêts, par exemple : endommagement ou colmatage des filtres de traitement de l'air ...

La quatrième cause revient à la matière avec 5 modes de défaillances liés à un défaut d'air comprimé, un problème d'électricité ou encore une défectuosité des articles de conditionnements et des matières premières livrés par les fournisseurs.

La méthode représente la moindre source des causes vu que les procédures, les protocoles ainsi que les formations sont assurés par plusieurs services dont l'AQ est le chef de file ce qui permet d'éviter la moindre erreur.

#### **4. Actions correctives et préventives proposées :**

Dans le but de réduire voire supprimer les risques engendrés par ce processus, nous avons proposé des solutions pour tous les modes de défaillance détectés tout en priorisant ceux dont la criticité est modérée. Les modes de défaillance de criticité faible ont été jugés acceptables. Seulement, dans certains cas, on est allé à l'élaboration d'un système de monitoring pour réduire le score de la criticité.

Parmi les actions entreprises pour prévenir les risques dont la cause principale est liée au facteur humain, nous citons :

- ✓ La formation et la sensibilisation périodiques de tout le personnel impliqué ;
- ✓ La veille au respect des BPF ;
- ✓ La mise en place d'une ligne téléphonique fixe pour faciliter la communication entre les opérateurs des deux phases de conditionnements ;
- ✓ L'établissement d'une bonne coordination et communication entre les différents services pour accélérer la diffusion de l'information.

Ces mesures doivent être revues périodiquement afin de s'assurer de la qualification du personnel et donc de la réduction de l'occurrence des risques qui en découlent.

Quant aux causes liées au matériel, nous y avons remédié par :

- ✓ La vérification périodique du matériel et des équipements utilisés ;
- ✓ L'étalonnage de la peseuse ;
- ✓ La qualification annuelle du matériel utilisé ;
- ✓ La vérification des systèmes de contrôle intégrés dans les équipements ;
- ✓ L'intervention de la maintenance ;
- ✓ Le renforcement des contrôles réalisés en cours de conditionnement.

Parmi les solutions proposées pour réduire les risques liés au milieu, nous trouvons :

- ✓ L'augmentation de la fréquence des contrôles des différents paramètres environnementaux (surtout ceux de la CTA) ;
- ✓ L'intégration de sondes alarmantes du colmatage des filtres ou de leur perforation ;
- ✓ L'augmentation de la fréquence de qualification des locaux (avant / pendant / après) ;
- ✓ L'addition d'un groupe d'eau glacée plus puissant.



Nous sommes également intervenus pour diminuer les risques liés à la matière en :

- ✓ Déclarant le problème aux responsables de conditionnement et à l'AQ avant de remplacer la matière défectueuse ;
- ✓ Discutant le problème avec le fournisseur.

Enfin, les risques relevant de la méthode ont pu être réduits suite à la revue systématique :

- ✓ De la matrice « Equipements/ Produits (matières premières et articles de conditionnement) » après chaque DF/ Arrêt Prolongé / intervention de la maintenance ... ;
- ✓ De la matrice de criticité globale de l'équipement après chaque DF/ Arrêt Prolongé / intervention de la maintenance... ;
- ✓ Des consignes et instructions de prélèvement et de contrôle lors des contrôles in process ;
- ✓ De la procédure de conditionnement des poudres en sachets sur le site de production ;
- ✓ Des procédures de nettoyage et de vide de ligne sur le site de production ;

L'application de l'ensemble des mesures citées ci-dessus a permis une amélioration de la détectabilité des défaillances avec une nette réduction de leur occurrence ayant pour conséquence la diminution de la criticité des risques recensés.

### **5. La revue du risque :**

En comparant les criticités globales, calculées pour les modes de défaillance répartis selon les 5M, avant et après la mise en place d'actions correctives et préventives, nous avons constaté que le taux de criticité avait diminué de moitié dans chacune des 5M (Main d'œuvre, Matériel, Milieu, Matière et Méthode).

Par conséquent, tous les risques qu'ils soient acceptables ou modérés ont bien été maîtrisés.

### **6. Evaluation de la méthode AMDEC utilisée :**

Les résultats obtenus suite à l'application de la méthode AMDEC pour analyser les risques rencontrés lors du conditionnement des poudres en sachets au sein des Laboratoires MERINAL nous ont confirmé le choix effectué, du moment que cette méthode constitue un outil à double intérêt. Elle permet d'une part une analyse qualitative qui, en se basant sur une étude fonctionnelle du procédé ciblé permet de détecter tous les modes de défaillance ayant

un impact direct ou indirect sur la qualité du produit, d'identifier les causes possibles et de lister les effets engendrés. D'autre part, elle assure une analyse quantitative par l'estimation de la criticité de chaque mode de défaillance qui servira de moyen pour hiérarchiser les risques et donc décider les actions prioritaires.

De plus, cette méthode, simple et facile à mettre en œuvre, nous habilite à formaliser les problèmes déjà rencontrés mais non encore circonscrits dans un site de production. Elle entre dans le cadre de l'amélioration continue de la qualité au sein des laboratoires MERINAL.

Cependant, comme toute méthode d'analyse, l'AMDEC présente de nombreuses limites à savoir le temps qu'elle occupe pour mener une étude approfondie à côté des ressources humaines qu'elle a besoin pour constituer un groupe de travail multidisciplinaire. Ajouter à cela, l'AMDEC ne peut pas être qualifiée d'exhaustive car elle ne regroupe que les défaillances détectées par l'équipe de travail au moment où il peut en exister d'autres non visualisées.

Au cours de la constitution des tableaux AMDEC, nous avons remarqué l'existence de plusieurs causes et plusieurs effets pour un mode de défaillance donné et inversement, c'est-à-dire, plusieurs défaillances possèdent la même cause ou la même conséquence. C'est ce qui montre la limite de l'AMDEC qui n'octroie pas la possibilité de combiner la criticité de plusieurs modes de défaillance donnant ainsi une vision plus large. D'ailleurs, si deux modes de défaillance surviennent en même temps, ils ne peuvent pas être croisés selon l'AMDEC d'où l'intérêt de la coupler avec une autre méthode complémentaire.

Etant donné que l'application de l'AMDEC lors de notre étude était exécutée à un moment précis et figé dans le temps, les résultats obtenus ne sont pas durablement fiables. Il est donc impératif de répéter l'analyse de façon périodique surtout en cas de modification de la ligne de conditionnement ou de réorganisation de la salle de production.

*Conclusion  
Générale*

## Conclusion Générale

A l'instar de toute activité industrielle, la fabrication des médicaments est sujette à de multiples risques suscitant l'intégration à l'Assurance Qualité d'un système de gestion de risques robuste et rigoureux pour assurer la sécurité, la qualité ainsi que l'efficacité des produits médicamenteux durant toute leur durée de vie du moment qu'ils sont destinés à un groupe spécifique de consommateurs.

Le recours à des outils de gestion de risques tels que définis dans l'ICH Q9 permet de maîtriser les risques survenus lors de la production médicamenteuse. A travers ce travail, nous avons pu illustrer la méthodologie suivie pour analyser les risques du conditionnement des poudres en sachets au niveau des Laboratoires MERINAL qui optent pour la méthode AMDEC. Cette méthode nous a permis tout d'abord, grâce à une analyse fonctionnelle du processus étudié, d'identifier les modes de défaillances détectés en définissant les causes à l'origine de leur apparition et les conséquences qu'ils engendrent sur la qualité du produit, la sécurité des patients et même le statut de l'entreprise.

Grâce à des grilles de cotation de la sévérité, la fréquence et la détectabilité, la criticité est estimée pour chaque mode de défaillance. Celle-ci servira de moyen utile pour pouvoir classer tous les risques et donc prioriser les plans d'actions correctives ou préventives.

Une fois ces actions mises en place, une réévaluation de la criticité semble être nécessaire pour juger de l'efficacité de l'intervention. La communication des données et des résultats à chaque étape de l'étude entre les membres de l'équipe chargée de ce travail assure la traçabilité ainsi que la rapidité de prise de décisions.

L'analyse des risques par la méthode AMDEC comme illustrée dans notre étude montre bien la simplicité et l'efficacité de cette méthode qui peut être envisagée dans tout site industriel sans avoir à recourir à un expert en management des risques qualité. Des résultats de l'analyse quantitative faite, nous constatons la maîtrise de toutes les défaillances détectées répondant ainsi à l'objectif principal fixé au départ, ce qui fait de cette étude un support consistant pour mener l'analyse des risques sur d'autres processus de fabrication.

Par ailleurs, c'est une méthode qui nécessite une charge de travail importante vue qu'elle s'étale sur une longue durée et fait appel à une équipe multidisciplinaire. Cependant, elle procure un gain de temps et d'argent à long terme pour l'entreprise.

## .Bibliographie

1. Buisine L. La qualite et son management en industrie pharmacetique : s'impose un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir a de nous horizons .2016.
2. Dictionaire Le Petit Larousse Illustré. 1996.
3. Jacquemin A. la qualite au sein des organisations 2008.
4. Hammoumi N. Mise à Niveau du Système Qualité d'une Unité de Production de Formes Sèches (Antibiotiques Bétalactamines) 2014.
5. International Organization for Standardization . ISO9001. 1994.
6. Gacem MS. La gestion des modification Dans une industrie pharmacetique« Change control» 2002.
7. International Organization for Standardization . ISO 9001 : systeme de management de la qualité 2015.
8. International Organization for Standardization . LA QUALITE, L'ASSURANCE DE LA QUALITE ET LA CERTIFICATION ISO 9001.
9. Corine MKKAO. Analyse des risque qualité en industrie pharmacetique : Application a la validation du nettoyage d'un équipement.2017
10. Baba-Ahmed MS, Mohammed MS. Place de la Revue Qualité Produit dans le système Assurance Qualité 2014.
11. Traore Y. Etude du système d'assurance qualite pharmacetique au burkina faso : ca d'un grossiste repartiteur prive de medicament de la ville de ouagadougou.2005
12. Cormerais M. Gestion des anomalies dans l'industrie pharmaceutique 2014.
13. Conte L. VALIDATION DES PROCEDES DE NETTOYAGE~ APPLICATION A UN CAS CONCRET DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE 2003.
14. Ansm. GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION. 2015
15. Hammuomi m. bonne pratique de fabrication 2002.
16. Depelchin s. la gestion des déviation qualité sur un site de production pharmacetique 2012.
17. Uakas sMMY. Les approches de validation de procedes de fabrication et leurs application sur les formes seches orales . 2016.
18. Raynaud M. Validation du procede de fabrication dans industrie pharmacetique,appliquer aux formes solides orales. 2011.
19. International Organization for Standardization . [http ://www.iso.org.html](http://www.iso.org.html).
20. Orée. Fiche technique n° 7 : La gestion des risques sur les parcs d'activités.
21. Chghaf R. Gestion du risque en industrie 2016.
22. Guideline IHT. Quality Risk Management Q9. 2005.
23. Chevreau F-R. Maîtrise des risques industriels et culture de sécurité : le cas de la chimie pharmaceutique. 2008.
24. Mazouni M-H. Pour une Meilleure Approche du Management des Risques :De la Modélisation
25. Kerven y-y. eRp. L'archipel du danger-Introduction aux cyndiniques.Paris: Eyrolles. 2001.

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 changement dans un système de gestion de la qualité 2015.
28. Anes. Annexe à la décision n°2015-03-076 du 11 mars 2015. 2017.
29. Organisation Wh. Deviation Handling and Quality Risk Management. 2013.
30. Herrera MADLO. A structural approach to the HAZOP e Hazard and operability technique in the biopharmaceutical industry. Journal of Loss Prevention in the Process Industries. 2015.
31. XVIII AMDEC – Guide pratique.
32. Didi OE. gestion de production industrielle-AMDEC. 2013.
33. AMDEC – Guide pratique.
34. Dehbi Y. Contesxte reglementaire et application industrielles de l'analyse des risque et de leurs criticites a la validation des procedes de fabrication. 2011.
35. Joly L. La gestion des risques en pratique :Application d'une méthode AMDEC sur le circuit des dispositifs médicaux en dépôt et à l'essai au CHU de Nante 2011.
36. Les outils et methode de la gestion de la qualite.
37. Begert L. Le conditionnement des médicaments : Un élément essentiel de protection des patients. 2015.
38. Segeon T. Le conditionnement des formes seches et son dossier de lote : exemple des compriemer et des gelules.2005.
39. Ayadi Y . Mise en place d'une nouvelle ligne de conditionnement de formes seches :conception, qualification et validation 2017.
40. Samak M. Problématique du changement de conditionnement (pilulier/blister) des produits pharmaceutiques ; Cas du métronidazole et du chloramphénicol au niveau de l'UMPP. 2006.
41. Ansm. etiquetage des conditionnements des médicaments sous forme orale solide (hors homéopathie). 2018.
42. Merinal L1. Site master file pour stagiaire. 2016.
43. <http://elmouchir.caci.dz/merinal-laboratoires-1089.html>.
44. <http://pharmnet.dz.com>.
45. Merinal. PR500-29-3 Procédure de gestion des risques.

## Résumé

Toute industrie pharmaceutique vise à maîtriser la qualité de ses produits en augmentant la sévérité de tous les processus de fabrication afin de prévenir la survenue de risques potentiels pouvant affecter la qualité attendue.

En effet, la mise en place d'un système de gestion des risques semble être indispensable. Cette thèse présente la démarche de gestion des risques lors du conditionnement des poudres en sachets, appliquée au niveau des Laboratoires MERINAL qui optent pour l'outil de gestion AMDEC-processus, inspiré de l'ICH Q9. Une appréciation profonde et précise des risques sur toutes les étapes du processus est réalisée dans un premier temps. Ensuite, après avoir évalué l'ensemble des risques détectés, ces derniers sont classés selon leur criticité pour pouvoir prioriser les actions préventives et correctives à mettre en place pour neutraliser ou prévenir ces risques. Ces actions sont suivies et contrôlées périodiquement par l'équipe d'AMDEC tout en communiquant les résultats obtenus afin d'éviter l'occurrence de ces défaillances.

**Mots clés :** qualité, conditionnement, risque, AMDEC, défaillance, analyse.

## Summary

Any pharmaceutical industry aims to control the quality of its products by increasing the severity of all manufacturing processes to prevent the occurrence of potential risks that could affect the expected quality.

Indeed, the establishment of a risk management system seems to be essential. This thesis presents the risk management approach used to package sacheted powders, applied at the MERINAL Laboratories that opt for the FMECA-process management tool, inspired by the ICH Q9. A deep and precise assessment of the risks on all the stages of the process is carried out at first. Then, after having assessed all the risks detected, they are classified according to their criticality in order to be able to prioritize the preventive and corrective actions to put in place to neutralize or prevent these risks. These actions are followed and monitored periodically by the FMECA team while communicating the results obtained to avoid the occurrence of these failures.

**Key words:** quality, conditioning, risk, AMDEC, failure, analysis.

## ملخص

تهدف أي صناعة صيدلانية إلى التحكم في جودة منتجاتها من خلال زيادة شدة جميع عمليات التصنيع لمنع حدوث مخاطر محتملة قد تؤثر على الجودة المتوقعة.

في الواقع، أنشاء نظام لإدارة المخاطر يبدو أمر ضروري. تعرض هذه الرسالة منهج إدارة المخاطر المستخدم في تعبئة المساحيق في أكياس، المطبقة على مستوى مختبرات MERINAL التي تختار أداة الإدارة "عملية - AMDEC" المستوحاة من ICH Q9. في البداية يتم إجراء تقييم عميق ودقيق للمخاطر في جميع مراحل العملية. بعد ذلك، وبعد تقييم جميع المخاطر المكتشفة، يتم تصنيفها وفقاً لدرجة خطورتها حتى تكون قادرة على تحديد أولويات الإجراءات الوقائية والتصحيحية التي يجب وضعها لتحديد أو منع هذه المخاطر. تتم مراقبة هذه الإجراءات ومراقبتها بشكل دوري من قبل فريق AMDEC مع نشر النتائج التي تم الحصول عليها لتجنب حدوث هذه الإخفاقات.

**الكلمات المفتاحية :** الجودة، التعبئة، المخاطر، AMDEC، التحليل، الإخفاق.