



HAL
open science

Déploiement d'une nouvelle méthodologie " In Process Control " sur des lignes de répartition et conditionnement

Julien Désirant

► **To cite this version:**

Julien Désirant. Déploiement d'une nouvelle méthodologie " In Process Control " sur des lignes de répartition et conditionnement. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932473

HAL Id: hal-01932473

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932473>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE 2017

FACULTÉ DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

Le 22/09/2017, sur un sujet dédié au :

Déploiement d'une nouvelle méthodologie « In Process Control » sur des lignes de répartition et conditionnement

pour obtenir

le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

par Julien DESIRANT

né le 26 Juillet 1988 à Épinal, Vosges, France

Membres du Jury

Président et co-Directeur : Monsieur le Professeur Igor Clarot, faculté de Pharmacie de Nancy

Directrice de Thèse : Madame Valérie Berland, Docteur en Pharmacie et Responsable Amélioration Continue en Production, Laboratoires Meda

Juges : Monsieur Clément Lartaud, Docteur en Pharmacie, Technical Services QA specialist, laboratoires GlaxoSmithKline

Madame Emilie Aizier, Docteur en Pharmacie, Pharmacien Responsable Préparatoire, laboratoires Boiron

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Responsable de la Commission d'agrément

des maîtres de stage

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA ✕

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAÎTRES DE CONFÉRENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT ☒	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE ☒	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>

Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCA Y	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT ☒	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET ☒	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGRÉGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES
THÈSES, CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES
COMME PROPRES À LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont :

Au **Professeur Igor Clarot**, je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse et d'en avoir accepté la codirection. Je vous prie de recevoir l'expression de ma reconnaissance.

À **Madame Valérie Berland**, je vous remercie de m'avoir encadré à la fois lors du stage puis lors de cette thèse en acceptant d'en être la co-Directrice. Merci pour votre confiance, pour les connaissances et l'enthousiasme que vous avez su me transmettre. Vous êtes un exemple que je vais m'efforcer de suivre tout au long de mon parcours professionnel.

À **Madame Emilie Aizier**, je me souviens encore du moment où tu as accepté de faire partie de mon jury il y a plusieurs années. Je suis fier et heureux de ton évolution personnelle et professionnelle depuis cette époque. Merci pour ta présence et merci de m'avoir guidé dans la voie de la pharmacie industrielle.

À **Monsieur Clément Lartaud**, merci d'avoir accepté de participer à l'évaluation de ma thèse. Merci pour tout ce que j'ai pu vivre et apprendre à tes côtés, à Nancy, Dijon et Bruxelles.

Aux équipes de production pour le partage de leurs expériences, pour leurs remarques constructives lors des analyses de risques et des phases d'essais de la mission.

Au **Professeur Bakri** et au **Docteur Kahlef** pour la qualité des cours assurés lors de mon master complémentaire. Merci pour leurs conseils, leur soutien, et les valeurs qu'ils m'ont transmises.

À **ma mère Nathalie**, tu as toujours été là avant et pendant mes études et tu m'as appris, comme toi, à toujours faire face et à ne pas renoncer. Je n'aurai jamais été au bout de ces études et de cette thèse de pharmacie sans ton soutien.

À **mon frère Clément**, pour notre complicité toujours présente et nos encouragements mutuels lors des révisions et de la rédaction de nos thèses.

À **l'ensemble de ma famille**, avec une pensée particulière pour mon parrain, mes grands-parents, mon oncle, mes tantes et ma cousine qui m'a montré l'exemple quelques mois plus tôt.

Merci à mes amis de **l'AAEPN** et de **l'ANEPF**, avec qui j'ai vécu des moments inoubliables et appris probablement autant que sur les bancs de la faculté. Je sais que ces expériences font que notre amitié ne s'arrêtera pas après nos études.

A mes **amis de pharmacie** : et plus particulièrement à Yoann, Jérôme, Anaïs et Bastien.

A mes **amis de Bruxelles**, qui m'ont accueilli à bras ouverts en Belgique.

Enfin un grand merci à **Mathilde** et **Norman**, pour leur soutien lors de la rédaction de cette thèse et tous les bons moments passés ensemble.

Merci à vous tous.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	7
1. Introduction	1
1.1. Bref historique	1
1.2. Principes applicables à la méthode de contrôle et définitions	2
1.3. Pourquoi les contrôles ?	4
1.4. Les types de contrôles	5
2. Notions de statistiques	7
2.1. Les lois de probabilités.....	7
2.2. Un exemple pour mieux comprendre.....	7
2.3. Capabilité	9
2.4. Les cartes de contrôle	12
2.4.1. Composition d'une carte de contrôle	14
2.4.2. Interprétation des cartes de contrôle	14
2.4.3. Les cartes de contrôle par attribut.....	15
3. Le contrôle par échantillonnage.....	16
3.1. Les Niveaux de Qualité Acceptables (NQA)	16
3.1.1. Les niveaux de contrôle	16
3.1.2. Plan simple, double ou multiple	17
3.1.3. Utilisation des tables	18
4. Déploiement de la méthode des contrôles In Process selon la norme ISO 2859-1.....	20
4.1. Présentation de l'entreprise où a été déployée la méthode	20
4.1.1. Les grands choix stratégiques de MEDA	21
4.1.2. Style de management de MEDA Manufacturing	22
4.1.3. Présentation du site de Mérignac, France	23
4.1.4. Analyse SWOT	25
4.1.5. Le département production de MEDA Manufacturing à Mérignac	26
4.1.6. Contexte de l'entreprise.....	27
4.2. Établissement du plan d'action et du calendrier.....	28
4.3. Etape 1 - Observation du fonctionnement des lignes	29
4.3.1. Le conditionnement primaire	30
4.3.2. Le conditionnement secondaire	33
4.3.3. Le conditionnement tertiaire et la palettisation	33
4.3.4. Les lignes liquides 125 & 500 mL	34
4.3.5. La ligne liquide 140 mL	35
4.3.6. La ligne polyvalente.....	36

4.3.7.	La ligne des tuelles	36
4.3.8.	La ligne des gels.....	37
4.3.9.	La ligne conditionnement ampoule.....	37
4.4.	Etape 2 – Partie théorique : lister les défauts et bâtir l’analyse de risque.....	38
4.4.1.	Présentation de l’AMDEC.....	38
4.4.2.	La constitution du groupe de travail.....	40
4.4.3.	L’analyse fonctionnelle	40
4.4.4.	Analyse des dysfonctions.....	41
4.4.5.	Cotation de la criticité	43
4.5.	Etape 2 – Application sur les lignes étudiée	45
4.5.1.	Les indices des risques à MEDA	45
4.5.2.	AMDEC lignes 125 & 500 mL	47
4.5.3.	AMDEC des autres lignes	49
4.5.4.	Choix des niveaux de contrôle et NQA.....	51
4.6.	Etape 3 – Le registre des défauts	53
4.7.	Etape 4 – Bâtir le plan de prélèvement	54
4.7.1.	Analyse des méthodologies actuelles.....	54
4.7.2.	Plan de prélèvement : méthodologie proposée et mise en place.....	57
4.7.3.	Plan de prélèvement – Ligne 125 mL	59
4.7.4.	Plan de prélèvement des autres lignes	61
4.8.	Etape 5 – Bâtir un fichier informatique d’enregistrement des contrôles	62
4.8.1.	Data Integrity	63
4.8.2.	Cahier des charges du fichier	64
4.8.3.	Qualification et validation du fichier Excel	66
4.9.	Etape 6 - Mise à jour documentaire.....	68
4.9.1.	Changement des procédures de MEDA	68
4.9.2.	Conduite à tenir en cas de découverte d’une unité non conforme	70
4.9.3.	Seuils de tolérance	71
4.10.	Etape 7 - Mise en test et application de la méthodologie.....	73
4.10.1.	Formation.....	73
4.10.2.	Faire accepter le changement.....	74
5.	Conclusion et perspectives	76
5.1.	Analyse des résultats.....	77
5.2.	Perspectives pour les autres lignes.....	78
5.3.	Ressenti.....	79
	TABLE DES FIGURES	80
	TABLE DES TABLEAUX	81

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- AMDEC : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leurs Criticités
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament.
- AQ/QA : Assurance Qualité / Quality Assurance
- AQL : Acceptance Quality Level
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- BFS : Blow Fill and Seal – procédé de fabrication d'unidoses stériles
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- BRICS : Brazil, Russia, India, China, South Africa
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- EMA : European Medicines Agency
- FDA : Food & Drugs Administration
- GMP : Good Manufacturing Practices
- IPC : In Process Control
- ISO : International Organization for Standardization (Organisation Internationale de Normalisation)
- MSFP : Mise Sous Forme Pharmaceutique
- NQA : Niveau de Qualité Acceptable
- OTC : Over The Counter – médicaments en vente libre
- PDCA : Plan, Do, Check, Act
- PF : Produit Fini
- PSO : Produit Semi-Ouvragé
- QI : Qualification d'Installation
- QO : Qualification Opérationnelle
- QP : Qualification de Performance
- VBA : Visual Basic for Applications

1. Introduction

En juin 2013, une patiente décède. Par la suite, des comprimés de somnifères sont trouvés dans un blister de médicaments diurétiques. La responsabilité du laboratoire et de son site de conditionnement à Sens (Yonne), est rapidement mise en cause. L'événement défraie la chronique. Après enquête, la traçabilité des contrôles permet au laboratoire de démontrer l'absence de faute technique ou industrielle. Il apparaîtra ultérieurement que l'erreur était due à la patiente elle-même, âgée de 76 ans, qui avait pris l'habitude d'ouvrir ses blisters pour son pilulier puis de reconditionner elle-même les comprimés en trop. La patiente se serait trompée lors du reconditionnement en positionnant un comprimé de Zopiclone dans un blister de Furosémide. Dans l'intervalle néanmoins, le laboratoire a dû suspendre les expéditions de tous les médicaments issus du site de Sens, des lots sont rappelés et même si le laboratoire assure ne pas avoir vu ses ventes baisser, les patients en officine hésitent avant d'acheter un médicament générique de cette marque même après que l'investigation ait prouvée l'absence de scandale sanitaire.

Cet exemple illustre l'importance des contrôles qualité dans l'industrie pharmaceutique. La qualité et la sécurité des produits manufacturés sont aujourd'hui devenus deux des principaux facteurs concurrentiels de développements. Dans l'industrie pharmaceutique, la moindre erreur peut avoir de lourdes conséquences à la fois pour la santé du patient, mais également pour l'image et la santé économique du laboratoire.

C'est suite à un travail de 6 mois sur la mise en place d'une méthodologie de contrôle adaptée sur des lignes de répartition et de conditionnement dans un laboratoire pharmaceutique qu'a débuté cette thèse. Celle-ci s'articule en 4 parties. Les trois premières parties traitent des contrôles dans l'Industrie Pharmaceutique, des règles statistiques et des éléments à prendre en compte pour un contrôle par échantillonnage. La 4^{ème} et dernière partie montre comment appliquer ces contrôles via des cas pratiques mis en œuvre dans le laboratoire.

1.1. Bref historique

La notion de « **qualité** » est apparue dans les années 1930. L'objectif est alors de proposer des méthodes nouvelles de travail et d'organisation pour maîtriser la qualité des produits dans les organismes industriels.

Cette notion apparaît alors que le monde de l'industrie est en pleine évolution : les méthodes de production changent en fonction des progrès techniques, l'utilisation des machines devient systématique et celles-ci se perfectionnent. Avec le fordisme et le taylorisme arrivent les chaînes de production industrielle, synonymes de tâches divisées en actions élémentaires et répétitives, faites par une main d'œuvre peu qualifiée. Pour garantir un niveau minimum de qualité, l'industrie opte d'abord pour une **méthode de tri** des produits finis. Le concept qualité en est à ses débuts. Les produits finis sont inspectés et rejetés en cas de défaut. Indispensable, cette méthode de travail était néanmoins coûteuse pour les entreprises.

L'étape suivante fut développée aux USA par l'entreprise Bell Téléphone, qui connaissait alors d'importantes pertes liées à la non-qualité. L'entreprise élabore avec le mathématicien W. A. Shewhart le principe d'un **contrôle** des produits basé sur les **statistiques** pour améliorer la qualité et la productivité.

À partir de la moitié du XXe siècle, l'accent est mis sur la **sensibilisation** et la **formation** du personnel à la qualité, et ce afin de **prévenir** en amont les défauts de fabrication. La concurrence pousse les entreprises à améliorer la rentabilité de leurs méthodes de production, ce qui les amène à revoir leurs méthodes qualité : la notion de qualité par prévention ou « **assurance qualité** » est née. Le facteur humain est pris en compte, chacun est responsable de la qualité, ce qui a pour finalité d'améliorer l'efficacité du personnel. Ce courant s'est d'abord développé au Japon, avec l'aide d'américains tels que W.E. Deming et J. Juran.

À partir des années 70, la qualité poursuit son évolution en s'intégrant au fur et à mesure dans la stratégie d'entreprise, dans son organisation et ses processus. La qualité peut se disperser et demander beaucoup d'efforts parfois inutiles : il faut donc que les entreprises s'adaptent et mettent en place un **management de la qualité** afin que toutes les initiatives soient coordonnées. La **satisfaction client** est également prise en compte et devient le référentiel que doit assurer la qualité.

Ce rapide historique de la qualité montre que les contrôles de produits – et notamment les contrôles statistiques – ne sont pas nouveaux dans l'histoire de la qualité. Aujourd'hui, cette méthode est pourtant loin d'être désuète : elle a continué à évoluer avec le contrôle qualité, et propose aujourd'hui plusieurs outils adaptés aux spécifications des entreprises pharmaceutiques.

1.2. Principes applicables à la méthode de contrôle et définitions

La méthode des contrôles en cours de production est souvent reprise dans l'Industrie par son acronyme anglais **IPC** ou *In Process Control*. Avant de détailler les IPC, voici un rappel utile de ce qu'est un contrôle selon les normes ISO :

L'**ISO** (Organisation Internationale de Normalisation) établit des **normes** à utiliser dans tous les domaines, de l'industrie pharmaceutique aux entreprises de services. Il existe aujourd'hui plus de 20 000 normes.

La norme ISO 8402 (aujourd'hui remplacée par la norme ISO 9000) les décrit ainsi : « *Activités telles que **mesurer**, examiner, essayer ou passer au calibre une ou plusieurs **caractéristiques** d'une entité et comparer les résultats aux exigences spécifiées en vue de déterminer si la conformité est obtenue pour chacune des caractéristiques.* » (ISO8402:1994, § 2.15.).

Selon la norme actuelle ISO 9000 :2015, il s'agit de la : « *détermination de la **conformité** à des **exigences** spécifiées [...] Si le résultat d'un contrôle indique une conformité, il peut être utilisé à des fins de vérification. [...] Le résultat d'un contrôle peut indiquer une conformité, une non-conformité ou un degré de conformité.* »[1]

La norme ISO 2859-1 traite des règles d'**échantillonnage** pour les **contrôles**. Elle est composée de nombreuses tables (plusieurs dizaines) permettant, sur base de règles mathématiques, de définir la taille de l'échantillonnage et le niveau de qualité moyen accepté en fonction de plusieurs paramètres qui seront détaillés dans la troisième partie de cette thèse (§3 : « Le contrôle par échantillonnage »).

La méthode de contrôle en cours de production est donc une méthode basée sur les **contrôles statistiques** permettant, via un contrôle à une fréquence donnée d'un **faible pourcentage** de produits fabriqués, de s'assurer que celui-ci répond aux exigences du client.

Si le produit sélectionné n'atteint pas ses objectifs (si une de ses caractéristiques dépasse les limites de tolérance fixées ou s'il est abimé par exemple), alors le produit doit être **écarté** et, surtout, la chaîne de production peut être **révisée** afin que les produits suivants reviennent dans l'état attendu.

Il faut comprendre ici que la méthode ne s'applique pas uniquement en fin de production. Les contrôles en cours ont lieu à **toutes les étapes** du cycle de fabrication d'un médicament afin qu'une réponse prompte puisse être donnée en cas de dérive du système.

Les résultats générés à chaque contrôle, même s'ils sont dans les spécifications attendus, doivent être reportés dans un document (généralement sur une **carte de contrôle**). Celui-ci fixe les limites pour chaque paramètre, permet de détecter rapidement une tendance à la hausse ou à la baisse et de réagir avant même que cette valeur ne dépasse les limites fixées.

On peut distinguer 4 grandes méthodes de contrôles :

- les contrôles *In-Line* ;
- les contrôles *On-Line* (en ligne) ;
- les contrôles *At-Line* ;
- les contrôles *Off-Line* (hors-ligne).

Dans le cas de mesures « *Off-Line* », les échantillons sont retirés du process et analysés dans un laboratoire **extérieur** à la ligne. Une analyse hors-ligne induit toujours des temps de **latence** entre la détection du défaut et la prise de mesures pour contrer les irrégularités.

Avec les mesures « *At-line* », les échantillons sont également retirés du flux du process, mais ils sont analysés avec des équipements d'analyse qui se trouvent à **proximité** de la ligne (dans le même atelier). Par conséquent, le temps de réaction pour adopter des contre-mesures est réduit par rapport aux contrôles hors ligne et permet d'être **plus réactif**. Les équipements analytiques des contrôles « *At-line* » permettent généralement un temps de contrôle plus rapide car celui-ci est réalisé sur place, on économise donc le temps de transport et de traitement par un autre service. Ces contrôles sont toutefois **moins sensibles et précis** que les appareils de laboratoire.

Dans le cas de mesures « *On-Line* », les échantillons ne sont pas totalement enlevés du flux du process ; ils sont temporairement séparés (par exemple, par l'intermédiaire d'un système de *by-pass*). Les échantillons sont transportés vers le dispositif de mesure de la ligne où ils sont **analysés** avant d'être **reconduits sur la ligne** (ou éjectés en cas de détection d'un échantillon non conforme).

Concernant les dispositifs « *In-Line* », le capteur est intégré directement **dans la ligne**, il est en contact direct avec les produits.

La figure ci-dessous schématise les différentes méthodes d'échantillonnage.

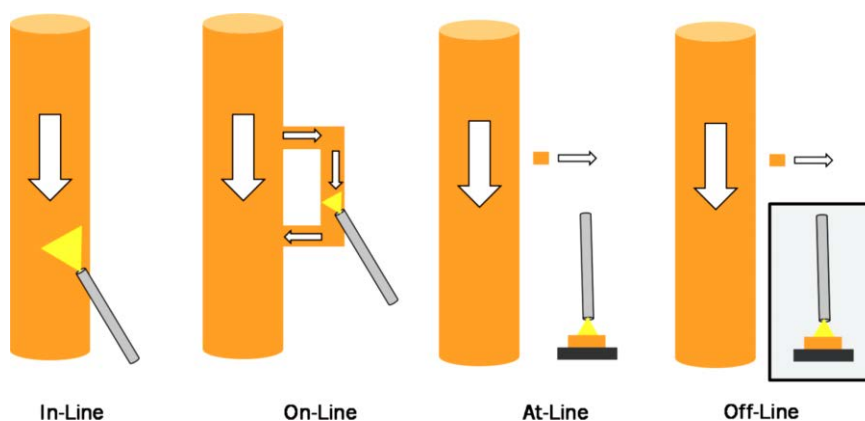


Figure 1 - Les différentes méthodes d'échantillonnage [2]

1.3. Pourquoi les contrôles ?

La notion de contrôle dans la production industrielle peut avoir une **connotation négative**. Elle est associée à la surveillance du personnel, et est susceptible de remettre en cause la qualité de leur travail. On peut également se demander si les contrôles restent-ils utiles à une époque où la culture qualité a imprégné tous les niveaux de l'entreprise, où les machines et le personnel sont qualifiés.

Avec l'automatisation des lignes, le travail des opérateurs s'est adapté. Aujourd'hui, ils interviennent de moins en moins sur le produit et ne peuvent plus porter la même attention sur chaque unité répartie et conditionnée. Les **cadences** des lignes jouent, elles aussi, un rôle avec l'utilisation d'équipements toujours plus sophistiqués.

Une cadence trop importante rend **difficile** voir impossible pour une seule personne d'effectuer un contrôle sur l'**ensemble des unités**.

Dans le management de la qualité, le contrôle est un outil utile dans la prise de **décisions** par l'organisation, que ce soit pour la **libération d'un lot** de produits, dans le cadre d'**actions** d'amélioration continue ou d'évaluation du niveau de qualité d'une ligne par exemple. Même avec un niveau de confiance élevé, le contrôle reste une partie intégrante de la démarche qualité.

On remarque l'importance du contrôle dans des méthodes telles que la méthode du **PDCA** (Plan, Do, Check, Act) [3]. Le « Check » revêt tout son sens pour **vérifier** que les actions développées ont bien permis de résoudre un problème où d'améliorer un processus, et d'Adjuster (Act) si besoin.

Même lorsque toutes les actions sont en place pour garantir la maîtrise du procédé de fabrication, il est toujours nécessaire d'avoir un niveau de contrôle représentatif afin d'**assurer** que les produits fabriqués sont conformes aux exigences fixées. Les contrôles sont donc toujours nécessaires. Il appartient néanmoins à chaque entreprise de déterminer quel **niveau de contrôle** appliquer en fonction de la situation, celui-ci pouvant être réduit ou augmenté selon le degré de maîtrise du process.

Au-delà de son utilité, le contrôle est également imposé par diverses réglementations:

- Les Bonnes Pratiques de Fabrication (**BPF**) des produits pharmaceutiques sont un ensemble d'exigences auxquelles chaque laboratoire doit adhérer avant de pouvoir produire un médicament [4]. Ces exigences garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées. Leurs utilisations sont spécifiées dans le dossier déposé pour l'Autorisation de Mise sur le Marché (**AMM**). Les BPF précisent notamment que : « *L'évaluation des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication (conditionnement compris), la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final.* »[4]
- La Food And Drug Administration (**FDA**), dans ses lignes directrices, précise également que le process doit générer les informations qualitative et quantitative en temps réel via des analyses « *on-line* » et « *in-line* ». Le management doit définir la stratégie de mise en place d'*In Process Controls* appropriés afin d'assurer la qualité du produit.[5]

Il est également précisé que les IPC doivent être associés à une documentation accompagnant les opérateurs lors des prélèvements : « *Des instructions de conditionnement approuvées doivent exister pour chaque produit, chaque type et chaque taille de conditionnement. Elles doivent comporter ou faire référence [...] aux détails des contrôles en cours de fabrication avec les instructions d'échantillonnage et les limites d'acceptation.* » [4]

1.4. Les types de contrôles

Il existe deux types de contrôles dans l'industrie. Le premier est le **contrôle unitaire**. Ce contrôle consiste en une vérification à **100%** de la production. Chaque unité est vérifiée avec cette méthode, laquelle ne permet en général de contrôler qu'un **nombre réduit de paramètres** sur les produits. On peut citer dans l'industrie pharmaceutique l'exemple du **mirage** : une inspection visuelle des solutions injectables tels que les vaccins où chaque seringue ou flacon est contrôlé pour assurer l'**absence de particules** endogènes.

Le deuxième type, par opposition, consiste au contrôle d'un plus **grand nombre de paramètres** du produit, mais sur un nombre **réduits de produits**. On parle de contrôles par **prélèvement** ou de contrôles par **échantillonnage**.

Tous les produits ne peuvent pas forcément être contrôlés un par un, pour en vérifier l'intégrité. En plus des **cadences** citées précédemment, certains contrôles peuvent être **destructifs** pour le produit, entraînant la mise à l'écart et la non-commercialisation de celui-ci. L'exemple le plus souvent cité est celui de la fabrication des **munitions**. Si une usine de production de munitions devait tester chaque balle en vérifiant qu'elle explose de manière conforme, elle n'aurait au final plus rien à vendre. On peut également difficilement concevoir un contrôle unitaire sur un produit en *Bulk* (ou vrac) telles que des poudres.

C'est ainsi que l'armée américaine développa avant la seconde guerre mondiale un système, garantissant une qualité constante pour des produits dont le contrôle nécessite leur destruction : la norme «**Military Standard 105-D**», définissant les premières règles d'échantillonnage. [6]

2. Notions de statistiques

Dans le cadre des IPC et de la maîtrise statistique des procédés, des règles de calcul statistiques s'appliquent. Ce chapitre abordera quelques notions permettant leur compréhension.

2.1. Les lois de probabilités

Les lois de probabilité fournissent une description théorique du caractère aléatoire d'une expérience ayant des résultats obtenus "**par hasard**".

Une des lois les plus connues et utilisées est la loi **Normale** ou loi de Laplace-**Gausse**.

La loi Normale a été conçue par un mathématicien allemand du 19^e siècle : Carl Friedrich Gauss.

On parle de loi "normale" car son modèle décrit une situation aléatoire naturelle et concrète, elle représente donc de nombreuses situations statistiques observées.

On remarque qu'en répétant une expérience un grand nombre de fois, les fréquences d'apparitions des résultats possibles vont être progressivement "lissées". La distribution des valeurs va se **concentrer** autour d'une **valeur centrale**, et diminuer au fur et à mesure que l'on s'écarte de cette valeur ce qui donne une représentation graphique des distributions en **forme de cloche**, communément appelée courbe ou cloche de Gauss (voir figure 2).

2.2. Un exemple pour mieux comprendre

On vérifie le volume de remplissage de plusieurs flacons fabriqués sur la même ligne de production (variable x). On reporte les valeurs dans un diagramme en bâtons en prenant les centres des classes (voir figure 2). Ceci donne les résultats repris dans le tableau 1:

Tableau 1 - Données de répartition du volume de flacons

Volume (en mL)	Centre de classe	Nombre de flacons (en milliers)
[250 - 260[255	5
[260 - 270[265	13
[270 - 280[275	43
[280 - 290[285	87
[290 - 300[295	177
[300 - 310[305	197
[310 - 320[315	175
[320 - 330[325	81
[330 - 340[335	40
[340 - 350[345	15
[350 - 360[355	7

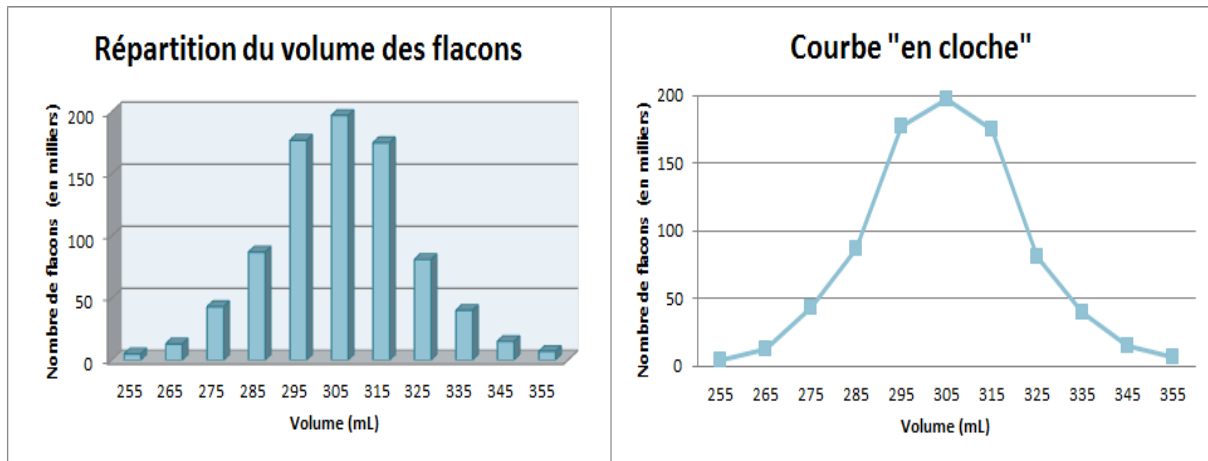


Figure 2 - Répartitions des volumes & courbe en cloche

On constate que la distribution des valeurs du volume des flacons peut être qualifiée de normale.

En effet, ici, les différentes caractéristiques de tendance sont sensiblement égales :

- Moyenne (appelée μ) : **304.98 mL**
- Médiane : 305 mL
- Mode : 305 mL

L'écart-type de cette distribution (σ ou "sigma", qui détermine l'écart moyen par rapport à la moyenne) est de **17,32 mL**.

La moyenne et l'écart type calculés sur la série statistique constituent les paramètres de la loi normale : $X \rightarrow N(\mu; \sigma)$.

Dans notre exemple la variable est donc $X \rightarrow N(304.98 ; 17.32)$

Si la moyenne avait été différente mais l'écart type identique, la forme de la courbe serait restée la même, mais elle aurait été décalée par rapport à celle de la figure 2 (voir figure 3).

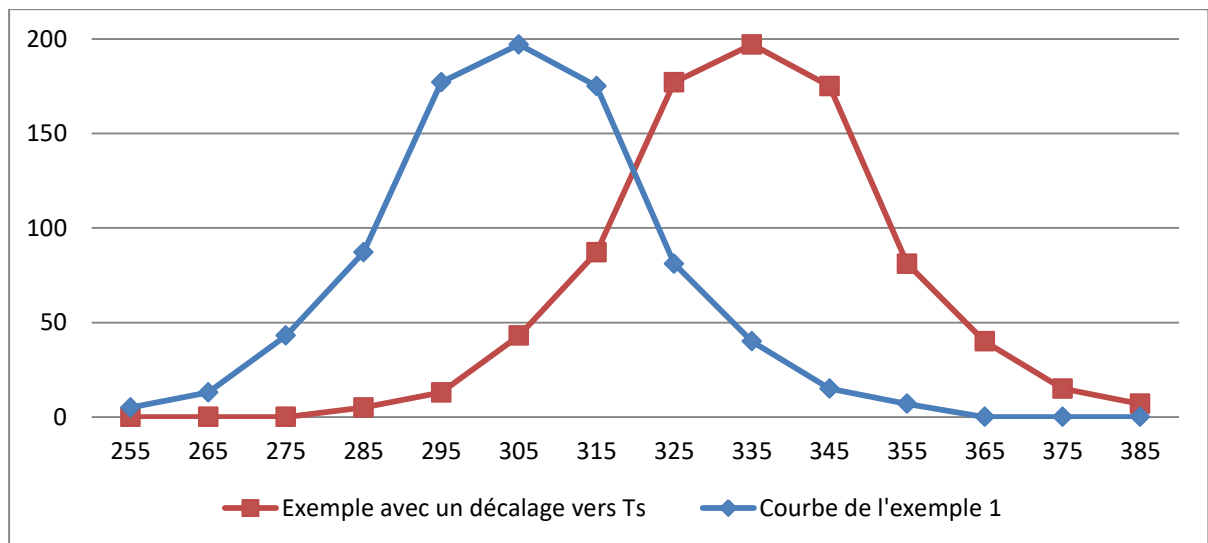


Figure 3 - Exemple avec moyenne différente et écart-type identique

Inversement en cas de moyenne identique mais d'écart-type différent, la courbe serait centrée sur la même moyenne mais aurait une forme en cloche plus écrasée ou plus en pique selon la valeur de l'écart-type (voir figure 4).

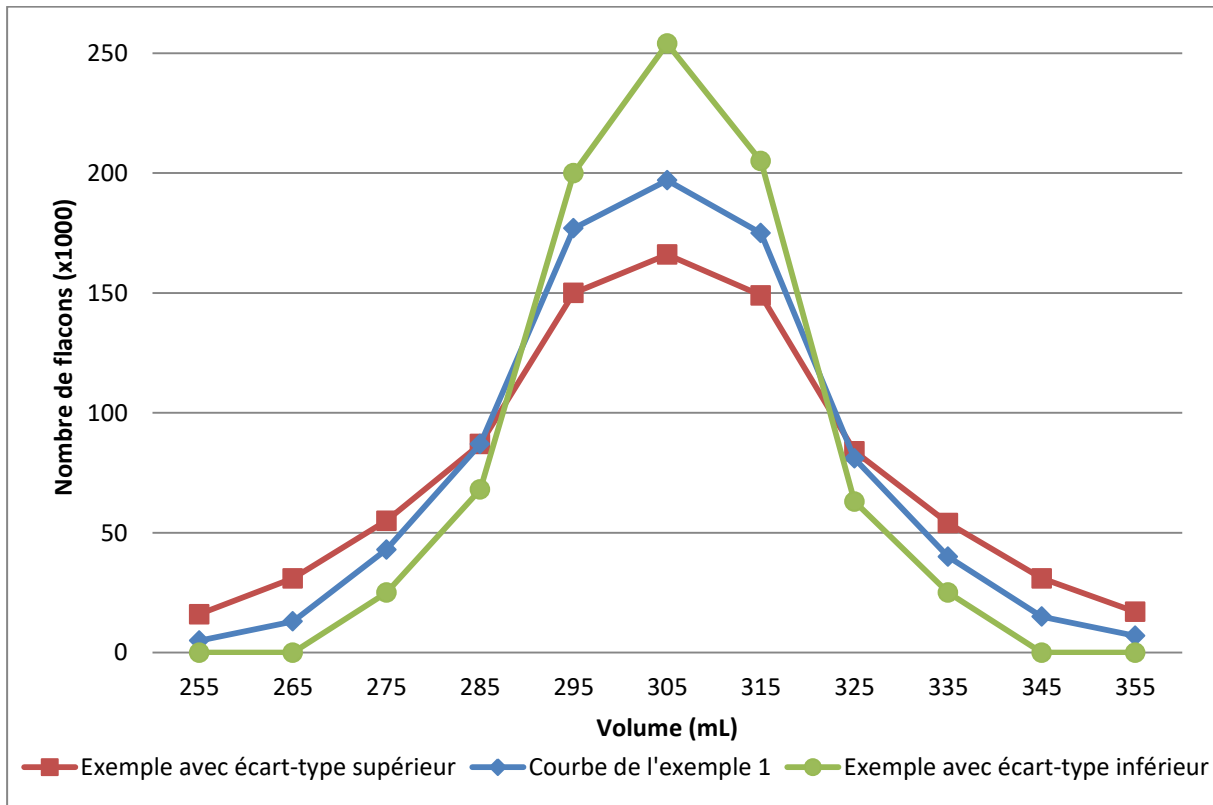


Figure 4 - Exemple avec moyenne identique mais écart-type différents

A titre indicatif, la formule permettant de représenter cette fonction est :

$$f(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2}$$

2.3. Capabilité

On dit d'une ligne de production ou d'un process qu'il est « **capable** » lorsque les résultats obtenus sur cette ligne ou par ce process ont une **dispersion faible** par rapport à un **intervalle de tolérance** fixé [7].

On mesure l'**indice de capabilité** du process en comparant l'**étendue** dans laquelle se retrouve la majeure partie des résultats de la production, à l'intervalle de tolérance. On considère que cette étendue va de -3σ à $+3\sigma$ à partir de la moyenne (soit 6σ). En effet, lorsque la distribution des résultats suit la loi normale, la probabilité de se trouver dans les 6 sigmas est de **99,7%**. L'intervalle de tolérance, lui, est constitué d'une **limite inférieure** (appelée T_I) et d'une **limite supérieure** (appelée T_S). Ces limites sont fixées en fonctions du produit et de la caractéristique étudiée.

Formule de l'**indice de capabilité** : $C_p = \frac{T_S - T_I}{6\sigma}$

On associe à l'indice de capabilité un indice k dans le cas où la moyenne n'est pas centrée sur l'intervalle de tolérance (comme la courbe en rouge de la figure 5).

$$C_{pk} = \frac{T_S - \mu}{3\sigma}; \text{ si le décalage a lieu vers des valeurs inférieures alors } C_{pk} = \frac{\mu - T_I}{3\sigma}$$

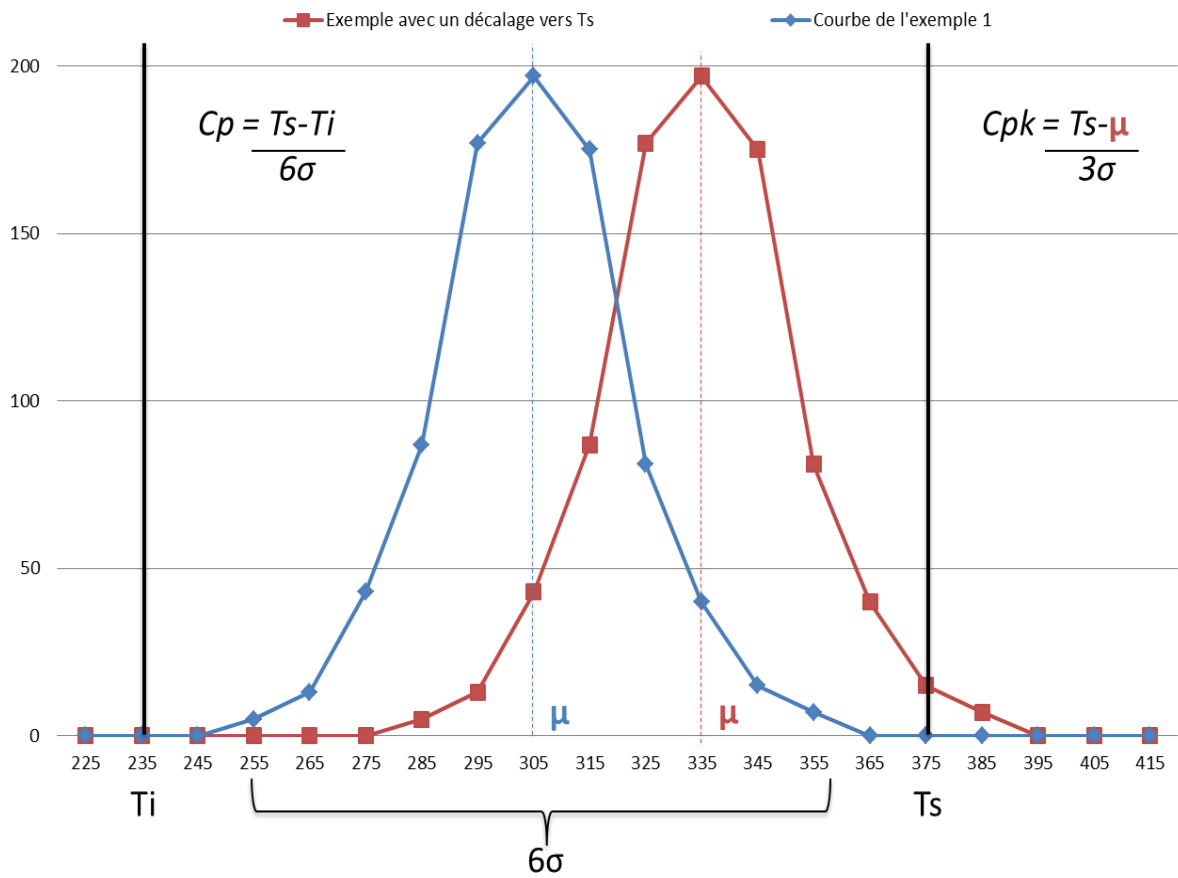


Figure 5 - Représentation de Cp et Cpk

En reprenant avec les valeurs de l'exemple des flacons (tableau 1) :

$$C_p = \frac{T_S - T_I}{6\sigma} = \frac{375 - 235}{6 \cdot 17,32} = 1,35 \quad ; \quad C_{pk} = \frac{T_S - \mu}{3\sigma} = \frac{375 - 335}{3 \cdot 17,32} = 0,77$$

Interprétation :

L'indice de capabilité mesure à quel point un process donne des valeurs proches de ses limites de spécifications. Plus élevé est cet indice, plus éloignées des limites sont les valeurs du process. La probabilité d'avoir une valeur non-conforme est donc d'autant plus faible. On utilise cet indice principalement lors de la qualification initiale d'une machine mais une étude de capabilité peut également être demandée par le service qualité ponctuellement ou à une fréquence définie afin de vérifier l'absence de décalage par rapport à la moyenne.

On estime généralement que si :

- $C_p > 1,67$, le process est **très performant** et reproductible ;
- $1,67 > C_p > 1,33$, le process est **capable** mais peut être amélioré ;
- $1,33 > C_p > 1,00$, le process est trop **juste**, la moindre dérive peut créer une non-conformité ;
- $1,00 < C_p$, le process est insuffisant et **risque** de générer un grand nombre de **non-conformités**. [7]

Dans notre exemple, on peut donc dire que le process est **capable**. En effet on remarque que les volumes sont tous dans l'intervalle de tolérance. Cependant, en cas de variation (si le volume devient plus important, exemple en rouge de la figure 5), on remarque qu'un certain nombre de flacons auront un volume trop élevé par rapport aux tolérances.

On peut prévoir en fonction du C_p ou C_{pk} le pourcentage de valeurs dépassant l'intervalle de tolérance et donc le nombre de non-conformités. Ces valeurs étant très faibles, on résonne dans l'industrie en ppm (soit en « parties par million ») :

Tableau 2 - Correspondance entre capacité et nombre de non-conformités [8]

Valeur de C_p ou C_{pk}	Nombre de défauts en ppm pour la valeur de C_p	Nombre de défauts en ppm pour la valeur de C_{pk}
0,66	45 600	22 800
1,00	2 700	1 350
1,17	480	240
1,33	64	32
1,67	0,5	3,4
2,00	0,001	0,3

On peut également travailler avec la **capabilité machine**. Il s'agit du même principe, ciblé sur une seule machine du procédé de fabrication. Pour cela, l'analyse des résultats doit se faire sur une période suffisamment courte pour s'assurer que les variations ne sont dues qu'à la machine et pas à d'autres **sources de dérives**. On évite lors de ce calcul d'avoir un changement d'équipe, de lot de matière première ou de paramètres tels que la température et l'humidité de la zone de production. On parlera alors de C_m et de C_{mk} pour parler de l'indice de capacité de la machine. Le calcul de C_m ou C_{mk} peut avoir un intérêt surtout lorsqu'il est comparé à la capacité du process, pour vérifier si des **sources externes** à la machine (telles que celles citées plus haut) peuvent entraîner des dérives dans le process.

2.4. Les cartes de contrôle

Les 7 principaux outils utilisés dans le cadre du contrôle qualité sont :

- les diagrammes de dispersion ;
- les diagrammes 6M ;
- les feuilles de contrôle ;
- les histogrammes ;
- les diagrammes de Pareto ;
- les stratifications
- les cartes de contrôles [9].

Les cartes de contrôles sont un des outils les plus utilisés dans le cadre de la maîtrise statistique des procédés.

Il s'agit d'un outil **visuel** permettant rapidement de détecter une **dérive** ou une valeur non-conforme sur un produit. Les cartes de contrôles permettent de distinguer le cas de simples **variations** statistiques qui ne nécessitent pas d'intervention des situations où le système n'est plus sous contrôle et qu'il faut réagir.

Même des lignes de production automatisées donnent des résultats avec variations (même si celles-ci peuvent parfois être infimes). Si les valeurs enregistrées sont reportées sur un graphique avec une mesure du temps, un profil "en **dent-de-scie**" est révélé : une alternance de valeurs plus hautes et d'autres plus basses par rapport à la moyenne.

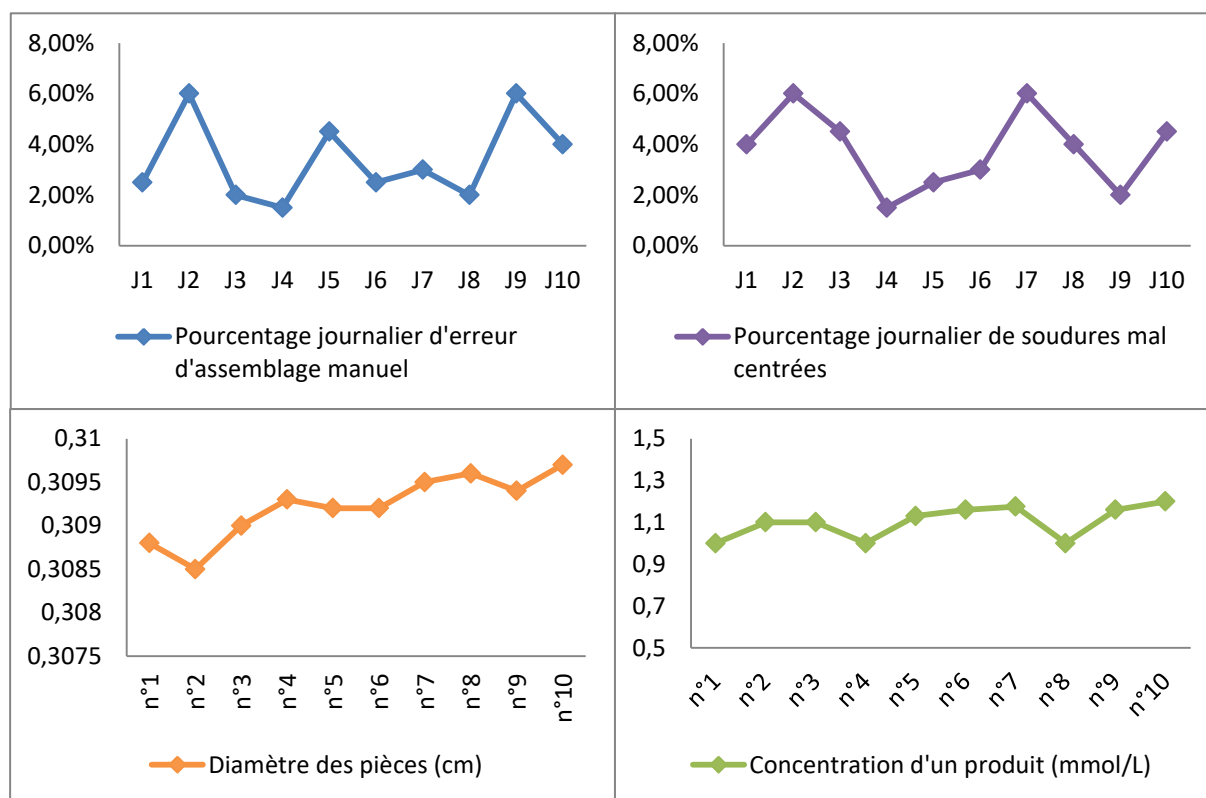


Figure 6 - Exemple de variations dans l'industrie

La figure 6 illustre quatre cas différents : le premier est celui d'un pilote de ligne ayant voulu voir l'évolution du pourcentage d'erreurs d'un des techniciens de son équipe. Il constate que les résultats varient selon les jours. Le deuxième porte sur un contrôle des soudures mal placées. Il s'agit d'un process impliquant des matériaux différents et plusieurs machines sur lesquelles travaillent plusieurs techniciens. Le pilote de ligne a pu constater un même type de variations. Les deux derniers exemples sont pris sur des lignes automatisées : on contrôle d'une part, la mesure de dimensions des pièces sortant d'une machine de vissage et, d'autre part, la concentration d'une cuve de préparation milieu. On y trouve les mêmes profils avec des variations à la hausse ou à la baisse.

On voit donc que des opérations similaires, répétées jours après jours, présenteront des différences : deux pièces seront semblables, mais pas identiques.

Dans l'industrie pharmaceutique, ces variations ne font pas exceptions. Il est important de les **monitorer** pour assurer que celles-ci restent minimales et ne remettent pas en cause la sécurité du patient.

A quoi peuvent-être dues les variations de résultats ? On distingue 6 à 8 familles de causes potentielles : la **matières**, les **machines**/le matériel, l'**environnement**, la **main d'œuvre**, les **mesures**, les **méthodes**, le **management** et les **moyens** (ces familles sont détaillées dans le §4.4.4).

Il faut savoir différencier les variations « **normales** » des variations « **anormales** ». Les variations anormales sont celles, plus marquées, qui doivent être investiguées afin d'en déterminer la cause et de trouver un moyen d'éliminer ou mitiger celle-ci.

Parmi les causes récurrentes identifiées le plus souvent dans les entreprises, on retrouve :

1. des erreurs lors de la conception initiale du process : problème de méthode ;
2. des techniciens mal formés, avec une expertise de leur process insuffisante : problème de main d'œuvre ou de méthode de formation ;
3. l'absence de la hiérarchie : problème de management ;
4. des matières ou des matériaux non adaptés : problème de matière ;
5. des procédures qui ne sont pas ou plus alignées avec les exigences : problèmes de méthodes ;
6. des vibrations : problème d'environnement ;
7. l'humidité (lorsque le process n'est pas compatible, par exemple avec certaines poudres) : problème d'environnement ;
8. un mauvais éclairage : problème d'environnement ;
9. la vétusté de la machine : problème machine;
10. un ou plusieurs réglages non-conformes : problème machine ou main d'œuvre ;
11. des conditions de travail inconfortables : problème de méthode et/ou de moyens;
12. des *mix-up* de différents produits : problème de méthode ou de main d'œuvre.

On remarque ici la récurrence de problèmes du à la méthode ou à l'environnement de travail.

2.4.1. Composition d'une carte de contrôle

Une carte de contrôle est composée à la fois d'une ligne centrale (qui représente la moyenne), d'une ou deux lignes au-dessus (représentant la limite maximum ou la limite d'alerte et la limite d'action) et d'une ou deux lignes en dessous (pour la limite minimum ou la limite d'alerte puis la limite d'action). Un exemple de carte de contrôle est représenté par la figure 7.

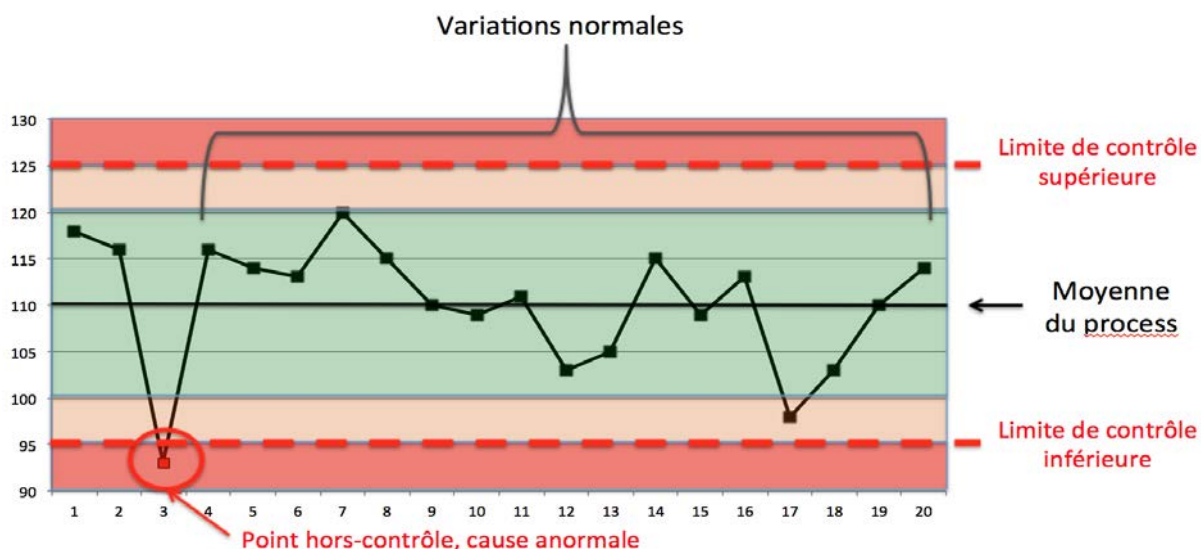


Figure 7 - Exemple de carte de contrôle

2.4.2. Interprétation des cartes de contrôle

Pour interpréter correctement les valeurs, nous avons vu qu'il faut **suffisamment de données** pour établir un **profil**, et fixer les valeurs supérieures et inférieures de contrôles. On dispose alors d'un moyen visuel pour déterminer facilement si le process est maîtrisé (sous contrôle), ou lorsqu'il a un profil anormal (hors contrôle).

Un profil anormal avec une ou plusieurs valeurs hors **limites d'action** est synonyme de **perturbations**, de **causes anormales** créant des variations trop importantes. Les experts techniques doivent alors être consultés afin d'identifier les perturbations et un arrêt de la ligne est à envisager.

Si on constate sur la carte une valeur qui dépasse la **limite d'alerte** mais pas la limite d'action, il n'est pas nécessaire d'arrêter la ligne mais un réglage peut être demandé par exemple. Des actions plus conséquentes seront demandées en cas de **réurrence** de valeur hors limites d'alerte (**3 valeurs successives**).

Dans l'exemple pris en figure 6, le pilote de ligne a constaté que certaines valeurs dépassaient les limites qu'il avait fixé sur sa carte de contrôle (valeur hors-contrôle). Après vérification de chaque élément du process, les experts ont constaté un problème de connectique partiellement déconnectée engendrant des erreurs, et une mauvaise pratique de la part d'un des techniciens de l'équipe. Une fois les solutions mises en œuvre pour corriger ces deux problèmes, les résultats étaient plus centrés autour de la moyenne. La carte de contrôle permet de mettre en évidence des problèmes dans un process auquel sinon personne n'aurait fait attention.

2.4.3. Les cartes de contrôle par attribut

Dans les exemples cités, les contrôles portaient sur des caractéristiques telles que le poids ou la taille. Certaines caractéristiques ne sont cependant **pas mesurables**, on ne peut leur attribuer ni chiffre, ni dimension. Elles ne peuvent donc pas être reportées sur une échelle quantitative.

Une autre solution consiste alors à considérer un produit comme « conforme » ou « non conforme », et à reporter sur une carte le nombre de produits non conformes. On parle alors de carte par **attributs**.

Des exemples pour mieux comprendre :

- le contrôle du **marquage** sur un carton de groupage. Soit les mentions sont bien imprimées, soit elles ne le sont pas. Il est difficile d'attribuer une valeur à la qualité de l'impression : elle est soit **lisible (conforme)**, soit **illisible (non conforme)**.
- Le contrôle de la qualité d'une **pointe d'une ampoule**. Soit l'ampoule a été correctement **scellée** (conforme), soit elle présente une non-conformité (pointe cassée, pointe charbonnée, bulle dans la pointe etc.).

L'efficacité des cartes de contrôles par attributs est moins bonne, en effet le classement des produits en non conforme est une opération **subjective** contrairement à des mesures de caractéristiques précises. Par exemple, pour la vérification d'une impression : un opérateur pourrait classer un produit en conforme car il arrive à lire l'impression alors qu'un de ces collègues pourrait, lui, la considérer non-conforme car l'encre a légèrement bavé lors de l'impression. Il faut donc au préalable définir avec précision les critères de conformité pour chaque attribut du produit.

Les cartes de contrôles par attribut sont souvent les premiers types de cartes mises en œuvre. Elles sont plus faciles et rapides à mettre en place et permettent de voir quelles lignes ou quelles étapes présentent le plus de non-conformités. Elles devraient par conséquent être améliorées en priorité.

Dans le cadre de contrôles réalisés par échantillonnage sur un lot, on doit d'abord savoir quand et comment réaliser le prélèvement des échantillons qui devront être testés avant d'obtenir des valeurs ou des résultats conformes/non conformes à analyser. Les règles propres au contrôle par échantillonnage seront donc détaillées dans la prochaine partie de cette thèse.

3. Le contrôle par échantillonnage

Le principe de base d'un échantillonnage est simple : il s'agit de prendre dans un lot de N produits, un nombre n d'échantillons. On détermine un **nombre maximal autorisé** de produits non conformes parmi les échantillons, qui s'appelle C_a ou **Critère d'acceptation**. Un lot avec un nombre de produits non conformes inférieur à ce critère pourra être **libéré** (accepté et mis sur le marché) alors qu'un lot avec un nombre supérieur au critère, lui, sera **refusé ou retiré** (communément, le nombre de produits non conformes est appelé k). Il s'agit d'une méthode basique de contrôle. D'autres alternatives seront détaillées dans les prochains chapitres.

Notons dès à présent que le nombre k peut, selon les méthodologies proposées, représenter soit le nombre de produits non conformes, soit le nombre de non-conformités rencontrées. En effet dans le cadre de contrôle par échantillonnage, plus d'une caractéristique est étudiée pour un même produit. Il est possible qu'un article cumule plusieurs non-conformités sur différentes caractéristiques.

3.1. Les Niveaux de Qualité Acceptables (NQA)

Le Niveau de Qualité Acceptable ou **NQA** est défini dans la norme **ISO 2859-1** (traduite dans la norme française NF X 06 022-1) comme « *le niveau de qualité qui, pour le contrôle par échantillonnage, constitue la limite pour une moyenne de processus satisfaisante* ». [10] Un NQA est donc une **limite** jusqu'à laquelle on accepte un niveau de qualité moyen (soit le rapport moyen de non-conformité sur une série de lots).

Le choix du NQA doit être fait par les personnes qui rédigent les niveaux de qualité (concepteurs, exploitants, etc.). Ce choix doit être fait en fonction de l'**importance** de la caractéristique étudiée et de la **gravité** du défaut en cas de produits non conformes. Le NQA détermine, en fonction de différentes tailles de lots, la **taille de l'échantillonnage** nécessaire pour assurer que les échantillons analysés soient représentatifs du lot.

3.1.1. Les niveaux de contrôle

Dans la norme ISO 2859-1, il existe 7 niveaux de contrôle différents : **S1, S2, S3, S4, I, II et III**. Le nombre d'échantillons à prélever dans le niveau S1 sera très réduit, moyen au niveau S4 ; il augmente jusqu'à devenir important pour le contrôle de niveau III. Tout comme le NQA, le choix du niveau de contrôle ne se fait pas au hasard ; il doit résulter d'une réflexion sur la gravité des non-conformités et les coûts des contrôles. La norme ne précise pas quel niveau de contrôle choisir selon un coût ou une note de gravité de non-conformité : chaque laboratoire doit déterminer lui-même ce niveau, en s'aidant par exemple de la figure 8. [8]

On distingue également le contrôle **normal**, le contrôle **renforcé** et le contrôle **réduit**. Le contrôle normal est destiné à protéger le producteur contre une proportion élevée de rejets. On aura besoin de contrôles renforcés si 2 lots sur 5 ne sont pas acceptés alors que si la qualité de la production est régulièrement supérieure au NQA, les **coûts** d'échantillonnage peuvent être réduits par l'introduction de plans d'échantillonnage basés sur un contrôle réduit.

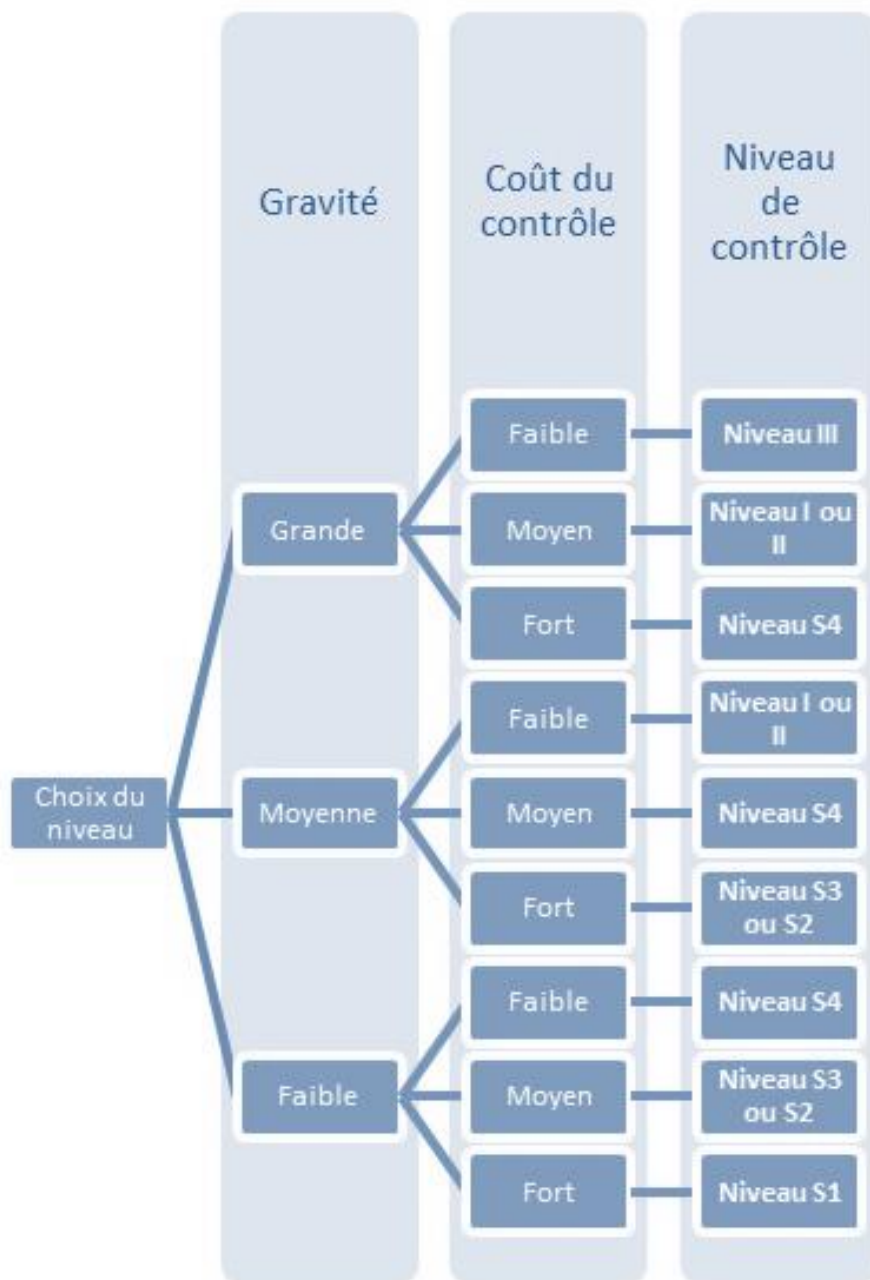


Figure 8 - Aide au choix du niveau de contrôle (d'après réf. [8])

3.1.2. Plan simple, double ou multiple

Un plan **simple** comprend un prélèvement **unique** (nommé communément n). Avec un plan simple, si le nombre de défauts dépasse le critère d'acceptation (Ca), alors le lot est refusé. La norme propose d'autres solutions avec les plans doubles ou multiples.

Ces plans demandent un nombre d'échantillons **réduit** en comparaison avec le plan simple, mais demandent de faire de nouveaux contrôles en cas de détection d'une non-conformité. Les procédures sont **plus lourdes** à mettre en place pour des contrôles doubles et multiples, mais elles permettent de réduire la taille d'échantillonnage.

Pour un contrôle **double**, si le nombre de défauts dépasse le critère d'acceptation, mais ne dépasse pas le **critère de rejet** (Cr) fixés par la norme, alors un deuxième prélèvement doit être réalisé. Ce nouveau contrôle doit être fait dans les mêmes conditions, et le résultat prend en compte les deux prélèvements pour statuer sur la libération du lot.

La même méthodologie s'applique aux contrôles **multiples**, c'est la généralisation du cas du prélèvement double qui permet un nombre d'échantillons encore plus faible.

Le tableau ci-dessous (tableau 3) donne un exemple pour un plan simple avec $n = 125$ et un critère d'acceptation de 2, il permet de comparer les valeurs de n , Ca et Cr lorsque l'on veut passer à un plan double ou multiple. [8][10]

Tableau 3 - Comparaison des 3 plans dans une situation donnée

Contrôle	n	n cumulé	Critère d'acceptation	Critère de refus
Simple	125	125	2	3
Double	80	80	0	3
	80	160	3	4
Multiple	32	32	0	2
	32	64	0	3
	32	96	0	3
	32	128	1	4
	32	160	2	4
	32	192	3	5
	32	224	4	5

3.1.3. Utilisation des tables

Une fois que le niveau de contrôle et le type de plan sont déterminés par l'entreprise, on peut lire grâce à la table 1 de la norme ISO 2859-1 le **code échantillonnage** en fonction de la taille de lot. Ce code correspond à une **lettre**, allant de **A** pour les très **petites tailles** de lot (de l'ordre de la dizaine d'unités) avec un niveau d'inspection faible, à la lettre **R** pour des tailles de lot dépassant **500 000** unités et avec un niveau d'inspection élevé. [10]

En prenant un exemple sur le tableau de la figure 9, pour un contrôle de niveau II et une taille de lot comprise entre 10 001 et 35 000 Unités, l'intersection entre la ligne et la colonne nous donne le code d'échantillonnage M.

Lot size	Special inspection levels				General inspection levels		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 to 8	A	A	A	A	A	A	B
9 to 15	A	A	A	A	A	B	C
16 to 25	A	A	B	B	B	C	D
26 to 50	A	B	B	C	C	D	E
51 to 90	B	B	C	C	C	E	F
91 to 150	B	B	C	D	D	F	G
151 to 280	B	C	D	E	E	G	H
281 to 500	B	C	D	E	F	H	J
501 to 1 200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 to 3 200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 to 10 000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 to 35 000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 to 150 000	D	E	G	J	L	N	P
150 001 to 500 000	D	E	G	J	M	P	Q
500 001 and over	D	E	H	K	N	Q	R

Figure 9 - Code d'échantillonnage de la norme ISO 2859-1

Une fois ce code obtenu, la table principale (disponible en annexe 2) nous donne la **taille** d'échantillonnage selon le **code d'échantillonnage** et le **NQA** désiré. Cette table se lit en commençant par le NQA (deuxième ligne du tableau), on descend dans la colonne du NQA jusqu'à arriver à la ligne du code d'échantillonnage, laquelle identifie la taille d'échantillonnage, le critère limite d'acceptation et le critère limite de rejet.

En reprenant l'exemple ci-dessus, et pour un NQA fixé de 1,5, on trouve avec la table principale pour un plan simple normal, une taille d'échantillon de 315, avec une limite d'acceptation de 10 et une limite de refus de 11 échantillons non-conformes (la méthodologie est détaillée visuellement dans l'annexe 2).

4. Déploiement de la méthode des contrôles In Process selon la norme ISO 2859-1

Les éléments théoriques ayant été développés dans les trois parties précédentes, cette dernière partie de la thèse propose de discuter de la mise en œuvre d'une méthodologie de contrôle par échantillonnage dans un laboratoire pharmaceutique. Il s'agit d'un travail de six mois réalisé dans le premier semestre 2015.

4.1. Présentation de l'entreprise où a été déployée la méthode

MEDA manufacturing est un groupe pharmaceutique **suédois**, coté en bourse, créé en 2000. Aujourd'hui 50^{ème} groupe pharmaceutique mondial, il est présent dans plus de 60 pays, principalement en **Europe** et aux **USA**. Cette entreprise s'est implantée en **France** à partir de 2005, par le rachat de VIATRIS. Son développement s'est poursuivi en France par le rachat des spécialités pharmaceutiques de 3M Santé en 2006 puis de VALEANT en 2008.

Sur son site de production Français, MEDA Pharmaceutical a pour mission d'offrir une gamme de médicaments utiles, à service médical reconnu, appréciés par le corps médical et d'un excellent rapport coût-efficacité.

MEDA dispose d'une aire thérapeutique relativement restreinte, on la retrouve principalement sur 3 marchés :

- la **dermatologie** et l'**antiseptie** ;
- le **système respiratoire** et l'**allergologie** ;
- les **OTC** (Over-the-counter).[11]

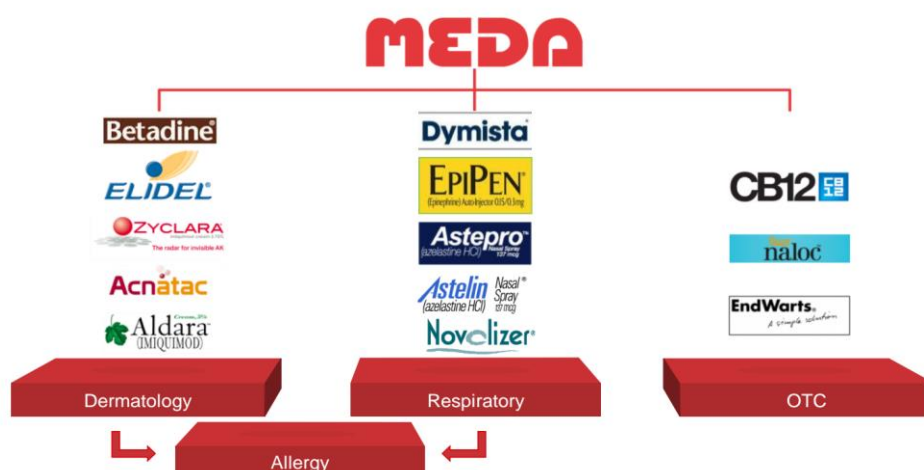


Figure 10 - Portefolio des spécialités pharmaceutiques de MEDA[11]

On retrouve également dans une moindre mesure MEDA sur les marchés de la cardiologie, de la neurologie, des antidouleurs et anti-inflammatoires.

MEDA commercialise ses produits dans plus de 120 pays, avec ses propres forces de ventes dans plus de 60 pays. Elle dispose d'une couverture mondiale, quoi que l'on trouve principalement Meda sur le marché européen où elle effectue 72% de ses ventes. Les marchés émergents représentent 17% de la répartition des ventes, suivis par le marché Nord-Américain (Etats-Unis - Canada) avec 11% .[12]

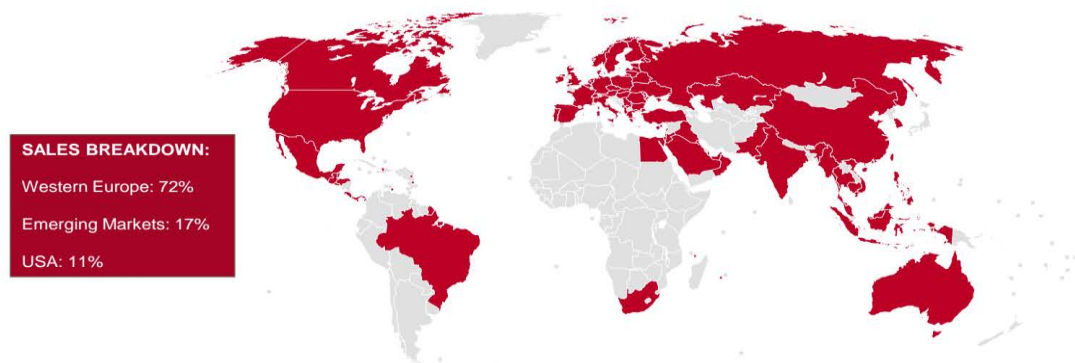


Figure 11 - Répartition des ventes des produits MEDA dans le monde[11]

4.1.1. Les grands choix stratégiques de MEDA

Les choix stratégiques de MEDA portent sur 2 fronts :

- une stratégie de croissance interne avec le développement de produits adaptés à l'acquisition de nouvelles parts de marché, mais surtout :
- une **stratégie de croissance externe active par opérations de fusions-acquisitions.**

MEDA n'exerce pas d'activités de recherche et développement. Plutôt que de mener des recherches risquées, MEDA se focalise sur son domaine de compétences, à savoir la production et l'approvisionnement des médicaments, situés plus en aval de la chaîne de valeurs (figure 12).[13]

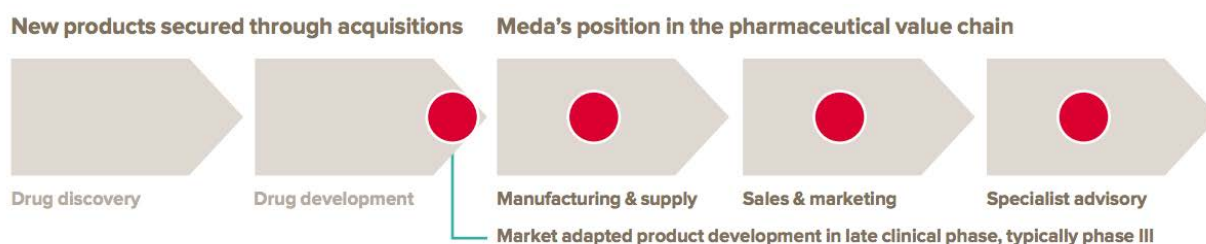


Figure 12 - Positionnement de MEDA dans la chaîne de valeur des médicaments[13]

Les nouveaux produits proviennent donc principalement de l'acquisition de sociétés, de brevets ou de partenariats avec d'autres sociétés pharmaceutiques.

Avec le récent rachat de Rottapharm, la chaîne de production de MEDA comporte 8 sites (cf. figure 13)



Figure 13 - La supply chain de MEDA[14]

Depuis 2008, MEDA Manufacturing a mis en place un système de **management environnemental** conforme aux exigences de la norme internationale ISO 14001. Cette certification s'applique à l'ensemble du groupe MEDA, de ses activités et de ses services. Elle intègre également à partir de 2011, la notion d'achats éco-responsables.

Tous les collaborateurs de MEDA Manufacturing sont engagés dans un processus **d'amélioration continue**, afin de réduire de façon permanente les impacts environnementaux de leurs activités.

MEDA est certifié à la norme ISO 14001 pour la première fois en janvier 2009, cette certification a depuis été renouvelée en 2012 et 2015.

Ce management environnemental a permis au groupe MEDA de faire des efforts significatifs sur la consommation d'énergie (électricité, gaz et fuel), les émissions liées aux transports et aux voyages, la manipulation et le stockage de produits chimiques, la gestion et le contrôle des déchets ou encore la consommation d'eau, les achats durables et les rejets liquides. [14]

4.1.2. Style de management de MEDA Manufacturing

Depuis sa création, MEDA s'est attachée à développer une forte **culture d'entreprise**.

MEDA s'appuie sur une équipe de managers qui guident leurs équipes et sont garants des **valeurs** de l'entreprise. Ces managers incitent les autres employés à surmonter les obstacles et résoudre les problèmes. Le management de MEDA veut faire respecter la valeur et les compétences de chaque employé, indépendamment de sa position. Les employés sont **responsabilisés**, on leur accorde suffisamment confiance pour prendre des décisions et réagir rapidement. Les *standing meetings* quotidiens permettent chaque matin une mise à jour rapide des informations sur les lignes. Les équipes disposent ainsi d'une meilleure auto-organisation. Les initiatives de celles-ci sont reconnues et récompensées.

Par exemple, le mode de pensée **Kaizen** est très utilisé pour mettre en valeur les employés et leurs idées. Ceci permet d'apporter rapidement et facilement de petites améliorations dans les services plutôt que d'attendre de devoir mettre en place de lourds investissements.

Ces valeurs tendent à adopter un type de **management participatif** : il s'agit d'une forme de management qui **implique** les collaborateurs dans la prise de décision et les fait participer à la mise en œuvre des objectifs. Le management participatif conduit les individus à s'engager et à contribuer à l'innovation et au progrès dans l'entreprise. Ce management s'appuie sur la prise en compte des attentes et des aspirations des membres du personnel. Il prône donc la communication, le dialogue et la délégation des décisions. Il en résulte la naissance d'une véritable culture d'entreprise où deux valeurs principales sont mises en avant : le respect de chacun et l'égalité des chances.

Ce type de management permet à MEDA d'avoir des collaborateurs plus impliqués dans leur travail ; les équipes ont moins d'absentéisme que dans des organisations avec un management plus directif. Les employés sont plus engagés concernant les objectifs et sont plus créatifs dans leurs recherches d'améliorations ou de solutions aux problèmes rencontrés.[13]

4.1.3. Présentation du site de Mérignac, France

Le site de production MEDA Manufacturing en France est installé à Mérignac, proche de **Bordeaux** (Figure 14). Il s'agit du centre de compétences pour la fabrication et la MSFP (Mise Sous Forme Pharmaceutique) de médicaments présentés sous formes **liquides** et **pâteuses**, et du centre de distribution des produits de MEDA en France.



Figure 14 - Site de Mérignac[14]

Le site de Mérignac est divisé en 4 divisions:

- la division Production et Services Techniques, lequel rassemble 120 personnes ;
- la division Qualité, lequel rassemble 38 personnes ;
- la division Achats, Planning et Logistique, lequel rassemble 49 personnes ;
- la division Support, lequel rassemble 13 personnes.

Fonctionnant avec environ 220 collaborateurs (organigramme en Annexe 1), MEDA Manufacturing a fabriqué 53,1 millions d'unités en 2014, principalement autour de la Bétadine (36 millions d'unités en flacons et 7 millions d'unités en unidoses avec la nouvelle ligne et la technologie BFS).

Le tableau 4 résume les principaux produits fabriqués et conditionnés sur le site de Mérignac.

Tableau 4 - Unités produites sur le site de Mérignac (2014)

Produits	Formes galéniques	Production sur site en 2014
Bétadine	Solutions à usage externes : flacons plastiques 125 et 500 mL	32,9 millions d'unités
	Solutions à usage externes : Flacons plastiques 50 mL ; flacons verre 200 mL	2,8 millions d'unités
	Solutions à usage gynécologique (Flacons plastiques 140 mL ; unidoses 10 mL)	0,3 million d'unités
	Solutions à usage externe : unidoses (boîtes de 50, 40 et 10 unités)	0,2 million de boîtes 7 millions d'unidoses
	Solution pour imprégnation sur tulle : pansements médicamenteux	1 million d'unités
Bétadine, Elidel, Transpulmin, Systral et Kamillosan	Pommades, crèmes et gels en tubes plastiques ou aluminium	5,9 millions d'unités
Pargine, Fastenyl et Sargenor	Solutions buvables en ampoules à 2 pointes	2,1 millions d'unités
Bétadine et Rectopanbiline	Ovules et Suppositoires	0,8 million d'unités
X-Prep	Poudre pour solution buvable	0,3 million d'unités

4.1.4. Analyse SWOT

L'analyse SWOT reprend les termes suivant : **Strengths** (forces), **Weaknesses** (faiblesses), **Opportunities** (opportunités), et **Threats** (menaces).

Voici une analyse permettant de faire une synthèse de l'état actuel du site de production de MEDA Manufacturing à Mérignac, de ces points forts et de ses faiblesses.

Tableau 5 - Analyse SWOT

<p style="text-align: center;">FORCES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bonne culture d'entreprise ; • expertise dans la fabrication de liquides et de pâteux ; • site de production et de distribution ; • production pour MEDA et pour d'autres laboratoires en tant que façonnier ; • politique écologique avec la certification ISO 14001. 	<p style="text-align: center;">FAIBLESSES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Production principalement de Bétadine sous différents formats et formes galéniques ; • nouvelle concurrence des pays en voies de développement ; • pas de plan de continuité bien défini en cas de désastre sur le site ?
<p style="text-align: center;">OPPORTUNITÉS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nouveaux marchés à exploiter ; • rachat d'entreprises (exemple avec Rottapharm) ; • ligne récente des unidoses avec système Blow-Fill-Seal ; • marché des BRICS. 	<p style="text-align: center;">MENACES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nouvelles exigences réglementaires, politique de rigueur des pays développés ; • nouveaux façonniers des pays en voie de développement.

MEDA a fortement investi dans les **rachats** avec l'acquisition de plus de 30 compagnies depuis les années 2000. La concurrence est cependant très présente sur l'aire des OTC, en particulier dans les pays émergents. Les unités de productions du site ont donc un rôle clef : continuer à produire avec la meilleure qualité possible, dans les délais souhaités et à des coûts permettant de rester compétitifs sur ces marchés. **L'amélioration continue** joue ici un rôle important. Elle a pour objectif d'améliorer la performance des lignes et fait partie des grands axes stratégiques de l'entreprise.

Remarque : depuis l'analyse SWOT réalisée en 2015, la firme MEDA Manufacturing a connu une évolution en étant racheté par le laboratoire Mylan. Ce rachat implique de nouvelles forces propres aux moyens plus importants dont dispose Mylan, mais également de nouvelles faiblesses avec une perte de flexibilité et de pouvoir de décision.

4.1.5. Le département production de MEDA Manufacturing à Mérignac

Le département Production a pour principale mission de produire en respectant la triade **Qualité-Coûts-Délais**. Il doit donc produire les quantités attendues dans les délais escomptés, avec le niveau de qualité attendu par le client en respectant les temps standards préétablis.

Depuis la fin des années 60, le département production s'est peu à peu mécanisé et automatisé, les opérations de conditionnement manuelles sont devenues rares et il ne reste que des opérations spécifiques.

En 2015, 83 personnes travaillent dans ce département comportant 13 lignes de production sur 6.000 m² d'ateliers certifiés BPF :

- 5 lignes de répartition pour les solutions à usage externe, fonctionnant en 2x8 ou 3x8 pour des formats allant de 50 à 1000 mL ;
- 1 ligne de répartition en flacons en verre de 75 mL ;
- 1 ligne de répartition en ampoules de 5 et 10 mL ;
- 1 ligne de répartition en gels ;
- 2 lignes d'enduction et imprégnation sur gaze (tulles) ou non tissé ;
- 1 ligne de répartition des suppositoires ;
- 1 ligne de répartition des pommades et crèmes ;
- 1 ligne répartition des unidoses.

La qualité finale du produit est assurée par le département qualité. Cependant des tests sur place avec les IPC (*In Process Control* ou Contrôles en Cours) lors de la fabrication et du conditionnement sont réalisés régulièrement par les opérateurs qui s'autocontrôlent, et veillent à **prévenir les dérives** de process pour garantir la qualité des opérations et du produit.

Des revues régulières des principaux **indicateurs** d'activité (sécurité, environnement, qualité, temps standards, TRS) et l'introduction de mécanismes de supervision sur les lignes de conditionnement permettent, en collaboration avec les opérateurs, de veiller à atteindre des objectifs fixés.

C'est dans le département production que s'est déroulé cet exercice de thèse, sous la supervision de Madame **Valérie Berland**, Responsable Amélioration Continue (Figure 15).

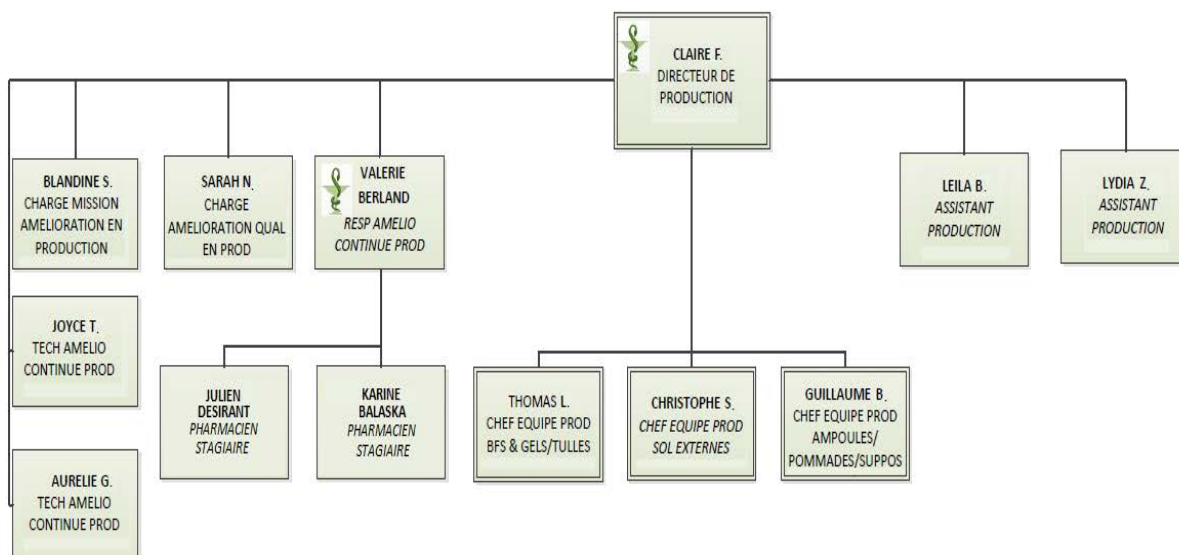


Figure 15 - Organigramme du département Production de MEDA en 2015

4.1.6. Contexte de l'entreprise

Les lignes de **répartition** et de **conditionnement** ont déjà des méthodologies de contrôles IPC, cependant les fréquences et les quantités prélevées sur les lignes ne permettent pas actuellement la maîtrise du process. Les contrôles se font toutes les **30 minutes** en répartition et toutes les **heures** pour le Produit Fini (PF) sauf exception (toutes les 15 ou 30 minutes selon dérogations pour la ligne 125 mL). Ces fréquences ne tiennent pas compte de la **cadence** de la ligne ni de la **taille des lots** réalisés ou de la criticité des défauts. Lors du constat d'un défaut, les prélèvements actuels conduisent à un isolement important d'une partie de la production supposée impactée et induisent des tris remontants prenant de quelques minutes à plusieurs jours.

Un groupe de travail a déjà été réalisé pour mettre en place un plan d'action et définir la conduite à tenir pour améliorer l'organisation des contrôles. Cette méthodologie commence par une **Analyse de Risques**, à la suite de laquelle un registre des défauts est créé pour aider les opérateurs dans leur analyse en cas de produit non conforme. Les plans de prélèvements doivent tenir compte de la taille des lots et des NQA en se basant sur la norme **ISO 2859-1**. Enfin, ces contrôles doivent être **enregistrés informatiquement**, la création d'un fichier Excel va permettre de guider les opérateurs pour statuer sur la conformité du lot en fonction des résultats.

Un premier essai a déjà été réalisé sur la ligne des pommades et crèmes, l'objectif du travail de thèse est de poursuivre sur les lignes 125 & 500 mL puis les lignes 140 mL et polyvalente pour terminer par les lignes des tuelles, des gels et le conditionnement des ampoules (cf. tableau 6).

4.2. Établissement du plan d'action et du calendrier

Le nombre de lignes étant conséquent, le premier travail a été d'établir un ordre de priorité pour le déploiement d'une nouvelle méthodologie IPC. Les grandes étapes du projet ont été définies et sont résumées dans le tableau 6 ci-dessous.

Il a été décidé de tester la nouvelle méthodologie en priorité sur les lignes liquides : d'abord la ligne 125 mL, puis la 500 mL, la ligne polyvalente et enfin la ligne 140 mL. La seconde priorité a été donnée aux lignes semi-pâteuses : la ligne des tulles puis celle des gels. Enfin, la ligne de conditionnement des ampoules devait clôturer l'exercice. Les autres lignes du laboratoire étant dépriorisées pour le déploiement de la méthodologie, elles ne seront que citées dans la thèse.

Tableau 6 - Calendrier prévisionnel du déploiement de la méthode

	JANVIER	FEVRIER	MARS	AVRIL	MAI	JUIN
Découpage général des opérations						
Observation fonctionnement ligne	125 / 500		polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Liste des défauts et déterminer les causes de défaillances	125 / 500		polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Analyse de risque	125 / 500		polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Registre défaut	125/500		polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Plan de prélèvement selon les NQA	125/500		polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Fichier Excel d'enregistrement des contrôles		125/500	polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Modification de la procédure IPC		125/500	polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Mise en test de la nouvelle méthodologie avec CCT + bilan		125/500	polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Correctifs éventuels + modification finale de la documentation (IDR/IDC/IPC)			125/500	polyv/140	tulles / gel	cond.Amp

Ce calendrier a été complété par un **diagramme de Gantt** plus détaillé, réalisé à l'aide d'un logiciel de gestion de projet : **Project Libre** (exemple pour la ligne 125 mL, Annexe 3).[15]

Un diagramme de Gantt est un diagramme en bâton, élaboré au début du XX^e siècle par Henry Gantt. Cet outil sert à illustrer le **calendrier** d'un projet. Y est repris les dates de début et de fin des différentes étapes nécessaires à la réalisation d'un projet. Le diagramme donne une vue résumée d'un projet, mais également les relations entre différents éléments. Par exemple, il prend en compte que la tâche « appel d'offre » doit être réalisée avant de pouvoir commencer la tâche « commande ».

Le diagramme de Gantt offre plusieurs avantages :

- il offre un **support visuel** adapté pour le travail ou pour les présentations en réunion ;
- il permet d'identifier des **marges** pour la réalisation de certaines tâches ;
- il détermine les dates de réalisation d'un projet ;
- il permet de s'adapter rapidement en cas de **retard** sur une tâche et d'évaluer l'impact sur les autres éléments d'un projet.

Le diagramme présente l'échelle de temps en abscisse et les tâches à réaliser en ordonnées : voir exemple avec la figure 16.

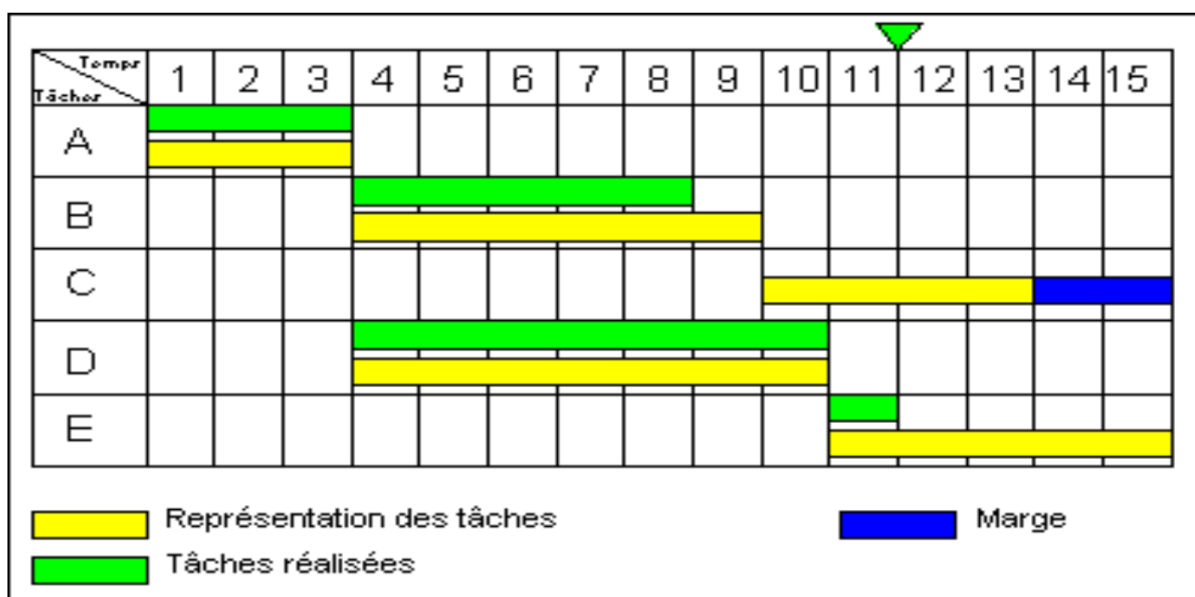


Figure 16 - Diagramme de Gantt [15]

4.3. Etape 1 - Observation du fonctionnement des lignes

Les 7 lignes sur lesquelles la méthode a été déployée sont toutes différentes, que ce soit en terme de formes pharmaceutiques (liquides, pâteuses), des volumes et des cadences. Néanmoins, ces lignes ont pour point commun d'être toutes aux mêmes étapes de fabrication du médicament, à savoir :

- le conditionnement primaire ;
- le conditionnement secondaire ;
- le conditionnement tertiaire (encartonnage) ;
- la palettisation.

Les premières étapes de fabrication des médicaments (pesées, mélanges) ne sont pas reprises ici car se trouvant en dehors du champ de la méthodologie.

4.3.1. Le conditionnement primaire

Le conditionnement **primaire** correspond au premier « emballage ». Dans l'industrie pharmaceutique, ce conditionnement n'est pas à négliger : il est en **contact direct** avec le produit élaboré. Le choix d'un conditionnement primaire adapté et compatible vis-à-vis du médicament fait partie des requis préalables à l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché. Les matériaux utilisés pour un conditionnement primaire répondent aux critères suivants :

- une perméabilité appropriée : le conditionnement doit être **imperméable** aux agents extérieurs ;
- une **inertie** chimique par rapport au produit : le conditionnement doit éviter les échanges entre le contenant et le contenu ;
- une **innocuité** pour le patient : le conditionnement ne doit pas être nocif ou toxique pour le patient.

A cela s'ajoute des qualités qui ne sont pas indispensables mais qui doivent être prise en compte lors de la conception du conditionnement :

- une **résistance** physique minimum : le conditionnement doit être capable de ne pas se briser facilement pendant le stockage et le transport ;
- une bonne **neutralité** : par exemple, le conditionnement doit ne pas donner de goût au produit ;
- une aptitude à subir les traitements du process (moulage à chaud, thermosoudage etc.) ;
- un **prix** de revient compétitif.

Les matériaux correspondant le mieux à ces attentes, et donc les plus utilisés en industrie sont les **verres**, les **plastiques**, les **caoutchoucs** et certains **métaux** (voir détails dans le tableau 7).

Ces « emballages » peuvent se présenter sous plusieurs types : blisters pour les formes sèches, flacons pour les formes liquides, ampoules, etc.

Bien que le conditionnement soit conçu pour protéger le médicament des éléments extérieurs (air, soleil, oxygène, microorganismes, chocs), il n'a pas seulement une fonction de **protection**. A celle-ci s'ajoute divers rôles fonctionnels :

- la facilitation d'**utilisation** du médicament (par exemple avec les sprays nasaux ou les seringues graduées en unité de masse corporelle) ;
- la **sécurisation du produit**, afin d'éviter les utilisations indues (par exemple avec l'utilisation de bouchons à sécurité enfant) ;
- l'**identification** du produit : afin d'éviter les confusions entre médicaments. Ce point sera plus détaillé au chapitre conditionnement secondaire.

Tableau 7 - Utilisation en conditionnement des principaux matériaux[16]

	Matériaux	Propriétés	Utilisation
Verres	Classe I	Fragile, transparent, résistance hydrolytique élevée	Formes liquides
	Classe II	Fragile, transparent Verre traité : augmentation de la résistance hydrolytique	Formes liquides acides et neutres
	Classe III	Fragile, transparent, résistance hydrolytique moyenne	Formes liquides
	Classe IV	Fragile, transparent Résistance hydrolytique faible	Formes solides Formes liquides et semi solides pour usage non parentéral uniquement
Plastiques	Polyéthylène	Polymère Basse densité sensible si $T^{\circ} > 80^{\circ}\text{C}$ Haute densité sensible si $T^{\circ} > 115^{\circ}\text{C}$	Nombreuses utilisations : flacons souples ou rigides, tubes, seringues, emballage de suppositoires
	Polypropylène	Polymère Bonne résistance à haute température (stérilisation possible)	Films d'emballage, seringues, flacons
	Polychlorure de vinyle (PVC)	Polymère Rigide, résistant aux acides, bases, aux alcools et aux huiles Peu perméable	Tubes, sachets, blisters, flacons, poches à perfusion/don de sang
	Polystyrène	Polymère peu coûteux, fragile, peu résistant aux fortes températures	Boîtes, tubes et flacons

	Matériaux	Propriétés	Utilisation
Caoutchouc	Naturel	Bonne élasticité	Tétines, piston de seringues
	Synthétiques	Meilleure résistance et imperméabilité	
	De silicones	Stable aux températures basses et hautes, perméable aux gaz	
Métaux	Aluminium	Étanche, opaque, léger	Blisters, emballage de suppositoires, conditionnements pressurisés

4.3.2. Le conditionnement secondaire

Le conditionnement secondaire n'est pas en contact direct avec la forme pharmaceutique, il va contenir un ou plusieurs conditionnements primaires. Une **notice** doit être présente dans le conditionnement secondaire, elle reprend les **informations utiles** au patient comme l'indication thérapeutique, les effets indésirables, les précautions éventuelles et le mode d'emploi. Peuvent également être présents des **outils** d'aide à la prise du médicament tels que des cuillères, des pailles ou des compte-gouttes.

Cinq informations critiques doivent obligatoirement être lisibles pour le patient sur ce conditionnement :

- le **numéro du lot** ;
- la date de **péremption** ;
- le **dosage** ;
- la **forme** pharmaceutique ;
- la **DCI** (Dénomination Commune Internationale, qui correspond au nom de la substance active du médicament)[17].

Les industriels ne s'arrêtent généralement pas à ces 5 informations et améliorent le **visuel** de leur conditionnement via des systèmes de **pictogrammes** et de couleurs pour **éviter les confusions** par le pharmacien au moment de la délivrance, ou par le patient une fois chez lui. D'autres mentions courantes sont les modes de **conservations** (exemple : entre 2 et 8°C ou à l'abri de la lumière) et un code barre ou flash code datamatrix.

L'industrie pharmaceutique emploie des matériaux à base de papiers et cartons pour la fabrication des conditionnements secondaires.

4.3.3. Le conditionnement tertiaire et la palettisation

Le conditionnement tertiaire a plus une **utilité logistique** pour les entreprises. Il regroupe les étuis ou autres formes de conditionnements secondaires. Les matériaux utilisés sont alors le carton, mais également les films thermoplastiques pour les opérations de fardelage et banderolage.

Les articles du conditionnement secondaire sont réunis en fin de convoyeurs et acheminés dans un carton (le plus souvent de type **caisse américaine** : caisses en carton dépliables). Ces opérations peuvent être automatisées, mais il arrive encore que les opérateurs doivent eux-mêmes procéder au scellage de la boîte et aux impressions ou au collage d'une étiquette d'identification.

Les caisses sont par la suite déposées sur une palette, ces opérations peuvent là aussi être automatisées ou réalisées par un opérateur avec des outils d'aide à la manutention.

4.3.4. Les lignes liquides 125 & 500 mL

La particularité des lignes de conditionnement liquides 125 et 500 mL est l'absence de conditionnement secondaire traditionnel. Ici la forme pharmaceutique liquide est répartie dans des **flacons** plastiques blancs de 125 ou 500 ml selon la ligne. Après répartition du produit dans les flacons, ceux-ci vont passer dans une machine afin d'être chapeautés d'un **réducteur** (dispositif permettant l'application de la solution via un filet liquide précis, voir figure 17).



Figure 17 - Exemple de flacon avec réducteur et sleeve

Un **bouchon** va par la suite être apposé puis vissé afin de protéger le réducteur et assurer l'étanchéité du produit.

Le « conditionnement secondaire » se résume ici à un **manchon plastique thermo-rétractable** (le terme anglais *sleeve* étant le plus utilisé en entreprise). Le principe du manchon est de reprendre toutes les informations du conditionnement secondaire (par exemple, la notice, le numéro de lot, la date de péremption). Une fois que le cylindre du manchon entoure le flacon, un système de chauffage permet à celui-ci de se rétracter pour épouser les formes du flacon (il s'agit de la partie jaune sur la figure 17). Les informations spécifiques au lot en cours sont imprimées sur le sleeve avant que celui-ci ne soit apposé sur le flacon, ou elles peuvent être imprimées sur une **étiquette** qui sera collée au sleeve également avant la découpe et l'habillage du flacon. Ces informations comprennent un code **datamatrix**, le numéro de lot et la date de péremption.

Les flacons sont ensuite regroupés, et mis en cartons. Ces cartons sont scellés par une machine avec un système de colle, imprimés et mis en palettisation par un automate.

Le tableau 8 reprend les principales caractéristiques des deux lignes.

Tableau 8 - Caractéristiques des lignes 125 & 500 mL

	Lignes 125 mL	Ligne 500 mL
Étapes de production	Répartition en flacons, vissage, sleeveage, encartonnage, palettisation	
Taille des lots	Minimum : 36000 Unités Maximum : 200000 Unités	Minimum : 6000 Unités Maximum : 40000 Unités
Cadences	Minimum : 11000 U/h Maximum : 12000 U/h	3000 U/h
Format de conditionnement	Cartons de 60 flacons	Cartons de 30 flacons

4.3.5. La ligne liquide 140 mL

Cette ligne est dédiée à un seul format. Ici le conditionnement primaire est divisé en deux articles : un **flacon** plastique de 140 mL contenant une solution de dilution et des **doses** de 10 mL contenant la substance active.

Après répartition et impression des informations utiles directement sur le flacon, ces deux articles sont réunis dans un conditionnement secondaire, contenant :

- 5 flacons ;
- 5 doses;
- 5 **canules** réunies dans 1 blister (dispositif permettant l'application de la solution pour usage gynécologique) ;
- 1 notice.
- Une vignette avec code barre séquentiel



Figure 18 - Présentation des articles de la ligne

Le conditionnement secondaire est fait par une encartonneuse, il nécessite cependant l'intervention d'opérateurs pour le chargement de blister de canules et de dose. Chaque boîte passe ensuite par une vignetteuse afin d'y déposer une vignette ou étiquette avec un numéro séquentiel (utilisé pour la traçabilité des médicaments dans certains pays comme l'Italie).

Les boîtes sont ensuite regroupées par 10 avant d'être **manuellement** mises en carton puis sur palette à l'aide d'outils adaptés. Les tailles de lots sur cette ligne varient entre 30 000 et 50 000 unités, pour une cadence de 6 000 unités/heure soit 1 200 boîtes par heure.

4.3.6. La ligne polyvalente

Comme l'indique son nom, la ligne polyvalente est une ligne adaptable à **plusieurs formats**, contrairement aux autres lignes qui sont mono-formats. Lors de la mise en place de la méthodologie, deux formats étaient exploités : 50 mL et 200 mL. Le type de flacons est également polyvalent puisque la ligne peut répartir la forme pharmaceutique dans des **flacons** en **plastique** ou des flacons en **verre**.

Ici, le process de répartition est assez proche de celui des lignes 125 et 500 mL, mais les flacons en ligne polyvalente sont identifiés via un système d'**étiquettes adhésives** qui s'enroulent autour du flacon au lieu du manchon thermo-rétracté, et les flacons sont protégés et identifiés par un conditionnement secondaire (**étuis**) contenant une notice.

Les opérations de conditionnement tertiaire et de palettisation sont automatisées sur ce process.

Tableau 9 - Caractéristiques de la ligne polyvalente

	Format 50 mL	Format 200 mL
Étapes de production	Répartition en flacons (plastique ou verre), vissage, étiquetage, mise en étuis, encartonnage, palettisation	
Tailles des lots	Minimum : 40 000 Unités Maximum : 100 000 Unités	Minimum : 10 000 Unités Maximum : 25 000 Unités
Cadences	6000 U/h	5700 U/h
Format de conditionnement	Cartons de 96 étuis	Cartons de 36 étuis

4.3.7. La ligne des tulles

Un tulle est une **gaze imprégnée** d'une substance active, utilisée en pansement suite à une plaie ou une brûlure par exemple.

Ici, il n'y a pas de procédé de répartition mais d'**enduction** : la solution de substance active est fondue via un système de circulation d'eau chauffée et circule dans un bac d'enduction. Une ligne continue de gaze est entraînée dans ce bac afin d'être mise en contact avec la substance active par **trempage**. Un système de racloir permet d'**adapter la quantité** de produit sur la gaze. La solution sur la gaze est ensuite séchée via un système de refroidissement en tunnel avant d'être recouverte entre deux **films protecteurs** (ayant également pour fonction d'éviter que la gaze ne colle au prochain conditionnement) puis découpés à la dimension désirée. La gaze une fois protégée est à nouveau glissée dans un autre film formant un **sachet**.

Les sachets arrivent alors sur la ligne de conditionnement afin d'être réunis en **pochettes** de 5, 10 ou 50 sachets contenant également une notice. Les pochettes sont marquées avec les informations utiles puis réunies **manuellement** dans des **cartons** de groupage. Selon les formats, la taille des lots sur cette ligne varie entre 150 000 et 300 000 tuelles, pour une cadence allant de 2 300 à 3 500 tuelles par heure.

4.3.8. La ligne des gels

La ligne des gels concerne une forme pharmaceutique semi-solide, répartie dans des **tubes pré-imprimés**. La répartition du produit se fait par l'extrémité opposée à celle du bouchon (qui est déjà vissé sur les tubes vides). La partie arrière du tube est alors scellée via **pressage**, **pliage** puis **embossage** pour apposer les informations utiles.

Une fois mis en tube, le conditionnement passe via une encartonneuse afin d'être associé à une notice dans un étui. Ceux-ci sont réunis en cartons via une machine mais le scellage se fait partiellement **manuellement** et la palettisation se fait encore par les opérateurs.

Tableau 10 - Caractéristiques de la ligne des gels

	Format 30 mL	Format 50 mL	Format 100 mL
Étapes de production	Répartition en tubes, pliage, embossage, mise en étuis, encartonnage, palettisation		
Taille des lots	33 000 Unités	20 000 Unités	10 000 Unités
Cadences	2 200 U/h	2 000 U/h	1 900 U/h
Format de conditionnement	Cartons de 100 étuis	Cartons de 64 étuis	Cartons de 70 étuis

4.3.9. La ligne conditionnement ampoule

Ici la partie répartition et scellage des ampoules n'a pas été étudiée, seule la ligne de **conditionnement** à été prise en compte.

Les ampoules, une fois réparties et scellées, sont réunies ensembles sur un **chevalet** (support en carton embouti permettant de fixer les ampoules avant qu'elles ne soient mises en étuis). Selon les lots, la phase d'encaissage en étuis peut comprendre un ou plusieurs chevalets superposés, une notice et aussi un **casse pointes** (outils aidant à ouvrir les ampoules).

Les mentions sont imprimées sur les étuis après la phase de conditionnement, puis ceux-ci sont mis en cartons. La phase de conditionnement tertiaire est gérée par un automate, néanmoins la palettisation est faite par un **opérateur** à l'aide d'un manipulateur de carton.

Les **tailles de lots** sur cette ligne sont **plus importantes** par rapport aux autres lignes étudiées. En effet, ici la plus petite taille de lot correspond à 200 000 ampoules (soit environ 50 00 boîtes de 40 ampoules, 10 000 boîtes de 20 ampoules ou 20 000 boîtes de 10 ampoules) et les plus grandes tailles peuvent aller à 1 200 000 ampoules (soit 60 000 boîtes de 20 ampoules ou 120 000 boîtes de 10 ampoules).

Ces grandes tailles de lots impliquent des cadences adaptées, celles-ci sont donc également plus élevées que sur les autres lignes avec une cadence minimale de 11 200 ampoules par heure (soit ici 280 boîtes de 40 ampoules par heure) jusqu'à une cadence maximale de 45 000 ampoules par heure (soit 2 250 boîtes de 20 ampoules).

4.4. Etape 2 – Partie théorique : lister les défauts et bâtir l'analyse de risque

La présente section introduit les éléments de théories nécessaires à l'analyse de risque. Les lignes qui suivent, tour à tour, présentent l'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leurs Criticités [18] (ci-après « AMDEC ») (4.4.1.), la constitution du groupe de travail (4.4.2.), l'analyse fonctionnelle (4.4.3.). Cela fait, nous nous intéressons à l'analyse des dysfonctions et comment attribuer une criticité (4.4.5.).

4.4.1. Présentation de l'AMDEC

La mise en place d'une nouvelle méthodologie des contrôles en cours implique avant tout une bonne connaissance du produit à contrôler et des **défauts** survenant au cours du processus de **répartition** et de **conditionnement**. La seconde étape pour chaque ligne consiste à mener une **analyse de risque**. Pour cela la méthode AMDEC a été utilisée (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité).

L'AMDEC est une méthode d'analyse prévisionnelle de la **fiabilité** et du bon fonctionnement d'un moyen de production, d'un équipement ou d'un processus. Elle permet de recenser les **modes de défaillances** potentiels, leurs **probabilités** d'apparition et les moyens de **détection** mis en place pour prévenir ces risques. Une AMDEC permet d'engager des **actions correctives et préventives** que ce soit en amont lors de la conception, de la réalisation ou en aval durant l'exploitation du moyen de production, du produit ou du processus.

Cette méthode a été formalisée pour la première fois en 1949 par les services stratégiques de l'armée des Etats-Unis, qui était décrite dans leur norme **MIL-P-1629** « Procédure pour l'Analyse des Modes de Défaillance, de leur Effets et de leurs Criticités ». Il faudra attendre la fin des années 80 pour qu'elle fasse également partie de la norme ISO 9000 et de la norme Française NFX60-5-10 « Techniques d'analyse de la fiabilité des systèmes – Procédure d'analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE) ».

Idéalement, une analyse de type AMDEC se déroule dès la **conception** d'un procédé de fabrication. C'est en effet pendant cette phase que l'étude peut avoir le plus de **valeur ajoutée** : selon les conclusions, les modifications à faire dans le process ou sur une machine seront plus facilement implémentées car elles seront réalisées avant leur mises en place définitive. Cette méthode reste néanmoins justifiée sur des lignes en cours d'exploitation ou également lors d'une phase de *revamping* (phase comprenant plus d'interventions sur une ligne afin d'améliorer sa capacité de production ou de répondre à de nouvelles exigences réglementaires par exemple).

Une étude AMDEC peut avoir plusieurs objectifs : la prévention des pannes, l'**optimisation** de l'utilisation et du pilotage d'une ligne, l'**amélioration** de la maintenance préventive par exemple. L'étude tend à identifier toutes les causes de dysfonctionnement et l'effet que cet événement potentiel pourrait entraîner.

Il existe cinq principaux types d'AMDEC :

- l'AMDEC **produit** vise à améliorer la qualité et la fiabilité du produit en analysant et améliorant sa conception ;
- l'AMDEC **processus** analyse les opérations de production afin d'identifier les différents risques inhérents à un process de production ;
- l'AMDEC **moyen de production** étudie la conception et l'exploitation des équipements de production ; elle assure une meilleure disponibilité et une plus grande sécurité des moyens de production. Elle permet d'anticiper les risques liés à un dysfonctionnement ou à un non fonctionnement sur un des équipements ;
- l'AMDEC **fonctionnelle** détermine, en parallèle d'une analyse fonctionnelle, les défaillances ou les causes menant à une défaillance ;
- l'AMDEC **flux**, étudie les risques liés aux problèmes de flux (exemple : flux de matière, flux d'informations), les délais et les coûts nécessaires avant la correction d'une défaillance ; [19]
- l'AMDEC **sécurité** a pour but de lister et mitiger les risques liés au travail sur un process (risques liés à des machines, ergonomie du plan de travail, etc.).

L'AMDEC est une technique d'analyse **exhaustive**. Elle permet d'étudier à la fois les **modes** de défaillances, leurs **effets** et leurs **causes**. Cette méthode, souvent considérée comme lourde, est très utilisée en entreprise en raison de son efficacité, pourvu que des moyens suffisants y soient consacrés [20]. Une AMDEC nécessite la création d'un **groupe de travail** auquel chaque membre apporte l'expérience et la compétence propre à sa fonction. L'objectif étant de prédire des défauts potentiels, il est nécessaire de réaliser ce travail avec du personnel expérimenté et imagitatif.

La méthode AMDEC est dite **inductive**, car elle part de l'identification des défaillances potentielles du système avant d'identifier par la suite les effets de ces défaillances sur le process et leurs relations de cause à effet. La première étape lors de la mise en place d'une AMDEC consiste à définir les **objectifs**, les **acteurs** (groupe de travail), à réunir toute la **documentation** nécessaire (descriptif du process, notices techniques de fonctionnement, procédures d'utilisation et de maintenance etc.) et à préparer la grille et la méthode de cotation de la criticité. Le groupe de travail doit être **pluridisciplinaire**, idéalement composé de 4 à 8 personnes. [21]

4.4.2. La constitution du groupe de travail

Dans le cadre d'une AMDEC, il faut pouvoir émettre toutes les hypothèses, et donc ouvrir l'analyse de risque à différents horizons. Ceci requiert d'étendre le domaine d'expertise, ce qui permet ensuite d'**éviter** des erreurs dues à une certaine **subjectivité** si l'analyse n'est réalisée que par un seul service.

Un groupe de travail comprend généralement de 4 et 8 personnes de services différents. Dans une industrie pharmaceutique, le groupe devrait avoir comme acteurs :

- une personne de l'équipe du management ou tout autre **responsable** ayant le pouvoir de décision et permettant d'engager les actions proposées ;
- un **animateur**, neutre, chargé du bon déroulement des étapes et des réunions ;
- un représentant des opérateurs, du personnel directement sur le **terrain** et qui connaît bien la ligne ;
- un représentant de la **maintenance** ;
- un représentant de la **qualité** ;
- éventuellement un **expert** technique externe à l'entreprise.

L'animation du groupe de travail doit être rigoureuse. L'animateur doit à la fois laisser chacun **débattre** et argumenter, mais doit aussi conduire et **orienter** ces débats afin de rester dans le domaine étudié. Il doit savoir comment trouver des **solutions** en cas d'impasse entre plusieurs services, ou vers qui porter le point de blocage afin d'obtenir une décision managériale. Il n'est pas nécessaire que l'animateur soit expert du process, au contraire : un animateur externe à la ligne ou à l'entreprise permet d'obtenir un œil neuf et neutre sur les analyses et les débats.

L'exercice pouvant s'avérer difficile, il est généralement conseillé à l'animateur de prévoir plusieurs sessions. Il faut trouver l'équilibre entre la *dead-line* imposée pour le projet et la difficulté à mobiliser toute une équipe sur ce sujet pendant plusieurs heures. Des réunions de 2 heures à une demi-journée maximum sont conseillées, celles-ci devraient être espacées de plusieurs jours (exemple : 1 mercredi sur 2) afin de garder la motivation et l'**attention** des participants.

L'animation du groupe de travail est facilitée si les éléments ressortant des débats sont retranscrits directement par une méthode **visuelle**, visible par tous via un support de grande dimension. Dans le cadre de la thèse et afin de simplifier les réunions, les AMDEC étaient préparées en amont de réunions sur ordinateur et les résultats étaient analysés, discutés et modifiés via la projection par vidéoprojecteur des résultats.

4.4.3. L'analyse fonctionnelle

La deuxième étape consiste en un **découpage fonctionnel**. Chaque système est divisé en plusieurs blocs fonctionnels pouvant former une arborescence à plusieurs niveaux. La ou les fonctions de chaque élément du sous-ensemble est alors détaillé : quelles sont les fonctions de ces éléments ? A quoi servent-ils ? Comment fonctionnent-ils ?

Cette étape débute par l'identification des **fonctions** de chaque sous-système, des spécifications attendues. On se pose alors les questions suivantes : « à quel besoin répond ce système ? », « sur quoi doit-il agir ? ».

Après avoir défini toutes les fonctions (ou sous-systèmes), il faut les assembler dans un ordre logique pour mieux comprendre les liens entre chacune d'entre elles. Pour cela, on utilise par exemple la méthode *Function Analysis System Technique* (FAST).[22] Un exemple pratique de FAST reprenant une fonction du vélo est présentée en figure 19.

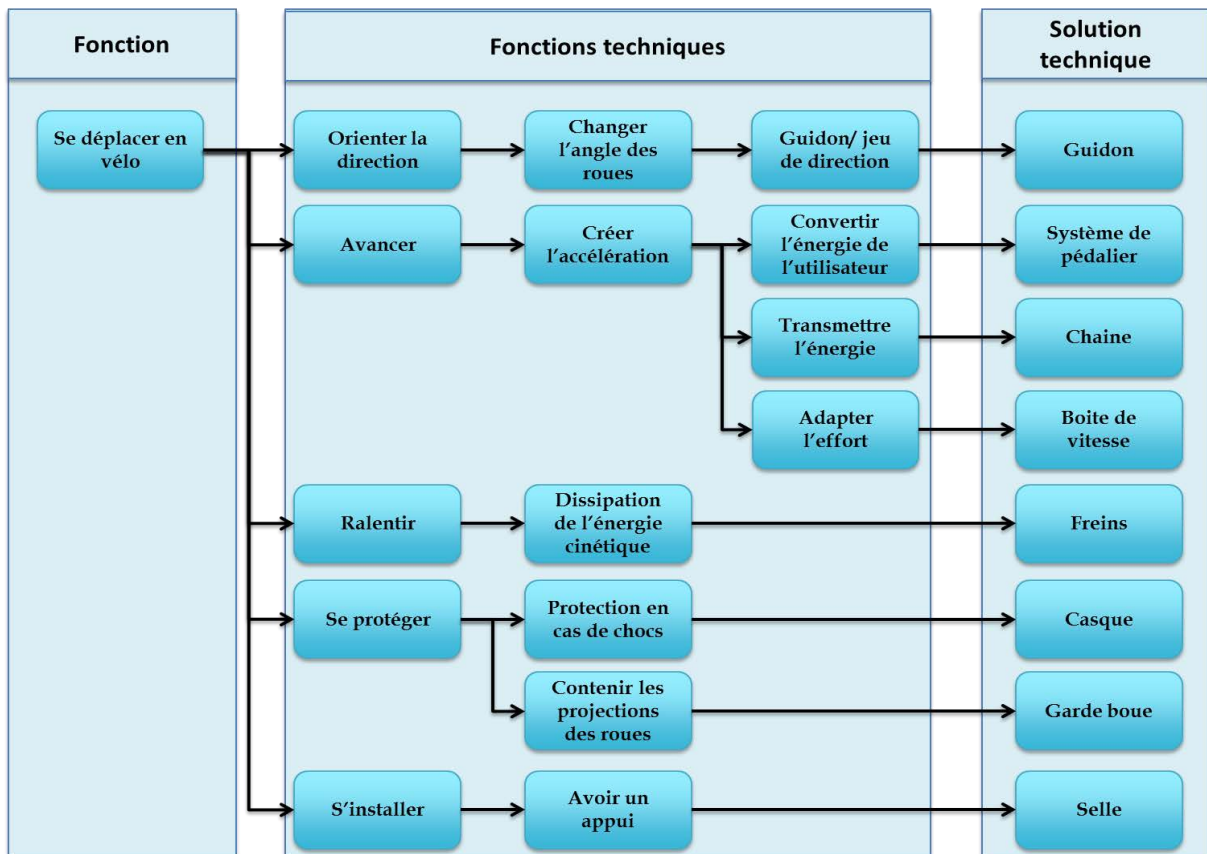


Figure 19 - Exemple de représentation FAST

Réaliser cette étape apporte à la fois une meilleure **connaissance** des différentes **fonctions** du procédé de production étudié, des **éléments** qui le composent mais aussi des liens entre ces éléments et les fonctions du procédé.

4.4.4. Analyse des dysfonctions

Les fonctions du procédé étant listées, les **modes de défaillance** peuvent être élaborés. Ceux-ci décrivent la manière dont le procédé ne répond plus à aux fonctions qui lui sont assignées. Il existe cinq modes de défaillance :

- la **perte** de fonction ;
- le fonctionnement **intempestif** ;
- l'**arrêt impossible**;
- le **démarrage impossible** ;
- le fonctionnement **dégradé** [23].

Une même fonction peut avoir **plusieurs modes** de défaillance dont les effets ne seront pas les mêmes. Imaginons un dispositif de protection sur un autoclave (appareil de stérilisation par utilisation de chaleur et vapeur d'eau sous pression) : le dispositif empêche l'ouverture de la porte si la température de la chambre est trop élevée.

Deux modes de défaillance différents peuvent être identifiés :

- la porte s'ouvre alors que la température est trop élevée ;
- la porte ne s'ouvre pas alors que l'autoclave est à température ambiante.

Les **effets** de ces modes de défaillance sont **distincts** : dans le premier cas il y a un risque de sécurité (risque qu'un opérateur se brûle) et d'arrêt d'un cycle de stérilisation en cours ; dans le second cas, le risque est de ne pas pouvoir utiliser l'autoclave, ou que le matériel stérilisé soit coincé à l'intérieur après stérilisation.

On s'intéresse ensuite aux **causes potentielles** pouvant mener aux modes de défaillance identifiés. Ces causes peuvent être imputables directement à l'équipement ou à la matière (on parle alors de **causes internes**). Alternativement, elles peuvent être influencées par d'autres éléments ou via des interactions avec d'autres composants (on parle alors de **causes externes**).

Les causes peuvent être répertoriées dans six ou 8 grandes familles, appelées 6M ou 8M :

- **matière** : toutes les causes liées aux matières premières, aux consommables ;
- **milieu** : pour les causes concernant l'environnement (ex : température, humidité, mais aussi bruit, exigüité du local, etc.) ;
- **matériel** : concerne les équipements, les machines, leur obsolescence et leur limite de design ;
- **main d'œuvre** : pour les techniciens, leurs erreurs, leurs formations, niveaux de motivation, etc.;
- **méthode** : pour les causes liées aux procédures ou la documentation en général, à la conception du processus (exemple : un temps d'application trop court pour permettre à la solution d'avoir le temps de désinfecter) ;
- **mesures** : pour la fiabilité de celles-ci, l'étalonnage de l'équipement utilisé pour mesurer une donnée, etc.[24]
- **management** : pour les cadres, leur style de management, de délégation du travail, l'attribution des rôles et responsabilités, le manque de communication entre le personnel etc. ;
- **moyens** : pour les causes ayant un lien avec les financements, le budget et les coûts.

Un outil souvent utilisé pour représenter les causes identifiées dans les 8 familles ci-dessus est le **diagramme d'Ishikawa**, aussi appelé diagramme « **en arêtes de poisson** » (voir figure 20).

Ce diagramme offre une structure montrant le lien entre les causes et un effet ou défaut identifié : en s'inspirant du modèle d'un squelette de poisson, une première flèche centrale horizontale forme l'**arête principale**. Cette flèche amène à l'effet, le problème dont on cherche à identifier toutes les causes potentielles.

Les autres flèches obliques forment les **arêtes secondaires** du squelette. Chaque arête représente une catégorie de cause (M). On y associe les causes possibles liées à cette famille.[24]

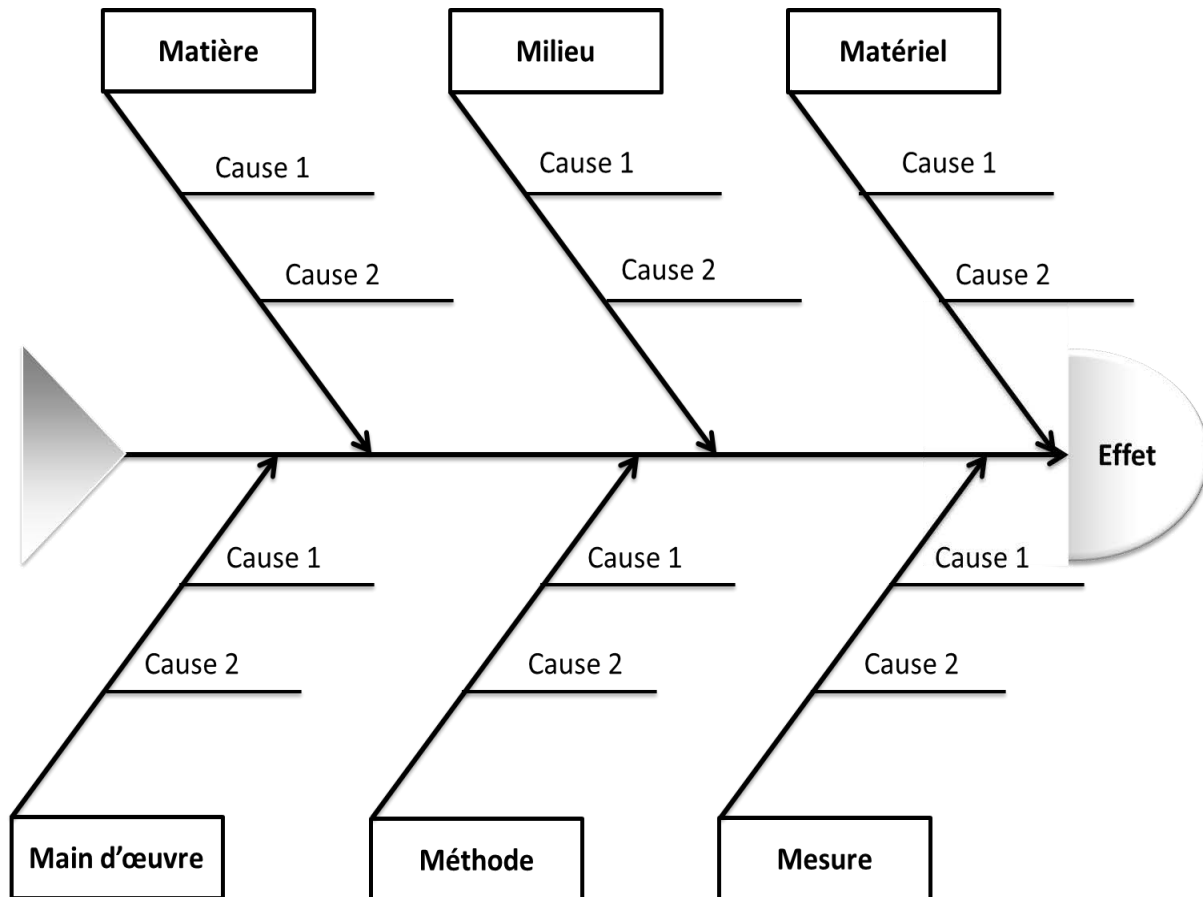


Figure 20 - Diagramme d'Ishikawa

Pour compléter cette analyse et tendre vers l'exhaustivité deux étapes complémentaires utiles consistent à :

- vérifier l'**historique** du produit (si l'AMDEC est réalisée après la phase de conception), afin de lister les plaintes, les déviations et tout autre type de remontée de problème qualité ;
- vérifier si un équipement, une matière ou un produit **similaire** à ceux utilisés dans le procédé analysé a pu générer des défaillances ailleurs.

4.4.5. Cotation de la criticité

La quatrième étape est celle de la formation et de la complétude de la **grille AMDEC** pour établir une **cotation** de la **criticité** de chaque point relevé. Plusieurs modèles de grille et de cotation sont disponibles. Chaque entreprise peut adapter le schéma et la cotation selon ses spécificités.

Quelques éléments sont cependant communs à toutes les grilles AMDEC. Ces éléments sont :

- la partie « **composant** » ou « élément », qui identifie le point étudié (par exemple : parle-t-on du tube, du bouchon, de l'étuis d'une pommade ?) ;
- la partie **fonction**, qui liste les différentes fonctions en jeu ;
- la partie **cause**, qui liste les causes potentielles du dysfonctionnement ;
- la partie relative aux **effets** des dysfonctionnements.

Les colonnes suivantes vont servir à mesurer la criticité, qui servira à établir des hiérarchies et des priorités dans les modes de défaillance. Pour cela plusieurs critères seront évalués selon une échelle établie par l'entreprise. Ces critères sont au nombre de 3 :

- la **gravité** (G) de l'effet du mode de défaillance ;
- l'**occurrence** (O) ou la **fréquence** d'apparition ;
- la **probabilité** de détection, ou plutôt de **non-détection** (ND) de l'occurrence.

Remarque : la notion d'occurrence s'établit sur base des retours et de l'expérience (plaintes, déviations, arrêts sur les lignes), il n'est donc pas toujours pertinent de le prendre en compte pour des AMDEC lorsqu'elles se déroulent à la conception d'un procédé de fabrication.

Les échelles de niveaux ne peuvent laisser place à l'**interprétation**. Par exemple pour la fréquence, on ne définira par une échelle allant simplement de « très rare » à « fréquent ». La notion de « très rare » pour l'un pourrait être interprétée comme « une fois dans une carrière » alors qu'elle pourrait être vue comme « entre une et cinq années » pour un autre. On associera donc aux niveaux des **valeurs chiffrées** pour aider lors de la cotation et être **uniforme** d'un mode de défaillance à un autre.

Il n'y a pas de limite ou de recommandation sur le nombre de niveaux à définir pour une échelle. Ceci dépend du critère et des spécificités de l'entreprise.

La cotation résulte des 3 facteurs vus précédemment, la note de la criticité est obtenue en multipliant les 3 coefficients : $C = G \times O \times ND$. [25]

L'AMDEC se termine par une étape de synthèse où les points critiques et les actions à mettre en place sont listés. Une grille d'aide à la décision est souvent établie : elle classe les actions selon les critères de coût et la facilité (ou difficulté) de mise en place.

Différentes grilles ou matrices de décisions sont présentées à titre d'exemple dans la figure 21.



Figure 21 - Exemple de matrices d'aide à la décision[26]

Analysesequalitativefdes

4.5. Etape 2 – Application sur les lignes étudiée

Dans le cadre de l'exercice de thèse, la méthode AMDEC a principalement été utilisée pour l'amélioration de la surveillance du produit et des tests associés, ainsi que la détection précoce des dégradations. Les résultats de ce travail pourront néanmoins être réutilisés pour d'autres finalités telles que la mise en place d'un plan d'actions sur une ligne ou en investigation en cas de déviation. Les chapitres ci-dessous détaillent comment les AMDEC ont été mises en place sur chaque ligne.

4.5.1. Les indices des risques à MEDA

MEDA possède sa propre procédure où elle fixe les critères de cotation des facteurs de gravité, d'occurrence et de détectabilité.

Le critère de gravité est évalué selon 4 niveaux. Ici le patient est au centre de la cotation. On évalue le risque pour la santé publique, mais également la conformité réglementaire.

Le critère d'occurrence est également évalué sur 4 niveaux. On a préféré ici être précis sur des périodes courtes ; il n'a pas été jugé pertinent d'établir des niveaux supplémentaires pour des occurrences allant au-delà d'une année compte tenu des fréquences analysées.

Il est plus difficile d'attribuer des données chiffrées concernant la détectabilité. Plutôt que d'imaginer un pourcentage de non-détection (qui n'aurait été que théorique et difficilement confirmable), les niveaux ont été établis en fonction des moyens de contrôles et de leur probabilité à laisser passer une non-conformité.

Les tableaux ci-dessous (11, 12 et 13) sont ceux ayant servis à la cotation, basés sur la procédure du laboratoire pour aider à l'évaluation de la gravité, de l'occurrence et de la détectabilité :

Tableau 11 - Cotation du critère de gravité (G) selon la procédure interne de MEDA

Valeur de G	Utilisateur
2	Effet nul ou mineur : ne porte pas de préjudice au patient, pas ou peu de mécontentement client, pas de perturbation dans l'entreprise, pas de risque de produit non conforme, pas d'impact pharmaceutique.
4	Effet moyen : frais de réparation, quelques produits non conformes, déviations vis-à-vis des BPF ou des procédures internes, image de l'entreprise.
6	Effet important : grand mécontentement client, pannes, productivité du site potentiellement compromise, nombreux produits non conformes, problèmes DGCCRF, non-respect des BPF ou des procédures internes, qualité et intégrité des données compromises, remise en cause de la sécurité de l'utilisateur et du client.
8	Effet grave : productivité du site compromise, produits non conformes, violation de la législation et des directives applicables, risque pour la santé publique.

Tableau 12 - Cotation de l'occurrence (O) selon la procédure interne de MEDA

Valeur de O	Estimation des risques que le processus a de produire un défaut
1	Probabilité très faible (1 fois / <u>an</u>) ou faible (1 fois tous les <u>6 mois</u>) qu'un défaut se réalise : pas de défaut de ce type sur des processus similaires. ↳ très rare ou peu fréquent.
2	Probabilité modérée qu'un défaut se réalise (1 ou plusieurs fois / <u>mois</u>) : très peu de défauts sur des processus similaires. ↳ ponctuel.
3	Probabilité élevée qu'un défaut se réalise (1 ou plusieurs fois / <u>semaine</u>) : défauts apparus occasionnellement sur des processus similaires. ↳ fréquent.
4	Probabilité très élevée qu'un défaut se réalise (1 ou plusieurs fois / <u>jour</u>) : défauts fréquents sur processus similaires. ↳ systématique.

Tableau 13 - Cotation du critère de non détection (ND) selon la procédure interne de MEDA

Valeur de ND	Qualité des moyens de détections mis en place pour empêcher le passage du défaut à l'opération suivante.
1	Probabilité très faible (contrôle automatique à 100%, détrompeurs, actions préventives...) ou faible probabilité de ne pas détecter le défaut (défaut évident) ➤ détection rapide après apparition.
2	Probabilité modérée de ne pas détecter le défaut (contrôle manuel de l'aspect)
3	Probabilité élevée de ne pas détecter le défaut (contrôle subjectif, échantillonnage non adapté) ➤ détection difficile.
4	Probabilité très élevée de ne pas détecter le défaut (absence de contrôle, défaut non apparent ou inconnu, critère non contrôlable) ➤ détection difficile.

Quatre niveaux de criticité ont été décidés pour cette analyse de risque :

- criticité **mineure** : note est inférieure ou égale à 8 ;
- criticité **modérée** : criticité comprise entre 9 et 16 ;
- criticité **élevée** : entre 17 et 32 ;
- criticité **inacceptable** : lorsque la note arrive à 33 ou plus, ou si le critère de gravité est coté à 8.

Si la criticité résultante est supérieure à 16, la procédure préconise des actions correctives et préventives à mettre en place pour diminuer le risque, et l'appel d'un pharmacien pour information et traitement du problème. Si $C \leq 16$, alors les risques sont acceptables et il n'y a pas d'obligation d'actions. [27]

4.5.2. AMDEC lignes 125 & 500 mL

Une analyse de risque de type AMDEC a été menée séparément sur chaque ligne. En effet les deux lignes ont beau avoir de nombreuses similitudes, elles gardent certaines spécificités qu'il était nécessaire de prendre en compte.

L'étape 1 a permis d'identifier huit éléments :

- le PSO (Produit Semi-Ouvragé) : la forme pharmaceutique arrivant de l'atelier fabrication pour être répartie en flacon ;
- le flacon ;
- le réducteur ;
- le bouchon ;
- l'étiquette ;
- l'étiquette code barre séquentielle ou vignette ;
- le sleeve ;
- le carton de groupage.

Chaque élément peut ensuite avoir **plusieurs fonctions** : un exemple avec le sleeve qui cumule à la fois la fonction « **notice** » pour informer le patient sur les mentions importantes (voir chapitre conditionnement secondaire) et la fonction « **impression des mentions variables** » (numéro de lot et date de péremption).

Au total, sur ces 8 éléments :

- Concernant le **PSO**, 1 seul mode de défaillance a été identifié. Il présente une même cause et un même effet sur les deux lignes : utilisation du mauvais PSO. D'autres problèmes sur le produit semi-ouvré sont possibles, mais cela relève alors de l'atelier fabrication; l'AMDEC ici se concentre uniquement sur les étapes de répartition et conditionnement.
- Sur les **flacons**, 7 modes de défaillances et autant d'effets sont identifiés. 27 causes peuvent mener à ces défaillances sur la ligne 125 mL contre 33 causes pour la ligne 500 mL. Ceci s'explique notamment par le fait que la remplisseuse de la ligne 500 mL est plus ancienne et certaines causes ne sont plus possibles sur la ligne 125 mL (plus récente) et par le système en aval de pliage des cartons qui peut entraîner des défauts sur les flacons pour la ligne 500 mL.
- Sur les **réducteurs**, il a été identifié 6 modes de défaillance entraînant 4 effets différents, avec 30 causes pour la ligne 125 mL et 20 pour la ligne 500 mL.
- Les **bouchons**, eux, peuvent avoir sur ces lignes 6 modes de défaillance menant à 3 effets différents. Une vingtaine de causes, certaines communes et d'autres spécifiques à chaque ligne ont été identifiées.
- Les **étiquettes**, spécifiques à la ligne 125 mL peuvent avoir de nombreux modes de défaillances différents : 12 modes menant à 4 effets dus à 40 causes potentielles ont été identifiés.
- Les étiquettes à **code barre séquentielle** ont 7 modes de défaillance, qui se traduisent en 2 effets et 17 causes alors que les vignettes de la ligne 500 mL ont 9 modes, 3 effets et 30 causes différentes. La différence entre les deux systèmes de production est ici évidente.
- Les **sleeves**, de par leurs différentes fonctions et le nombre d'opérations les concernant sont les éléments du procédé qui concentrent le plus de résultats. En effet, il faut prendre en compte les défauts de la bande de *sleeve* initiale, des impressions réalisées dessus, de sa découpe et transformation en manchon, de sa thermo-rétractation etc. Au total :
 - 36 modes de défaillance, 139 causes menant à 10 effets sont analysés pour la ligne 125 mL ;
 - 29 modes de défaillance, 115 causes et 10 effets pour la ligne 150 mL.
- Enfin les **cartons** de groupage comprennent :
 - 12 modes de défaillance, 5 effets et 49 causes pour la ligne 125 mL ;
 - 13 modes de défaillance, 7 effets et 43 causes pour la ligne 500 mL.

Ce résumé révèle de façon éclatante que les deux lignes ne diffèrent pas uniquement par le format de leur flacon. Certains éléments présentent de nombreuses causes potentielles dans un cas et peu dans l'autre ; le nombre d'effets n'est pas nécessairement le même.

Enfin, la **criticité** pour un même point ne sera pas nécessairement la même sur les deux lignes : la **fréquence** d'apparition du mode de défaillance n'est pas forcément la même, ni les systèmes de **détection** qui peuvent être présents sur une ligne, mais pas sur l'autre.

Ainsi le même mode de défaillance « carton incomplet » (nombre de flacons dans le carton insuffisant), sera côté avec une criticité de 24 sur la ligne 125 mL et seulement à 4 sur la ligne 500 mL, bien que la gravité soit la même. Ceci s'explique par deux phénomènes :

- la ligne 500 mL est caractérisée par un système de détection via des cellules de pression et une absence d'effet sur la ligne : la criticité est donc réduite ;
- la ligne 125 mL ne dispose pas de cellule de détection et a fait l'objet d'une ou plusieurs plaintes pour ce problème : la criticité est supérieure.

4.5.3. AMDEC des autres lignes

Le même exercice a été réalisé sur les autres lignes. Celles-ci étant toutes différentes les unes des autres, elles ne seront pas comparées comme au chapitre précédent. Le tableau ci-dessous (tableau 14) résume les résultats de ces analyses.

Tableau 14 - Récapitulatif AMDEC

Lignes	Eléments	Nombre de modes de défaillance	Nombre de causes	Nombre d'effets
140 mL	PSO	1	1	1
	Flacons	12	41	8
	Bouchons	5	20	2
	Canules	5	14	3
	Unidoses	4	12	3
	Notice	4	12	3
	Etuis	12	65	7
	Etiquettes code barre séquentielle	3	11	2
	Cartons de groupage	9	45	4

Lignes	Eléments	Nombre de modes de défaillance	Nombre de causes	Nombre d'effets
Polyvalente	PSO	1	1	1
	Flacons (verre et PEHD)	10	33	9
	Réducteurs	6	21	4
	Bouchons	7	25	3
	Etiquettes adhésives	13	50	2
	Notices	7	26	3
	Etuis	13	69	8
	Etiquettes code barre séquentielle	3	10	2
	Cartons de groupage	12	55	6
Tulles	PSO	3	3	1
	Gazes	11	30	10
	Films Polyéthylène	5	8	5
	Films Polypropylène	9	30	5
	Notices	6	19	4
	Pochettes	9	27	6
	Etiquettes code barre séquentielle ou vignette	6	12	2
	Cartons de groupage	10	27	4
Gels	PSO	1	1	1
	Tubes	17	82	16
	Notices	3	14	3
	Etuis	15	92	15
	Vignettes	2	20	2
	Cartons de groupage	8	41	8
Ampoules	PSO	1	1	1
	Ampoules	15	53	9
	Chevalets	5	24	3
	Casses pointes	4	15	3
	Notices	8	38	3
	Etuis	17	94	4
	Etiquettes	7	15	3
	Cartons de groupage	16	63	7

Au total, c'est environ **460 modes de défaillance, 1 800 causes et 240 effets** qui ont été analysés, toutes lignes confondues. Un exemple d'une analyse de risque est disponible en annexe avec le travail réalisé sur la ligne des gels (voir annexe 7). Ceci illustre la **charge de travail** que requiert la méthode AMDEC, et pourquoi il est important d'être rigoureux et de planifier plusieurs sessions de travail.

Au-delà du temps nécessaire pour la construction de l'analyse de risque, ces chiffres mettent en évidence le **potentiel** d'une telle analyse, laquelle peut mettre en évidence de très nombreuses causes de défaillances qui permettront une meilleure **connaissance** du procédé de répartition et de conditionnement de chaque ligne.

4.5.4. Choix des niveaux de contrôle et NQA

En se basant sur les critères de gravité pour chaque mode de défaillance mis en évidence ainsi que le coût des contrôles, les niveaux de contrôle (tels que décrit dans le §3.1.1) ont été déterminés par l'entreprise **entre les niveaux I et II** selon les lignes et les tailles de lot. Les contrôles sont effectués selon un plan simple : les essais concernant la méthodologie se feront sur un contrôle **normal**, et sur un contrôle **réduit en routine**, une fois la preuve de la **maîtrise du process** obtenue. La norme ISO-2859-1 autorise en routine un prélèvement basé sur des contrôles réduits. Il existe pour cela des **règles de substitution** permettant de passer d'un mode à l'autre.

On peut passer d'un contrôle renforcé à un contrôle normal, puis à un contrôle réduit mais on ne peut pas directement appliquer un contrôle réduit si on était en situation de contrôle renforcé. Certains événements (lots rejetés ou faits montrant un manque de maîtrise du procédé) peuvent également amener à devoir accentuer les contrôles et donc à passer d'un contrôle réduit vers un normal, puis potentiellement vers un renforcé (voir figure 21).

La mise en place de la méthodologie doit nécessairement **commencer** avec un contrôle **normal**. Une inspection réduite peut être mise en œuvre si plusieurs conditions sont réunies :

- la production est dans un **état stable** ;
- le choix provient d'une décision des autorités responsables (idéalement en commun accord Production/QA) ;
- le **score de substitution** est au moins égal à **30**.

Le calcul du score de substitution commence avec le premier lot produit dans le cadre de la méthodologie *In Process Control*. Le score initial est nul (0), sa valeur augmentera de la façon suivante (voir exemple détaillé en annexe 4 [10]) :

- pour les plans de prélèvements simples :
 - si le critère d'acceptation est de 0 ou 1 et si le lot est accepté : on ajoute 2 au score de substitution ;
 - si le critère d'acceptation est de 2 ou plus et si le lot est accepté : on ajoute 3 au score de substitution ;
- pour les plans doubles ou multiples : on ajoute 3 si le lot est accepté.

Dans tous les cas cités ci-dessus, si un lot n'est pas dans les limites d'acceptation, le score de substitution est réinitialisé à 0.

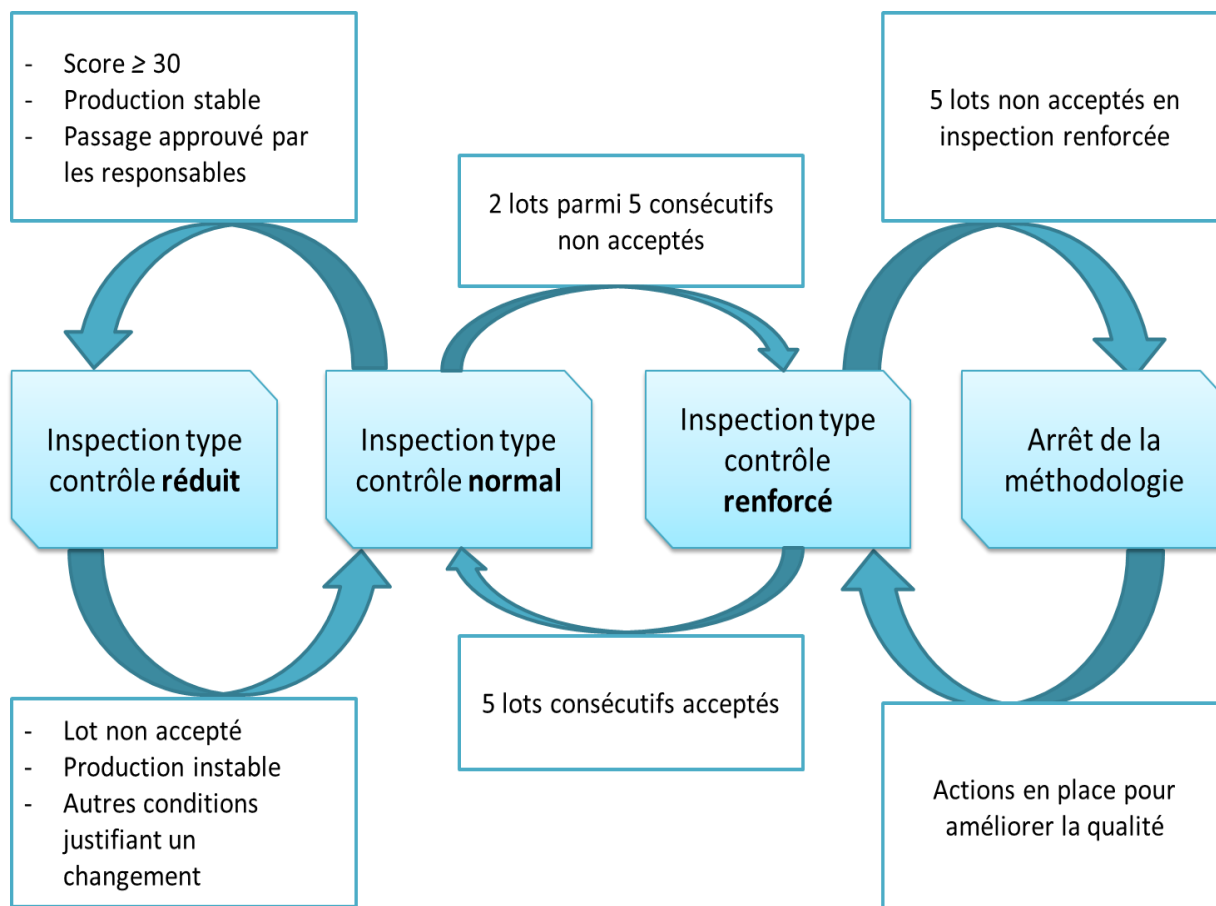


Figure 22 - Procédure de substitution d'un niveau de contrôles[10]

On voit dans la procédure de substitution d'un niveau de contrôles qu'il est possible d'arriver à devoir **arrêter la méthodologie** de contrôle si 5 lots consécutifs sont refusés en inspection renforcée. En effet, il n'est pas conseillé de continuer sans avoir sensiblement amélioré la qualité et de revenir à une **situation maîtrisée**. Une fois les **actions effectives**, la production pourra reprendre avec un niveau de contrôle renforcé.

Pour respecter les critères de la norme, les premiers essais sur chaque ligne ont donc été menés en respectant un niveau de **contrôle normal** sur au moins **10 lots acceptés consécutifs** afin d'atteindre un score de 30, puis le passage à un niveau de contrôle réduit a été acté par la direction et le service qualité.

Le choix des **NQA** a été réalisé de manière à les associer aux critères de gravité des analyses de risque, à savoir :

- un défaut avec une gravité cotée à **2** est considéré comme un défaut **mineur**, avec un NQA égale à **1,5%** ;
- un défaut coté à **4** est considéré comme **majeur**, avec un NQA de **0,1%** ;
- un défaut coté à **6** est considéré comme critique, avec un NQA de **0,04%** ;
- un défaut coté à **8** est inacceptable (donc NQA de **0%**).

4.6. Etape 3 – Le registre des défauts

Comme expliqué à l'étape 2, chaque défaut ou mode de défaillance possible pour les lignes sur lesquelles la méthodologie a été déployée ont été listés. A chacun d'eux, il a été attribué une note de criticité et un NQA (défini dans l'analyse de risque). L'objectif du registre des défauts est de proposer un outil visuel, au plus proche des opérateurs et **facilitant** leur **réactivité**. Il se veut une aide à la **prise de décision** lors de la détection d'un défaut.

Ce registre se veut également un outil qui diminue l'aspect subjectif lors de l'évaluation d'un défaut. Via des photos servant d'exemples concrets, il aide à déterminer objectivement s'il s'agit d'une non-conformité ou non.

Chaque mode de défaillance défini dans l'analyse de risque est repris dans cette « **défauthèque** ». Les opérateurs sont impliqués dans sa rédaction et dans la prise de photos. Les défauts sont classés par catégories afin d'être retrouvés facilement. Ils donnent des informations importantes telle que la criticité du défaut. Par exemple, une étiquette déchirée est-elle un défaut mineur car esthétique, ou critique car l'étiquette comportait des informations importantes ? Le registre des défauts permet au personnel de répondre facilement et rapidement à ce genre de questions. Il attribue également à chaque type de défaut un numéro ou code, qui permettra par la suite d'identifier quel défaut a eu lieu sur la chaîne une fois la méthodologie IPC mise en place.

Impliquer les opérateurs de ligne dans cette étape leur apprend à utiliser le registre par la suite, et permet de les sensibiliser lors de la détection d'un mode de défaillance.



Type	Description	Photo	Code
Volume de remplissage insuffisant	Voir photo		N°1 Critique
Pointe avec ballon ou canne	Voir photos		N°2 Mineur

Figure 23 - Exemple de registre des défauts (ampoules)

4.7. Etape 4 – Bâtir le plan de prélèvement

Le plan de prélèvement est une étape critique dans la mise en place d'une méthodologie de contrôle par échantillonnage. C'est avec ce plan que sera déterminé concrètement quand et comment réaliser les prélèvements pour chaque ligne. Les prochains chapitres traiteront des anciens plans de prélèvement à MEDA et du travail fait pour adapter de nouveaux plans à la fois à la norme ISO 2859-1 mais également aux spécificités de chaque ligne.

4.7.1. Analyse des méthodologies actuelles

Comme évoqué dans le chapitre 4.1.6, les contrôles sur les lignes sont organisés toutes les **30 minutes** en répartition et toutes les **heures** pour le Produit Fini. Ceci peut entraîner des problèmes (rejet ou tri de parts importantes d'un lot) car ces contrôles ne sont pas forcément représentatifs de la cadence ni de la taille des lots produits.

Cette méthode **empirique** ne permet pas d'assurer un nombre d'échantillons représentatifs d'un lot. Le nombre d'échantillons prélevés au total ne répond pas à des lois statistiques ou à des normes établies dans le but d'assurer la maîtrise de la production d'un lot. De plus, le nombre d'échantillons peut fortement varier pour deux lots de même taille en fonction de la cadence sur la ligne, ou à cadence égale, si des pauses ou problèmes techniques font qu'un des lots a mis quelques heures de plus que l'autre. On comprend que selon les aléas des lignes, on peut donc avoir un nombre disparate d'unités produites dans un même laps de temps, ce que ne prend pas en compte la méthodologie.

Suite à ce constat, une première proposition basée sur la norme **ISO 2859-1** avait déjà été établie par le laboratoire MEDA avant le travail de thèse, pour la ligne des pommades et crèmes. À partir d'un plan d'échantillonnage **simple** de **niveau II**, la stratégie proposée consistait à calculer la taille d'échantillonnage selon la taille du lot et le NQA.

Il était attendu avec cette proposition que pour chaque code d'échantillonnage, le nombre d'échantillons demandé par la norme corresponde au nombre attendu pour la taille de lot maximale de la population du palier et pour le NQA le plus restreint (voir explication avec les figures 23 et 24).

En effet, la norme ISO 2859-1 fonctionne par **paliers**. Par exemple en reprenant la table de la norme pour un échantillonnage **simple**, de **niveau II**, comme celui sur lequel se base la méthode initiale proposée : entre 35 001 et 150 000 unités, la norme applique le code de la lettre N, qui demande de réaliser les contrôles sur 500 échantillons.

On prélève donc autant pour une « petite » taille de lot à 40 000 unités que pour une « grande » dépassant 100 000 unités et ce pour chaque palier, ainsi que détaillé dans le tableau 15.

Tableau 15 - Evolution de la taille d'échantillonnage[10]

Taille du lot	Code	Taille d'échantillonnage
51 à 90	E	13
91 à 150	F	20
151 à 280	G	32
281 à 500	H	50
501 à 1200	J	80
1 201 à 3 200	K	125
3 201 à 10 000	L	200
10 001 à 35 000	M	315
35 001 à 150 000	N	500
150 001 à 500 000	P	800
500 001 et au-delà	Q	1250

La figure 24 illustre cette répartition afin de bien comprendre la notion de paliers.

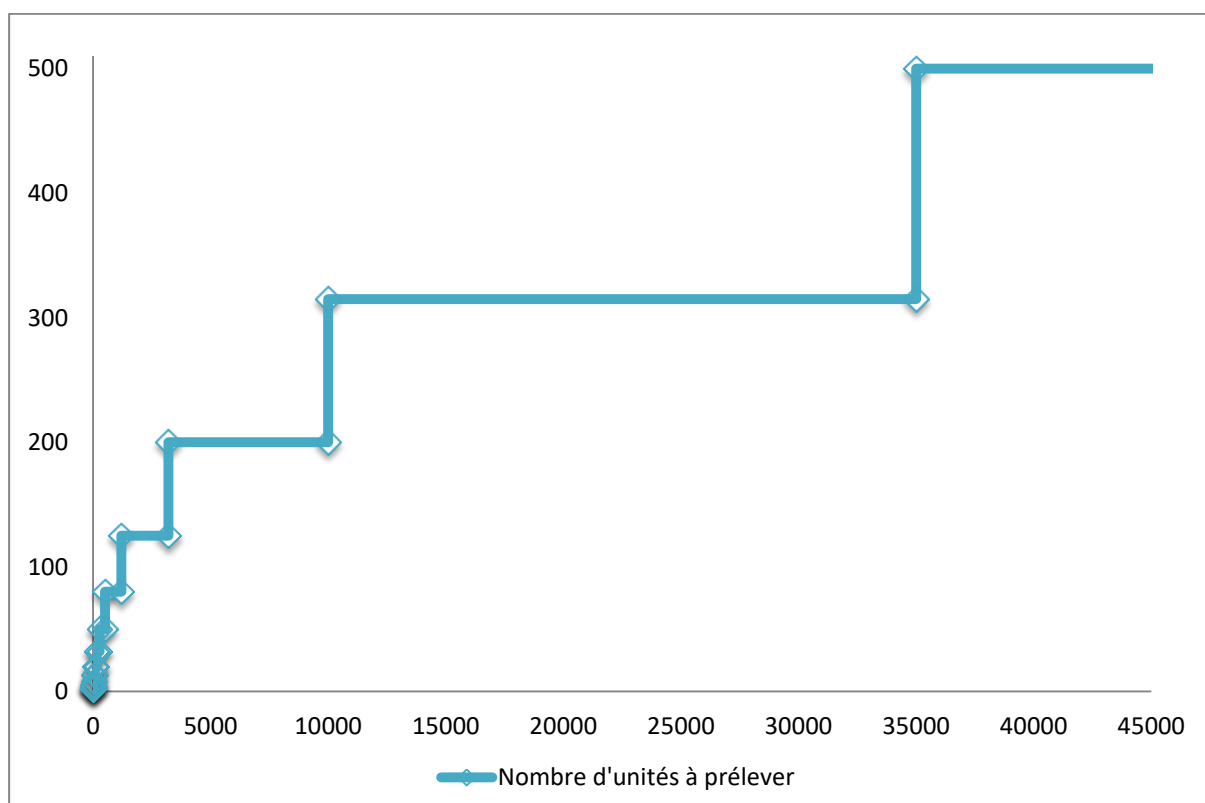


Figure 24 - Evolution par paliers de la taille d'échantillonnage selon la norme

Dans la méthode proposée, on détermine donc pour chaque palier le pourcentage maximum à contrôler, et on applique ce pourcentage à la taille du lot au sein de ce palier. Ceci permet une **évolution plus fine** du nombre d'échantillons à contrôler contrairement à ce qui est mis dans la figure 23.

Illustration explicative :

- Pour la lettre code H, qui correspond, pour un contrôle normal de niveau II, à des tailles de lot allant de 281 à 500 unités, la norme demande :
 - 315 échantillons pour un NQA de 0,04, soit au minimum :

$$\frac{315}{500} \times 100 = \mathbf{63\%}$$
 du lot ;
 - 125 échantillons pour un NQA de 0,1 soit au minimum :

$$\frac{125}{500} \times 100 = \mathbf{25\%}$$
 du lot ;
 - 50 échantillons pour un NQA de 1,5 soit au minimum :

$$\frac{125}{500} \times 100 = \mathbf{10\%}$$
 du lot.

Pour avoir une taille d'échantillonnage **évolutive**, on multiplie la taille de lot par le coefficient le plus contraignant (ici 63%). Sur un lot de 400 unités il faudrait donc contrôler 252 unités. Cependant, le travail de thèse a permis de relever plusieurs problèmes dans cette stratégie :

- la prise en compte des NQA en contrôle de routine demande une **proportion** de contrôle très **importante**. Ceci n'est **pas justifié** avant l'apparition d'un défaut critique, ou de défauts mineurs dont les proportions dépassent les limites fixées par la norme.
- chaque pallier ayant un pourcentage de contrôle différent, cette méthode donne un plan de prélèvement en « **dent-de-scie** », et on prélève parfois moins d'échantillons quand la taille de lot augmente, comme le montre la figure 25.

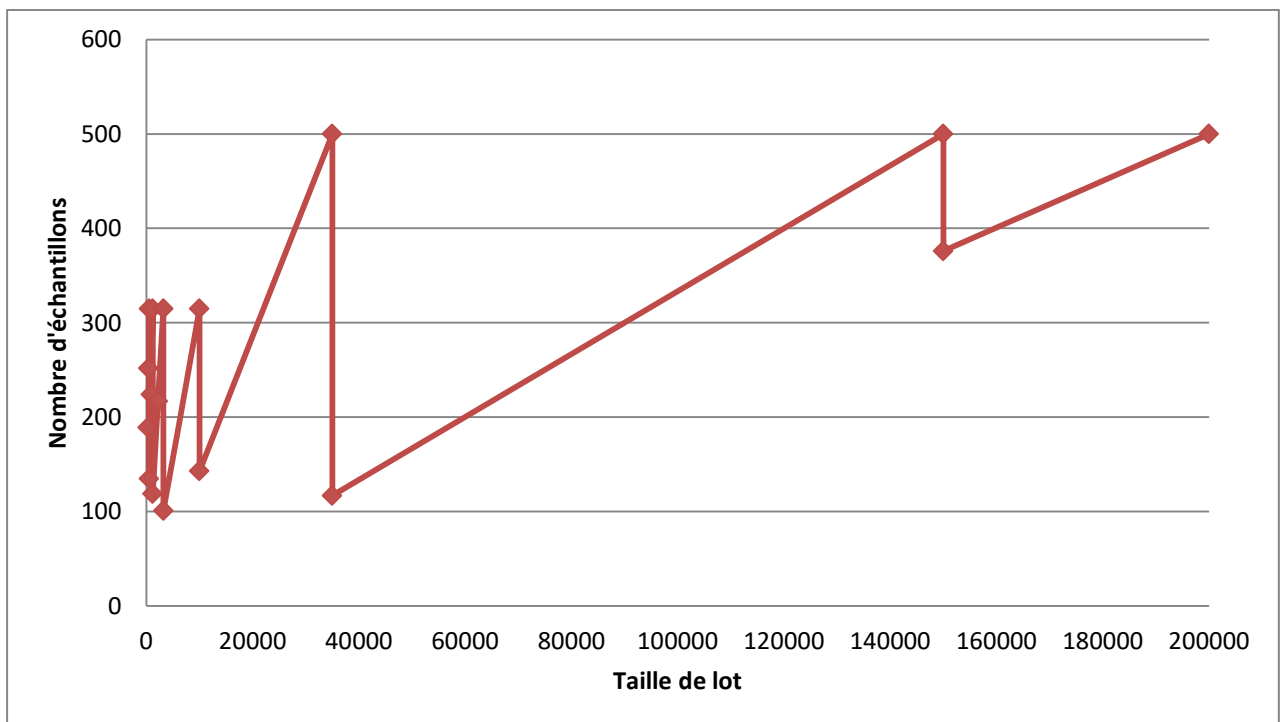


Figure 25 - Evolution de la taille des prélèvements en fonction de la taille de lot (ancienne méthodologie proposée)

La première partie du travail pour le déploiement des IPC sur les lignes a donc été de réfléchir à une nouvelle méthodologie plus cohérente, toujours basée sur la norme ISO-2859-1.

4.7.2. Plan de prélèvement : méthodologie proposée et mise en place

Afin de respecter la **norme**, et la volonté de l'entreprise d'avoir une **évolution progressive** de la taille d'échantillonnage, une nouvelle proposition a d'abord dû être élaborée :

- la nouvelle méthodologie prend en compte la taille d'échantillonnage proposée par la norme pour chaque lettre, sans prendre en compte les évolutions spécifiques aux NQA. Ces NQA sont utilisés uniquement lors de la détection d'un défaut ;
- la taille d'échantillonnage maximum d'un pallier devient le minimum du pallier suivant ;
- pour adapter la taille d'échantillonnage selon la taille du lot, l'équation de la droite est calculée entre le minimum et le maximum du nombre d'échantillons à prélever (cf. exemple suivant).

Exemple : en prenant le pallier de la lettre N.

- La norme demande de prélever **500** échantillons ; ceci devient le maximum du pallier (soit : le nombre à contrôler pour une taille de lot de **150 000** unités).
- La norme demande de prélever **315** échantillons pour le pallier précédent (code M) ; ceci devient le minimum du pallier N (le nombre à contrôler pour une taille de lot de **35 001** unités).
- On trace la droite de la taille d'échantillonnage en fonction de la taille de lot et on obtient l'équation de la droite : $Y = \text{taille de l'échantillonnage} = ax + b$
Où : $a = \frac{Yb - Ya}{Xb - Xa} = \frac{500 - 315}{150000 - 35000} = 0,00160871 \approx \mathbf{0,0016}$
 $b = Ya - (a \times Xa) = 315 - (0,00160871 \times 35001) = 258,69355 \approx \mathbf{258,7}$
- Pour une taille de lot de ce pallier (40 000 par exemple), on obtient :
 $40000 \times 0,00160871 + 258,69355 = 323,04195 \approx 324 \text{ échantillons}$

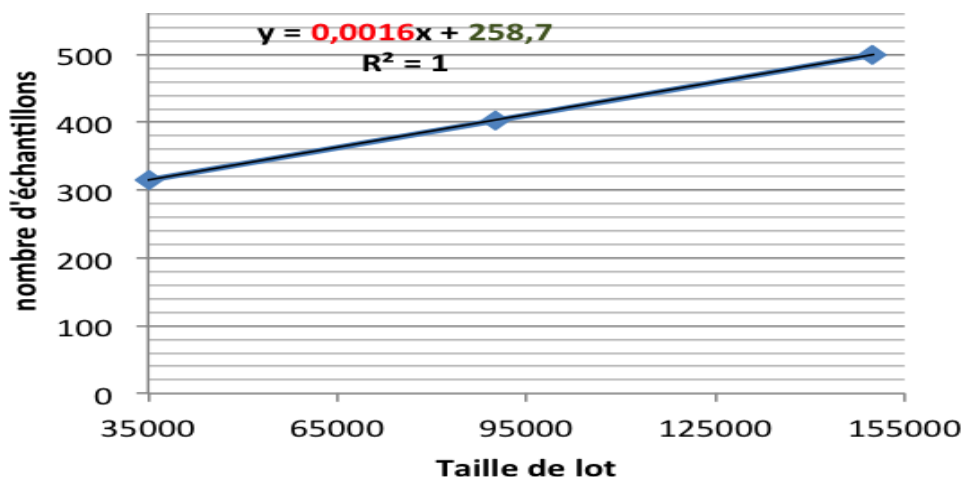


Figure 26 - Calcul de la droite d'équation pour la lettre code N

Avec cette méthodologie, on obtient un plan de prélèvement plus **cohérent**, avec une **évolution** constante et toujours **ascendante** quand la taille d'un lot produit augmente comme le montre la figure 27.

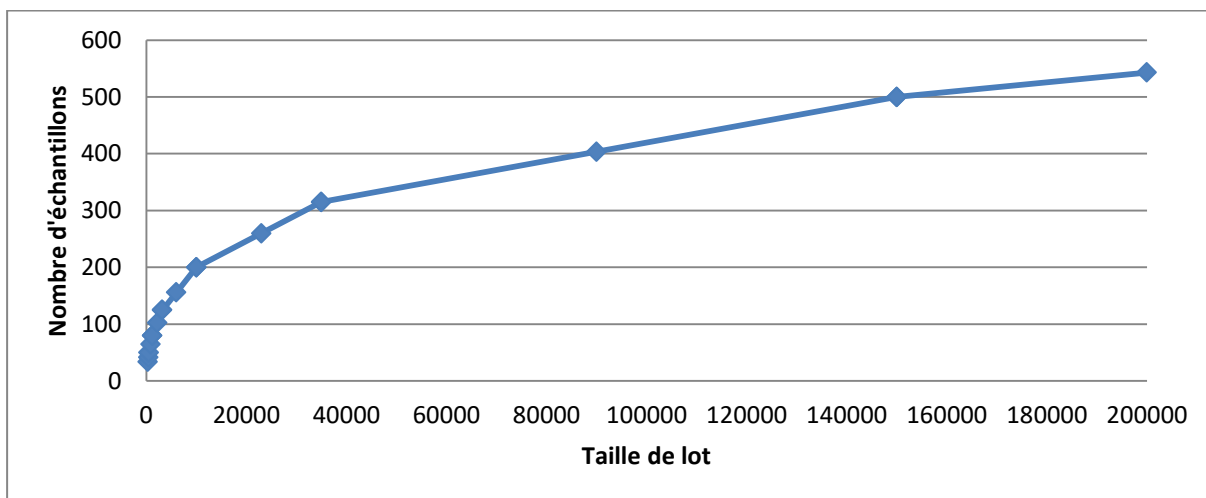


Figure 27 - Evolution de la taille des prélèvements en fonction de la taille de lot (nouvelle méthodologie proposée)

En comparant les 2 méthodologies, on remarque également que la solution proposée donne un nombre de contrôles plus **réalisable** pour les **lots de plus petites tailles**, et permet d'avoir toujours autant ou plus de contrôles pour les lots à partir de 35 000 unités (cf. figure 28).

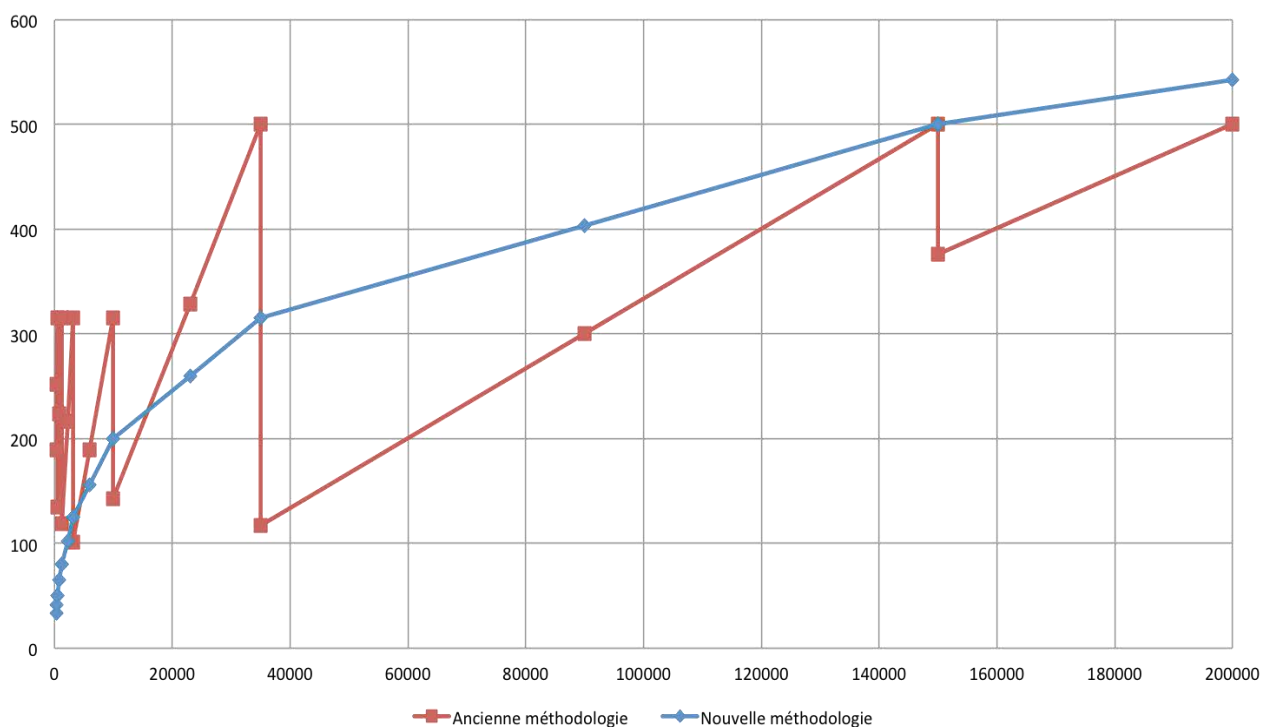


Figure 28 - Comparaison des plans de prélèvement selon les 2 méthodologies

Cette nouvelle méthodologie constitue l'**architecture** du plan de prélèvement des échantillons basé sur la norme ISO 2859-1, mais le plan de prélèvement qui suivra cette méthodologie doit encore être **adapté** à chaque ligne.

La norme impose un nombre d'échantillons à prélever sur la totalité du lot produit, mais elle ne précise pas quand faire ces prélèvements, ni combien d'échantillons prélever en une fois. Ces détails dépendent du terrain où ils sont appliqués. Chaque plan de prélèvement a donc été adapté pour chaque ligne de production.

4.7.3. Plan de prélèvement - Ligne 125 mL

La ligne 125 mL comporte deux locaux : un local de répartition et un local de packaging. La première étape consiste à déterminer quel est le **pas de fonctionnement critique** de la ligne. Le pas de fonctionnement critique correspond au point de la ligne où la machine va opérer **sur le plus d'unités à la fois**. Par exemple pour cette ligne : une remplisseuse assure la répartition de vingt flacons à la fois à l'aide de vingt becs verseurs, puis ces vingt flacons sont fermés en vissant des bouchons via une machine assurant le vissage de six flacons à la fois via six têtes de vissage. On comprend que dans cet exemple, le pas de fonctionnement critique est égal à vingt. Cette donnée est importante, car elle indique le nombre minimum d'échantillons successifs à prélever pour effectuer un contrôle.

Dans notre exemple, on comprend que si la machine utilise vingt becs pour assurer la répartition de la solution pharmaceutique dans vingt flacons, on risquerait de ne pas détecter un dysfonctionnement si un seul de ces becs présente une anomalie et que l'on ne contrôle que cinq échantillons successifs. La probabilité de détecter ce dysfonctionnement dès le premier IPC avec un échantillon de cinq flacons serait de 1 chance sur 4.

Le second point le plus important est le **décal entre deux *In Process Control***. Un temps trop long entre deux contrôles peut entraîner un nombre important d'unités potentiellement impactées depuis le dernier contrôle conforme. Les conséquences peuvent donc être lourdes. À l'inverse, bien qu'un contrôle très fréquent soit idéal, il faut que la solution proposée reste viable et adaptée à la charge de travail de l'équipe de production.

La particularité de la ligne 125 mL est à la fois sa cadence élevée et la diversité de ses tailles de lot (entre 36 000 et 192 000 unités). Compte tenu de ces deux spécificités, la solution proposée pour la situation de routine (contrôle **simple**, de **niveau II**, **réduit**) a été :

- pour les petites tailles de lot, d'effectuer un contrôle de 20 unités en répartition et en conditionnement ;
- pour les grandes tailles de lot, d'effectuer un contrôle de 10 unités en répartition et en conditionnement

On peut se permettre de ne pas choisir un minimum de 20 flacons car le seul défaut critique possible lié à un problème sur un des 20 becs serait visible via un autre système de contrôle (système de type In-Line avec mesure du poids de chaque flacon). Le pas de fonctionnement critique de 20 flacons étant déjà surveillé automatiquement, on prend en compte le second, lequel nécessite une vérification par un opérateur. Le pas de fonctionnement critique suivant est de 6, il a néanmoins été décidé de dépasser ce nombre et de le porter à 10 pour des raisons pratiques et pour rester à des fréquences de prélèvements adaptées.

Ce système permet à la fois de respecter les requis de la **norme ISO-2859-1**, d'être **évolutif** en fonction de la taille de lot, et d'avoir des contrôles suffisamment **fréquents** sur la ligne sans être **excessif**, comme le montre la figure 29.

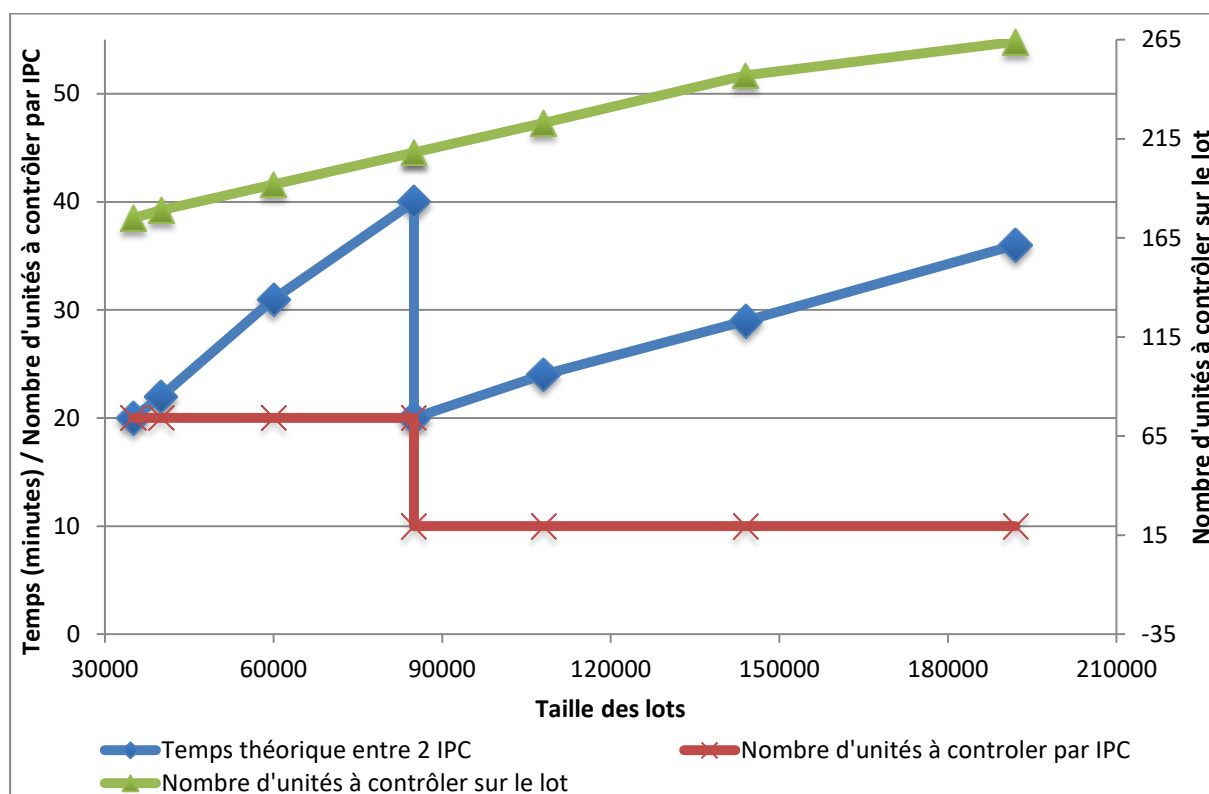


Figure 29 - Plan de prélèvement : ligne 125 mL (contrôle réduit)

4.7.4. Plan de prélèvement des autres lignes

La même méthodologie a été appliquée sur les autres lignes afin de respecter le pas de fonctionnement critique tout en ayant un **intervalle** de contrôle **efficace**. Le temps cité pour chaque ligne est un temps théorique, dans le cas où aucun événement ne vient provoquer un arrêt ou modifier la cadence d'une ligne. Les chiffres donnés sont pris dans le cadre d'une situation de routine **maitrisée**, soit avec des contrôles **réduits**.

- Sur la ligne 500 mL, le pas de fonctionnement critique correspond au nombre de flacons répartis en même temps (12 flacons). En effet, contrairement à la ligne 125 mL, il n'y a pas de système de détection à 100% permettant d'assurer le bon volume de remplissage pour chaque flacon. Le plan de prélèvement implique pour les plus petites tailles de lot un contrôle de 12 flacons tous les quart d'heure. Plus la taille de lot augmente, plus la durée entre deux contrôles est espacée pour atteindre au maximum 50 minutes.
- Sur la ligne 140 mL, le nombre minimum de flacons à contrôler pour un IPC est de 20 pour toutes les tailles de lot. Ceci implique des contrôles au minimum toutes les 40 minutes et au maximum toutes les 54 minutes.
- La ligne polyvalente est assez similaire à la ligne 125 mL dans la stratégie mise en place : 20 flacons pour les petites tailles de lot puis une évolution vers des contrôles de 10 flacons à la fois pour multiplier le nombre de contrôle et éviter un intervalle trop long entre 2 IPC. Avec ce plan de prélèvement, on réalise au minimum un contrôle toutes les 16 minutes jusqu'à maximum 48 minutes.

- La ligne des gels a le plus petit pas de fonctionnement critique possible : 1. Chaque tube est réparti et mis en étuis un à la fois. Seule l'intervalle entre les contrôles a donc influencé le choix du nombre d'unités à contrôler par IPC. Cette flexibilité a permis d'adapter le nombre d'unités à contrôler (et donc le nombre de contrôles total) pour chaque taille de lot et chaque cadence. Après concertation avec l'équipe de production, la solution retenue a été de contrôler fréquemment un faible nombre d'articles (entre 5 et 10), ce qui permet de réaliser les contrôles avec un intervalle compris entre 24 et 26 minutes.
- Le plan de prélèvement de la ligne des tuelles, avec un IPC basé sur un contrôle de 10 tuelles, propose selon les tailles de lots un intervalle entre 2 IPC allant de 26 minutes à 80 minutes.
- Pour la répartition des ampoules, le pas de fonctionnement critique est parfois très important, car il dépend du nombre d'ampoules dans 1 étui (soit parfois 40 ampoules). Les tailles des lots étant élevées, de même que la taille d'échantillonnage, les temps entre 2 contrôles sont ici plus élevés que pour les autres lignes avec pour la plus grande taille de lots un contrôle de 40 ampoules toutes les 125 minutes.

4.8. Etape 5 - Bâtir un fichier informatique d'enregistrement des contrôles

Le passage aux dossiers de lots **électroniques** présente plusieurs avantages : il permet d'abord d'éliminer le papier des ateliers, qui est source de particules, de micro-organismes, peut être déchiré, altéré ou perdu.

Un fichier informatique est également plus **interactif**, il permet de guider les opérateurs dans l'exécution de leur tâche. Il **évite** également les **erreurs** ou déviations (par exemple, l'oubli d'un visa qui peut être signalé par un message d'erreur). Au final, il accélère la constitution et la revue du dossier de lot.

C'est dans cette optique qu'a été décidée la création d'un fichier Excel des contrôles en cours. Pour développer cet outil, il a fallu développer une **programmation VBA** (Visual Basic for Applications). VBA est un langage informatique utilisé par Microsoft Office ou dans des applications telles que MicroStation ou ArcGIS. Il est utilisé ici pour la **rédaction de macros**.

Avant de préciser le fonctionnement de ce fichier, il est important de rappeler l'importance des **données** qu'il peut contenir et l'exigence imposées par l'industrie pharmaceutique en vue d'assurer l'intégrité de ces données.

4.8.1. Data Integrity

La maîtrise des **données GMP** est indispensable pour assurer que les données obtenues dans les activités liées à la production soient **complètes, cohérentes** et **précises**. Elle permet de garantir la prise de décision par les laboratoires pharmaceutiques et les autorités compétentes par rapport à un lot et le respect des bonnes pratiques de fabrication.

On entend par "données GMP" tout document requis pour **démontrer la conformité** des activités GMP, des contrôles qualité, des standards du laboratoire et de toute exigence réglementaire applicable. Il peut s'agir **d'instructions** relatives aux procédures, de dossiers de lots, de rapports d'analyse, de Log-book, de check-lists ou encore de **données brutes**. Les données brutes correspondent aux données **originales**, enregistrées soit en format papier, soit en format électronique, et définies comme le résultat d'une observation traitée sans aucune manipulation. Elles sont nécessaires à la reconstitution d'une activité (exemples : ticket de pesée, graphique de température).

Les outils informatiques validés constituent également un type de documentation GMP. Les fichiers informatiques mis en place dans le cadre de la méthodologie IPC doivent donc répondre aux critères de *Data Integrity*. [28]

Le respect de l'intégrité des données implique que celles-ci respectent au moins cinq critères, selon la méthode "ALCOA" (pour *Attribuable, Lisible, Contemporaneous, Original, Accurate*) [29] :

- **Attribuable (Assignable)** : l'origine d'une donnée doit toujours pouvoir être identifiée. Le contrôleur doit pouvoir déterminer qui a réalisé ou recueilli la donnée, quand celle-ci a été effectuée et enregistrée ainsi que la source de la donnée elle-même : le numéro de l'équipement utilisé doit être enregistré.
- **Lisible (Lisible)** : la donnée doit être lisible et rester visible à long terme, à l'aide d'un matériel adapté pour ce faire. Par exemple, l'impression thermique s'altère avec le temps, il est alors recommandé d'envisager une autre méthode d'impression, ou de photocopier par la suite la donnée brute et de joindre la photocopie à celle-ci. Il faut également éviter les abréviations ou acronymes qui ne sont pas courants pour le type d'activité réalisée, et pour les données manuscrites ; celles-ci doivent être suffisamment bien écrites pour éviter toute confusion (un 6 ne doit pas ressembler à un 0 ou un 8 par exemple).
- **Contemporaneous (Concomitante)** : la donnée doit être renseignée en temps réel, au plus proche de l'activité (sans toutefois compromettre ni la qualité des données ou du produit, ni provoquer de risque pour le personnel). Les documents doivent donc porter une date et, en cas d'erreur et de correction ultérieure, la date de modification/correction doit également être enregistrée.
- **Original (Originale)** : les données disponibles proviennent du premier enregistrement de la donnée ; c'est la source la plus fiable. En cas de copie, celle-ci doit être certifiée par la personne l'ayant réalisée pour conserver l'exactitude des données.
- **Accurate (Exacte)** : les données doivent être fiables et conformes à la réalité. Elles ne peuvent pas comporter d'erreur.

L'intégrité des données ou *Data Integrity* est un principe de base des réglementations GMP, et également un sujet d'actualité **depuis 2015** dans toutes les entreprises pharmaceutiques. Les inspections des deux dernières années par les différentes autorités ont mise en **évidence** de graves **dysfonctionnements** relatifs à ces principes : données supprimées ou non prises en compte, tests relancés jusqu'à avoir une valeur conforme sans conservation des premiers tests non-conformes, et autres infractions aux règles ALCOA, jusqu'à des cas, plus rares, de falsification volontaire de ces données. Plusieurs laboratoires ont ainsi reçu des *warning letters* de la **FDA** (*Food & Drugs Administration*) américaine ou de la part d'autorités Européennes comme l'EMA (*European Medicines Agency*) ou l'ANSM (l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament), pour non-respect des règles relatives à l'intégrité des données.

Dans ce contexte, il était important que le fichier Excel des IPC mis en place sur chaque ligne de MEDA assure le respect des 5 critères ALCOA.

4.8.2. Cahier des charges du fichier

Les formules Excel et les macros qui ont été développées dans le cadre de la thèse ont permis de répondre au **cahier des charges** suivant :

- **Génération automatique** du fichier de contrôle IPC du lot en cours : un nouveau fichier est créé automatiquement à partir du **fichier source** dès que le code produit et le numéro de lot sont sélectionnés. Ceci assure qu'aucune modification involontaire ne puisse être faite sur le fichier Excel original validé.
- **Sauvegarde automatique** : les nouveaux fichiers créés s'enregistrent dans un dossier spécifique aux lots en cours sur le réseau intranet et s'enregistrent après chaque nouveau contrôle renseigné. Ainsi, même une coupure, un bug ou une erreur d'un opérateur n'entraînent pas de perte de données.
- **Mise à jour** : le nombre d'unités à contrôler et la fréquence des contrôles **évoluent** automatiquement si la taille de lot est modifiée. Ainsi, si un lot doit être arrêté plus tôt que prévu, la taille de lot définitive est renseignée dans le fichier qui adapte le nombre d'unité à contrôler pour cette nouvelle taille de lot. Si le nombre d'unités n'a pas été atteint via les précédents IPC, des contrôles supplémentaires sur les unités produites sont réalisés.
- **Horodatage** : la date et l'heure du contrôle sont ajoutées automatiquement lorsqu'un opérateur effectue un IPC. Il n'est donc pas possible de se tromper ou de volontairement altérer cette donnée.
- **Protection du visa** : le visa de l'opérateur est enregistré via un système de mot de passe dont lui seul a connaissance et qu'il peut modifier quand il le souhaite. Une personne ne peut donc pas renseigner le visa d'un autre opérateur et chaque opérateur est assuré que les tests renseignés à son nom sont bien ceux qu'il a lui-même réalisés. Un point d'attention doit être porté ici pour que chaque opérateur modifie son mot de passe initial, celui-ci correspondant aux initiales de chaque opérateur il est très facile de deviner le mot de passe si les opérateurs ne modifient pas celui-ci après l'implémentation du fichier Excel.

- **Détrompeur** : le visa ne peut être enregistré sur le fichier s'il manque des informations sur le contrôle en cours. Cela permet d'éviter des erreurs d'oublis lorsque les opérateurs enregistrent leurs tests.
- **Protection** : une fois le contrôle enregistré, il n'est plus possible de le modifier. La ligne du test est automatiquement figée et seule une case de commentaire peut encore être complétée si besoin.
- **Aide au calcul** : le plan de prélèvement demandant de réaliser des tests par exemple : « toutes les 1027 Unités », il serait difficile pour l'équipe de faire les calculs d'un test à l'autre et d'assurer un bon suivi (prélèvement à partir l'unité n°1027, puis 2054, puis 3081 etc). Un système calcule automatiquement à quel moment doit être effectué le prochain contrôle. Pour les lignes de packaging, il précise le numéro du carton à partir duquel le contrôle doit être réalisé ce qui facilite le suivi de l'avancement des IPC.
- **Impression** : un système de mise en page adapte les impressions du tableau d'enregistrement et des cartes de contrôles en fonction du nombre de contrôles réalisés. Ces données sont imprimées automatiquement et jointes au dossier de lot. Ainsi, les données sont conservées informatiquement mais une version papier suit également le dossier de lot.
- **Carte de contrôle** : un système de cartes de contrôle alerte l'opérateur si le lot est hors tolérances. Quatre cartes sont construites par lot : une pour chaque type de défaut (mineur, majeur, critique et inacceptable). Il s'agit de cartes de contrôle par attribut pour la plupart (voir exemple sur la figure 30), à l'exception par exemple des mesures de volume manuelles sur certaines lignes de remplissage.

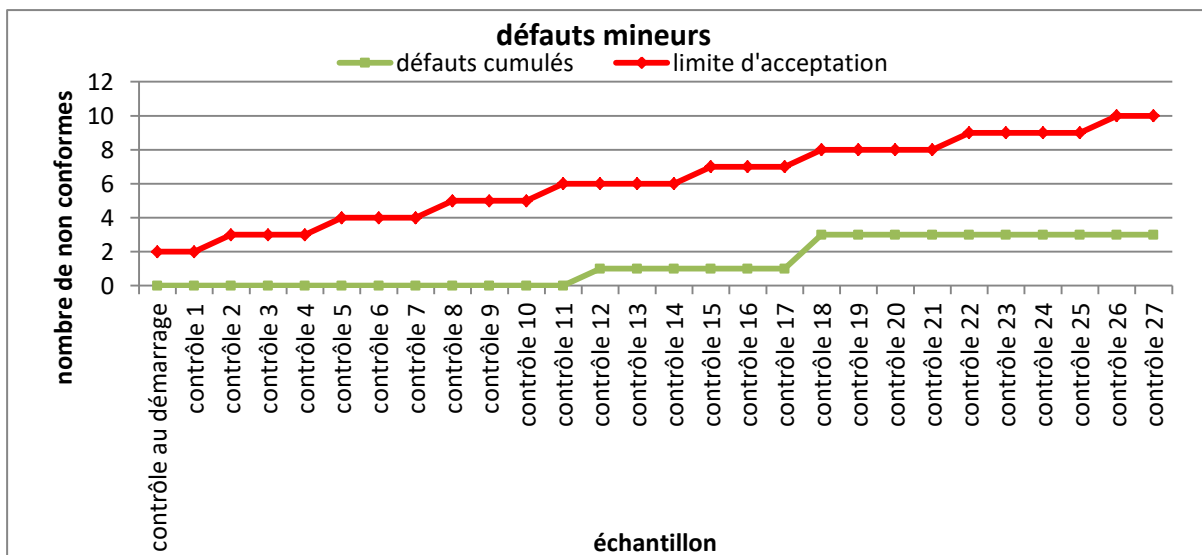


Figure 30 - Carte de contrôle pour défauts mineurs

4.8.3. Qualification et validation du fichier Excel

Le fichier utilisé pour les IPC doit être validé préalablement à son utilisation. Qu'est-ce qu'une validation ?

La validation consiste en l'« *Etablissement de la preuve que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout procédé, procédure, matériel, matière première ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés et les spécifications fixées.* » [30]

La validation du fichier a été menée en **coopération** avec le service Qualification-Validation de MEDA afin de procéder à la **qualification** et **validation informatique** de l'outil.

Première étape : la **Qualification d'Installation (QI)**. L'objectif ici est de valider le système informatique dans son environnement en vérifiant ses caractéristiques par rapports aux spécifications du cahier des charges. La QI permet de documenter que le système est installé ou modifié conformément aux attendus dans l'environnement choisi (ici : sur les lignes de répartition et packaging de différentes formes pharmaceutiques). La QI ne peut être effectuée qu'après approbation du protocole de validation et la finalisation du fichier Excel. Cette phase a permis la vérification des aspects suivants :

- la prestation correspond à ce qui était prévu ;
- l'environnement est adapté pour le fonctionnement et l'utilisation du système ;
- la documentation est en français.

Il est important que la qualification/validation soit faite directement **sur l'environnement de production**.

Cet impératif a été confirmé dans la première phase de test : le fichier bâti fonctionnait très bien depuis l'ordinateur du bureau où il avait été créé, mais certains programmes des ordinateurs de production entraient en conflit avec des macros de ce nouveau fichier. De même, certaines restrictions d'accès empêchaient la sauvegarde du fichier en sorte qu'un risque de perte de données est apparu. Ce n'est donc qu'en testant directement **sur le terrain** que l'on peut détecter chaque dysfonctionnement et y remédier avant que le système ne soit mis en place.

Deuxième étape : la **Qualification Opérationnelle (QO)**. L'objectif de cette phase est de valider le fonctionnement global de l'installation dans les limites définies par les spécifications techniques. Le système doit fonctionner sur toute la gamme d'exploitation – soit, ici, pour toutes les tailles de lots (des plus petites aux plus grandes), tous les codes articles, etc. Les essais sont réalisés sur base de la connaissance du procédé et du système, en se plaçant dans les conditions les plus défavorables (« *worst case scenario*»). Si le système fonctionne dans les conditions les plus difficiles, alors il fonctionnera dans les conditions de routine plus aisées.

Les points listés dans le cahier des charges ont tous été étudiés lors de l'implémentation du fichier Excel sur chaque ligne. Les tests ont d'abord porté sur la sauvegarde automatique du fichier, pour s'assurer qu'un nouveau fichier est créé via le bon chemin de sauvegarde lors de la production d'un nouveau lot. Pour vérifier que les données s'enregistrent à chaque nouvelle entrée, le fichier était fermé à des étapes aléatoires puis rouvert.

Les formules de calcul délimitant les critères d'acceptabilité et de refus ont ensuite été testées via des mises en situations (détection théorique de défauts des 4 niveaux, avec des valeurs inférieures et supérieures aux limites calculées).

La macro d'impression était également vérifiée afin de confirmer que les données imprimées reflétaient bien la réalité des tests effectués. Ces impressions étant jointes au dossier de lot, il faut assurer qu'il ne manque aucun test ou ligne du fichier et que les cartes de contrôles correspondent bien aux limites calculées et au nombre de non-conformités détectées.

Troisième étape : la **Qualification de Performance** (QP) vérifie que le système, tel qu'il est installé, fonctionne de manière efficace et qu'il est reproductible sur base de la méthode d'utilisation. Cette étape a été réalisée en même temps que la QO.

Avant le lancement des tests, des simulations ont été lancées pour chaque ligne à partir d'un fichier expérimental. Pour le fichier Excel des IPC, la nature des tests portait principalement sur :

- la **fonctionnalité**, pour vérifier que les équations donnent les résultats attendus, que les formules calculent les bonnes limites et s'actualisent en cas de changement ;
- la **robustesse** : pour vérifier la stabilité et la fiabilité dans le temps et sur des ordinateurs différents ;
- la **vulnérabilité** : pour vérifier la sécurité du fichier informatique.[31]

En conclusion, chaque ligne dispose de son propre fichier Excel de contrôle IPC. Semblable sur la forme et dans son programme (macros), chaque fichier reprend les spécificités des ateliers de production.

Un exemple en image du fichier créé et des impressions après production est disponible en annexe 8.

4.9. Etape 6 - Mise à jour documentaire

Les Bonnes Pratiques de Fabrication requièrent que :

- « *Les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites et les bonnes pratiques de fabrication adoptées ;*
- *Les instructions et les procédures sont rédigées dans un style approprié et utilisent un vocabulaire clair et sans ambiguïté, particulièrement adapté aux installations ;*
- *Les procédures sont mises en œuvre correctement et les opérateurs sont formés dans ce sens ; » [4]*

Les procédures doivent d'abord préciser quel est leur **but** ou **objectif**. Ici, il s'agit donc de décrire les modalités de réalisation et d'enregistrement des contrôles en cours de répartition ou le conditionnement de la forme pharmaceutique analysée. La liste des différents contrôles de chaque ligne est décrite dans cet objet (exemple : qualité du vissage, qualité des impressions, etc.).

Il faut également y renseigner le **domaine d'application** de la procédure : s'agit-il des contrôles en cours de production ou des contrôles effectués au service QC ? S'agit-il de la ligne 125 mL ou de la ligne des ampoules ?

La procédure doit ensuite spécifier les **rôles et responsabilités** de chacun pour les différentes activités qu'elle traite. La suite dépend du sujet mais peut comporter des photos ou des logigramme pour aider à la compréhension des règles qu'elle fixe.

4.9.1. Changement des procédures de MEDA

La nouvelle méthodologie de contrôle changeant profondément la manière de réaliser les IPC, la documentation relative à ces contrôles devait donc être mise à jour pour s'adapter et correspondre aux nouveaux requis.

La modification ou la mise en place de procédures spécifiques a dû être réalisée pour chaque ligne : une procédure pour les contrôles en répartition et une procédure pour les contrôles en conditionnement ont été mises en place.

Dans le cadre des IPC, ce sont les opérateurs et les pilotes de chaque ligne qui sont responsables de la réalisation des contrôles, de leur enregistrement et du cycle de vie des enregistrements. De nouvelles procédures ont été établies en relation avec le Responsable Assurance Qualité, le Responsable Amélioration Continue et le Directeur de Production.

Les instructions ont été développées sous forme de **logigrammes** afin d'être comprises facilement et de pouvoir rechercher rapidement l'information (voir figure 31).

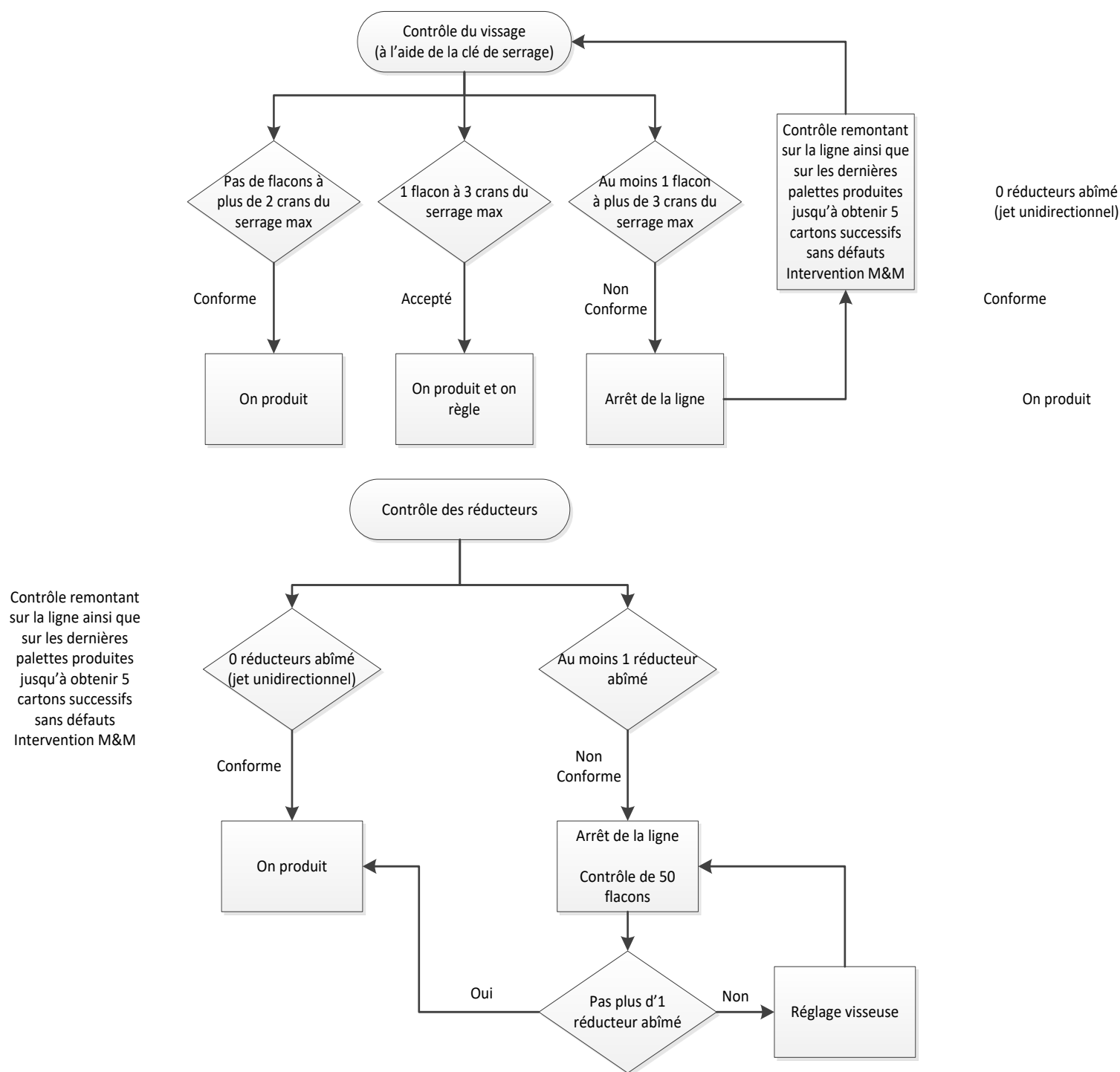


Figure 31 - Exemple de logigrammes utilisés

Les dossiers de lot ont également dû être revus dans le cadre du passage à la nouvelle méthodologie de contrôle IPC.

4.9.2. Conduite à tenir en cas de découverte d'une unité non conforme

Un logigramme commun pour toutes les lignes, et validé par le service qualité du site est repris dans les procédures de répartition et de conditionnement de chaque ligne sur lesquelles la méthode a été déployée, tel que repris dans la figure 32.

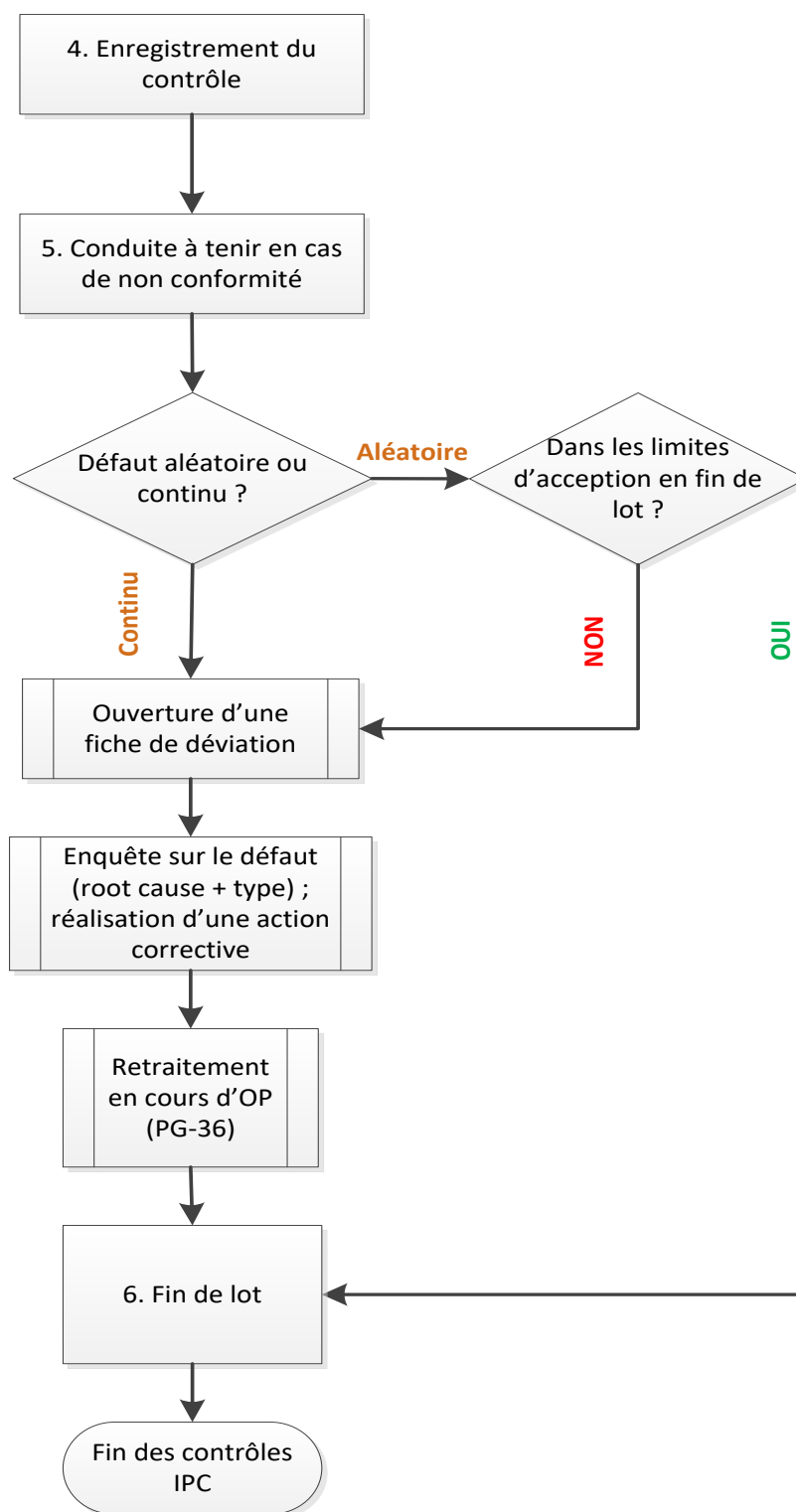


Figure 32 - Logigramme de la conduite à tenir en cas de détection d'un échantillon non conforme

4.9.3. Seuils de tolérance

Les seuils de tolérances ont été calculés statistiquement selon les limites acceptables des défauts. Ils sont liés à la taille de l'échantillonnage. Ils correspondent au **critère d'acceptation** et de **rejet** que l'on retrouve dans la **norme ISO 2958-1**. Néanmoins, la méthodologie employée proposant une évolution progressive et non par paliers, il a été nécessaire de reprendre les formules de calcul utilisées par la norme. Ces formules ont ensuite été directement appliquées aux tailles de lot et aux tailles d'échantillonnage correspondantes.

Les limites acceptables des défauts ont été calculées en reprenant les calculs du coefficient directeur et de l'ordonnée à l'origine détaillés dans le paragraphe 4.7.2.

La norme met à disposition des tables pour obtenir pour chaque code échantillonnage et chaque NQA le pourcentage maximal de non-conformité accepté (p).

Calcul de p : on regarde dans la table 2.B à quelle lettre se reporter en fonction du NQA et de la taille de lot. En fonction de la lettre, on se reporte à la table de la lettre (exemple pour la lettre N : table 10-P-1 de la norme ISO 2859-1)

Dans le tableau, pour une probabilité d'acceptation de 99,0% on se reporte à la colonne du NQA désiré pour trouver la valeur de p .

Prenons cette fois-ci l'exemple d'un lot de **niveau II**, avec un contrôle **simple, normal** de 500 000 unités. Cette taille d'échantillon pour un contrôle de niveau II correspond au code échantillonnage P. Rappelons que le choix du laboratoire s'est porté sur 4 NQA en fonction des 4 types de défauts : mineurs (1,5%), majeurs (0,1 %), critique (0,04%) et inacceptable (0%).

On trouve alors :

- p (NQA 1,5) = 1,58000%
- p (NQA 0,1) = 0,05460 %
- p (NQA 0,04) = 0,01190 %
- p (NQA 0) = 0%

La manière de retrouver ces valeurs grâce aux tables de la norme est détaillée dans l'annexe 6. À partir de ces valeurs on peut établir les limites d'alerte et les limites d'action pour chaque type de défaut. Par exemple, pour les défauts mineurs :

$$\text{Limite d'alerte} = (1,58 + 2 \times \sqrt{\frac{1,58 \times (1 - 1,58)}{N}}) \times N$$

$$\text{Limite d'action} = (1,58 + 3 \times \sqrt{\frac{1,58 \times (1 - 1,58)}{N}}) \times N$$

N représente le nombre d'échantillons testés (en cumulatif), les limites vont donc évoluer au fur et à mesure que le nombre d'unités testées va grandir.

Ainsi, si le plan de prélèvement demande de contrôler 10 unités à la fois, les premières limites d'alerte et d'action seront respectivement de $0,946678895 \approx 1$ et $1,341018343 \approx 2$ pour les défauts mineurs.

La méthode demande de prélever 800 échantillons pour un contrôle normal de 500 000 unités. Après avoir contrôlé autant d'échantillons, on trouve que la limite d'action pour les défauts majeurs est de 2,419. On sera donc hors action si on a 3 défauts. En regardant les critères donnés par la table 2.A de la norme ISO 2850-1, on retrouve pour cette configuration un critère d'acceptation de 2 et un critère de rejet de 3. **Ces formules** de calculs arrivent donc aux **mêmes limites** que celles imposées par la norme (voir figure ci-dessous).

Sample size code letter	Sample size	Acceptance quality limit, AQL, in percent nonconform											
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	↓	1 2
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6
L	200	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8
M	315	↓	↓	0 1	↑	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11
N	500	↓	0 1	↑	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15
P	800	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22

Figure 33 - Critères d'acceptation et de rejet selon la norme

Lors du constat d'un défaut mineur ou majeur, les défauts retrouvés sont cumulés aux défauts identiques déjà découverts. Si la somme des défauts atteint le seuil de rejet calculé, une déviation doit être ouverte et une action correctrice mise en place. Un tri remontant jusqu'au dernier IPC devra être mené, jusqu'au constat de 3 cartons conformes à 100%.

Aucun défaut inacceptable n'est toléré lors d'un IPC (NQA de 0). Une déviation doit être ouverte automatiquement en plus d'un tri remontant et d'une action correctrice sur l'origine du dysfonctionnement.

Les défauts critiques suivent la même logique que les défauts inacceptables les tailles de lot n'étant pas suffisantes pour que les formules détaillées dans ce chapitre ne permettent d'atteindre une limite de 2.

4.10. Etape 7 - Mise en test et application de la méthodologie

Dans cette dernière étape, l'humain est l'un des facteurs clés à prendre en compte. Les chapitres suivants seront donc dédiés à la formation du personnel et comment réussir à faire accepter le changement de méthodologie aux équipes.

4.10.1. Formation

Selon les BPF :

- *« L'établissement doit disposer de personnel en nombre suffisant et possédant les qualifications nécessaires ainsi qu'une expérience pratique.*
- *Le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation, dont l'efficacité est vérifiée. »[4]*

Les IPC sont une étape critique dans le procédé de production, ils nécessitent donc que le personnel soit **qualifié** et bien **formé** pour réaliser ces opérations.

Les formations données concernaient les nouvelles **procédures** IPC. Elles indiquaient également comment utiliser correctement un fichier **Excel**. En effet, tous les opérateurs ne sont pas familiers des **outils informatiques** et même si celui-ci a été modulé afin d'éviter les erreurs, il est important de prendre le temps d'accompagner les opérateurs qui en ont besoin afin qu'ils maîtrisent l'outil.

Les opérateurs sont qualifiés à la réalisation des différents tests demandés par les IPC. Ici, la manière de réaliser ces tests n'a pas changé (par exemple, la manière de vérifier qu'un bouchon est bien vissé est toujours la même). Seul le nombre d'unités à contrôler et les fréquences de contrôles diffèrent par rapport aux anciennes habitudes.

Sur cette base, le personnel a suivi des formations théoriques et a été **accompagné** lors du contrôle des premiers lots. Il n'a pas été nécessaire de requalifier les opérateurs aux activités de contrôle. Cette démarche demande de la diplomatie, pour expliquer les changements et la nécessité de faire des contrôles plus fréquents. Il demande également de l'empathie, il est important par exemple de comprendre les difficultés de certains face à l'informatique afin d'adapter la formation à leur niveau.

Il a également été nécessaire de former les cadres qui reprendront par la suite ce travail, en détaillant chaque équation du fichier, chaque macros, et en formant également à la rédaction de nouveaux programmes informatiques selon les besoins de la production.

4.10.2. Faire accepter le changement

L'une des difficultés habituelles auxquels l'industrie est confrontée consiste à faire **adhérer** ses équipes à des **changements**. Pourtant, les normes évoluent, de même que les technologies et il est capital que les entreprises **s'adaptent** aux nouveautés, que ce soit en raison des contraintes réglementaires ou des enjeux économiques.

Trop souvent, le poids des habitudes et la routine font obstacle aux changements.

Confronté au changement, deux types de réactions sont souvent rencontrés :

- **l'ouverture** à la nouveauté ; lorsque la personne est perméable aux réformes ;
- l'opposition au changement, laquelle peut avoir divers motifs (absence de temps et de moyens pour acquérir les nouvelles compétences, peur de l'échec, etc.)

L'adhésion au changement doit être organisée. Il s'agit bien sûr de mettre en avant le contenu du changement (description de la nouvelle méthode, de la nouvelle organisation, etc.) Pourtant, l'adhésion au changement repose d'abord sur la façon dont celui-ci est présenté aux équipes de travail. Un processus inclusif et participatif est indispensable pour assurer une acceptation optimale des réformes par les opérateurs. Plusieurs leviers peuvent être activés pour faciliter l'adhésion aux réformes.

- Il faut avant tout **faire comprendre** pourquoi le changement est **nécessaire**, en quoi est-il **légitime** ? Il faut lui donner du sens, des raisons qui expliquent à ceux qui y sont confrontés pourquoi il est nécessaire. Il faut également être **transparent** sur ce que ces nouveautés vont entraîner quant à la façon de travailler. S'il y a un écart important entre ce qui est présenté et la réalité sur le terrain, le changement risque d'être rejeté après sa mise en place – ce qui risque d'aggraver la situation. En l'absence de **confiance**, le changement sera plus difficile à réaliser.
- Un autre point primordial pour le succès du changement est la **participation**. Ainsi, le personnel n'est pas que **spectateur**, il devient **acteur** du **changement**. Plus le personnel est **impliqué** dans les décisions, plus il sera facile de les faire accepter les nouveautés : il s'agit d'un levier d'adhésion efficace. Chez MEDA, lors de la mise en place des IPC sur chaque ligne, le travail était toujours fait avec les équipes concernées par le changement. Celles-ci participaient par exemple à la conception du plan de prélèvement pour trouver les meilleures solutions.
- La **formation** a déjà été abordée. Si la formation est négligée, les utilisateurs du nouvel outil risquent de rejeter la nouveauté par peur de commettre des erreurs, de ne pas avoir les capacités pour réussir à faire correctement ce qui est demandé. **Valoriser** le changement et celui qui va en être responsable est également important. Une nouveauté est plus facilement acceptée si elle peut être source de fierté et de reconnaissance pour le personnel.

- La **communication** tout au long du changement peut aider à améliorer l'adhésion au projet. Les personnes affectées être informées tant des avancées que des points de blocage liés changement. Cela permet d'abord d'éviter des **rumeurs** négatives qui peuvent être générées par un manque d'information. Cela montre ensuite que le projet est bien **engagé** et que les modifications sont en cours. Le cas échéant, le personnel pourra ainsi s'habituer au changement avant qu'il ne soit effectif. Il faut également penser à aller au-delà de l'information : il faut garder du temps pour des **échanges**, des relations plus **interactives** qui permettent à la fois de répondre aux **questions**, mais aussi de recevoir un **feed-back**.
- Il faut ensuite **identifier des relais**, des personnes plus à l'aise avec le changement proposé. En s'appuyant sur les personnes les plus volontaires, le message est plus amplement relayé. Il est également plus facile pour certains d'entendre un message lorsqu'il est véhiculé par un collègue que lorsqu'il est communiqué par la hiérarchie.

La mise en œuvre de ces différentes méthodes de communication a permis d'expliquer les changements sur chaque ligne, même si cela impliquait des contrôles plus fréquents ou d'un plus grand nombre d'unités. Chaque opérateur a pu être formé avant les phases d'essais pour être prêts en temps utile à la mise en œuvre de la nouvelle méthodologie de contrôle.

5. Conclusion et perspectives

Après **six mois** de travail, une nouvelle méthodologie des contrôles IPC a été créée et testée pour les sept lignes prévues.

Afin d'assurer la maîtrise des nouveaux contrôles en cours, les phases d'essais en mode normal sur 10 lots conformes n'ont pas pu être menées à terme dans les temps. Ces périodes d'essais peuvent en effet prendre beaucoup de temps (un lot durant parfois jusqu'à 3 jours).

Les lignes 125 mL et 500 mL sur lesquelles les modifications ont été testées en premier, ont fait application des IPC en routine. La documentation a été validée dans les six mois.

Pour les autres lignes, les analyses de risques, les registres des défauts, les plans de prélèvement et les fichiers Excel ont été bâtis pour être prêts à être déployés à la fin des phases de tests. En raison des délais qu'ont pu prendre les phases de tests, les objectifs initiaux n'ont pas été totalement remplis. 90% du travail a été effectué. Les 10% restant portaient sur la rédaction des rapports de tests et la validation de la documentation pour les lignes en phases de tests.

Tableau 16 - Avancement final du travail dans les 6 mois, comparé au calendrier prévisionnel

	JANVIER	FEVRIER	MARS	AVRIL	MAI	JUIN
Observer le fonctionnement ligne	125 / 500		polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Lister les défauts et déterminer les causes de défaillances	125 / 500		polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Bâtir l'analyse de risque	125 / 500		polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Créer un registre défaut	125/500		polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Bâtir le nouveau plan de prélèvement selon les NQA	125/500		polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Bâtir le fichier Excel d'enregistrement des contrôles		125/500	polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Modifier la procédure IPC		125/500	polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Mettre en test la nouvelle méthodologie avec CCT + bilan		125/500	polyv/140	tulles / gel	cond.Amp.	
Corriger les éventuelles erreurs + modifier la documentation finale (IDR/IDC/IPC)			125/500	polyv/140	tulles / gel	Cond Amp.

5.1. Analyse des résultats

Les premières lignes sur lesquelles la méthodologie a été appliquée ont fourni suffisamment de résultats pour permettre une analyse de la méthodologie. Pour chaque lot, le nombre de tests prévu a été comparé au nombre de tests réalisés afin de vérifier que la méthode permet bien d'atteindre les exigences de la norme ISO 2859-1. Ces résultats sont présentés via la figure 32.

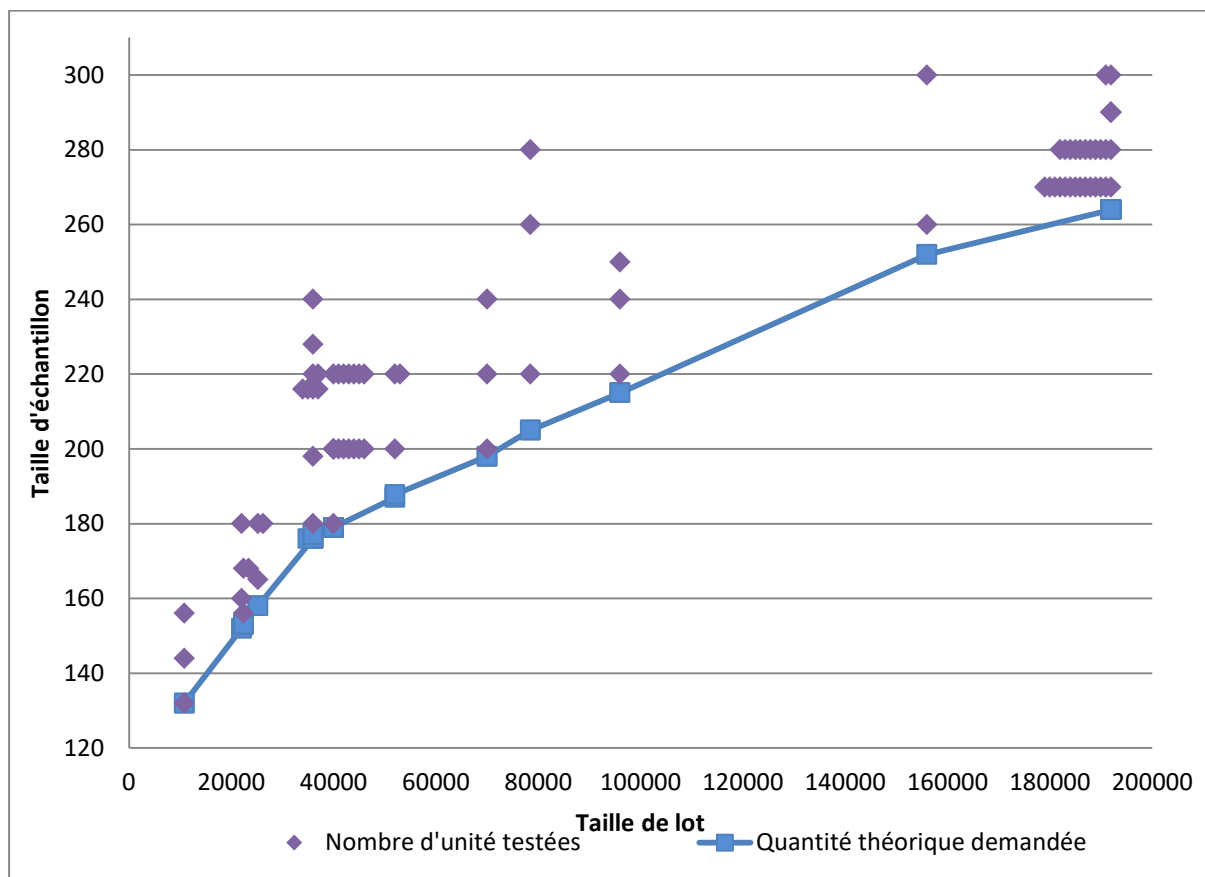


Figure 34 - Répartition du nombre d'unités testées

Le premier constat, positif, est que la quantité minimale d'échantillons demandée a toujours été atteinte. La répartition du nombre de contrôle semble toutefois encore assez dispersée. La cause de ce constat intrigue. S'agit-il de sur-qualité ?

La politique initiale du laboratoire a été de réaliser des contrôles additionnels à différentes étapes de la production d'un lot, en plus des contrôles de routine. Ces contrôles supplémentaires ont été organisés :

- au démarrage de chaque nouvelle équipe (équipes fonctionnant en 2x8 ou 3x8 selon les lignes) ;
- après une intervention technique sur un équipement de la ligne ;
- après un arrêt de la ligne supérieur à 45 minutes.

Si le temps requis pour répartir et conditionner un lot implique un changement d'équipe, un test devra être organisé en supplément de ceux requis par la norme. Chaque test pouvant impliquer le contrôle de 20 unités, l'écart entre le nombre d'échantillons demandé et le nombre d'échantillons prélevé peut rapidement se creuser.

La répartition du nombre de contrôles réalisés doit faire l'objet d'un suivi au cours des mois qui suivent. Si l'écart est souvent trop important, l'utilité de certains des contrôles « hors routine » devrait être mise en cause. Plusieurs questions pertinentes devraient être posées. Est-il nécessaire de garder un contrôle automatique à chaque changement d'équipe ? Les contrôles ont-ils déjà mis en évidence des défauts qui n'auraient pas été détectés par le prochain contrôle IPC prévu ? Etc.

5.2. Perspectives pour les autres lignes

Suite au travail de thèse, le même exercice a été appliqué les mois suivants pour les autres lignes. Pour plusieurs de ces lignes, adapter le plan de prélèvement pour avoir une fréquence régulière de prélèvements s'est avéré difficile. Soit les temps de contrôles étaient trop importants, soit les prélèvements ont été faits sur un nombre d'unités trop important en sorte que la production n'arrivait plus à suivre la demande.

La solution proposée a été de revoir le niveau de contrôle désiré. En se basant sur l'aide au choix de niveau (figure 8), on constate que deux niveaux sont proposés pour gérer les situations de grande gravité avec un coût de contrôle moyen: I ou II. Il est donc tout à fait adapté de pouvoir proposer un niveau I si les essais avec le niveau II sur la ligne ont montré leurs limites.

De plus, la norme ISO 2859-1 précise « *les 4 niveaux additionnels S-1, S-2, S-3 et S4 peuvent être utilisés lorsque de relativement petites tailles d'échantillonnage sont nécessaires et que ce risque est toléré* ». [10] Une solution pourrait être, en commun accord avec le service qualité, de déterminer une taille de lot minimale sous laquelle le risque peut être mitigé et une taille d'échantillonnage plus petite peut être adoptée.

Une autre façon de réaliser les contrôles est également possible : il s'agit des plans de prélèvements doubles ou multiples (voir paragraphe 3.1.2).

- Actuellement, un lot de 150 000 unités (avec contrôle réduit de niveau II) requiert une taille d'échantillonnage de 200 unités. Sur ces 200 unités, le critère d'acceptation pour un défaut mineur (NQA de 1,5) est de 8 et le critère de rejet de 9.
- Avec un plan double, la taille d'échantillonnage est réduite de 37% : on ne contrôle en première intention que 125 unités. Néanmoins les critères d'acceptation et de rejet sont également réduits : $Ac = 4$ et $Cr = 7$. Dans ce cas si le prélèvement révèle 4 défauts mineurs ou moins, le lot est accepté ; à 7 défauts mineurs ou plus, on rejette, et entre les 2 ?
Entre les deux, on devra prélever à nouveau 80 unités sur la totalité du lot. Les défauts cumulés (ceux du premier prélèvement + ceux du deuxième) ne devront alors pas dépasser 7 ($Ac = 10$ et $Cr = 11$).

Avec le plan double, on prend donc une prise de risque : on prélève moins en première intention mais potentiellement, on passe d'un échantillonnage fixe de 200 unités pour un plan simple à 250 en cas d'échantillons avec un nombre de défauts mineurs dépassant le critère d'acceptation.

Avec un plan multiple, le principe est le même mais plus poussé. Les valeurs pertinentes sont reprises dans le tableau 17.

Tableau 17 - Proposition de plan multiple

tests	Nombre à prélever	Nombre cumulé	Critère d'acceptation	Critère de rejet
N°1	50	50	0	4
N°2	50	100	2	7
N°3	50	150	4	9
N°4	50	200	6	11
N°5	50	250	10	11

L'adoption d'un plan double ou multiple risque de compliquer la méthode de prélèvement. Il s'agit néanmoins d'une opportunité permettant de satisfaire à la fois aux exigences de la norme et aux conditions de production. Pour les lignes sur lesquelles un plan simple réduit de niveau II n'est pas applicable, et si le service qualité n'autorise pas un niveau de contrôle de type I ou S4, il est conseillé d'envisager la solution d'un plan double.

5.3. Ressenti

Le travail que j'ai effectué avec les équipes de MEDA Manufacturing à Mérignac aura permis à l'entreprise d'améliorer sa gestion des contrôles en cours sur ses principales lignes de production. L'optimisation des IPC va permettre d'harmoniser la quantité d'unités prélevées pour des tailles de lot similaires, quelle que soit la ligne de production. Les nouvelles proportions sont aussi plus représentatives du lot. Cette nouvelle méthode de prélèvement est maintenant basée sur des réflexions scientifique et non plus basée sur des fréquences empiriques. Les nouveaux contrôles en cours confortent les prises de décision lors de la libération des lots, ils sont également plus faciles à présenter et à défendre en cas d'audits ou d'inspections des autorités.

Ce travail m'a beaucoup apporté : en intégrant les équipes, j'ai pu comprendre le fonctionnement de lignes de répartition et de conditionnement sur des présentations diverses telles que les liquides, les formes pâteuses, les tuelles et les ampoules.

Suivre les réunions quotidiennes m'a aidé à comprendre les problématiques journalières d'une entreprise de production. La mission qui m'a été confiée m'a amenée à interagir avec les opérateurs, le département qualité et le département production. Cette situation m'a permis d'obtenir le point de vue de chacun sur les situations rencontrées tout au long de ces six mois et s'est avérée très enrichissante.

GLOSSAIRE

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Les différentes méthodes d'échantillonnage [2]	4
Figure 2 - Répartitions des volumes & courbe en cloche.....	8
Figure 3 - Exemple avec moyenne différente et écart-type identique	8
Figure 4 - Exemple avec moyenne identique mais écart-type différents	9
Figure 5 - Représentation de Cp et Cpk	10
Figure 6 - Exemple de variations dans l'industrie	12
Figure 7 - Exemple de carte de contrôle.....	14
Figure 8 - Aide au choix du niveau de contrôle.....	17
Figure 9 - Code d'échantillonnage de la norme ISO 2859-1	19
Figure 10 - Portfolio des spécialités pharmaceutiques de MEDA[9]	20
Figure 11 - Répartition des ventes des produits MEDA dans le monde[9]	21
Figure 12 - Positionnement de MEDA dans la chaîne de valeur des médicaments[11]	21
Figure 13 - La supply chain de MEDA[12]	22
Figure 14 - Site de Mérignac[12].....	23
Figure 15 - Organigramme du département Production de MEDA en 2015	27
Figure 16 - Diagramme de Gantt [13]	29
Figure 19 - Exemple de représentation FAST	41
Figure 20 - Diagramme d'Ishikawa.....	43
Figure 21 - Exemple de matrices d'aide à la décision[21]	45
Figure 22 - Procédure de substitution d'un niveau de contrôles[8]	52
Figure 23 - Exemple de registre des défauts (ampoules).....	53
Figure 24 - Evolution par paliers de la taille d'échantillonnage selon la norme	55
Figure 25 - Evolution de la taille des prélèvements en fonction de la taille de lot (ancienne méthodologie proposée).....	56
Figure 26 - Calcul de la droite d'équation pour la lettre code N.....	58
Figure 27 - Evolution de la taille des prélèvements en fonction de la taille de lot (nouvelle méthodologie proposée)	58
Figure 28 - Comparaison des plans de prélèvement selon les 2 méthodologies.....	59
Figure 29 - Plan de prélèvement : ligne 125 mL (contrôle réduit).....	61
Figure 30 - Carte de contrôle pour défauts mineurs	65
Figure 31 - Exemple de logigrammes utilisés.....	69
Figure 32 - Logigramme de la conduite à tenir en cas de détection d'un échantillon non conforme	70
Figure 33 - Critères d'acceptation et de rejet selon la norme	72
Figure 34 - Répartition du nombre d'unités testées.....	77

TABLE DES TABLEAUX

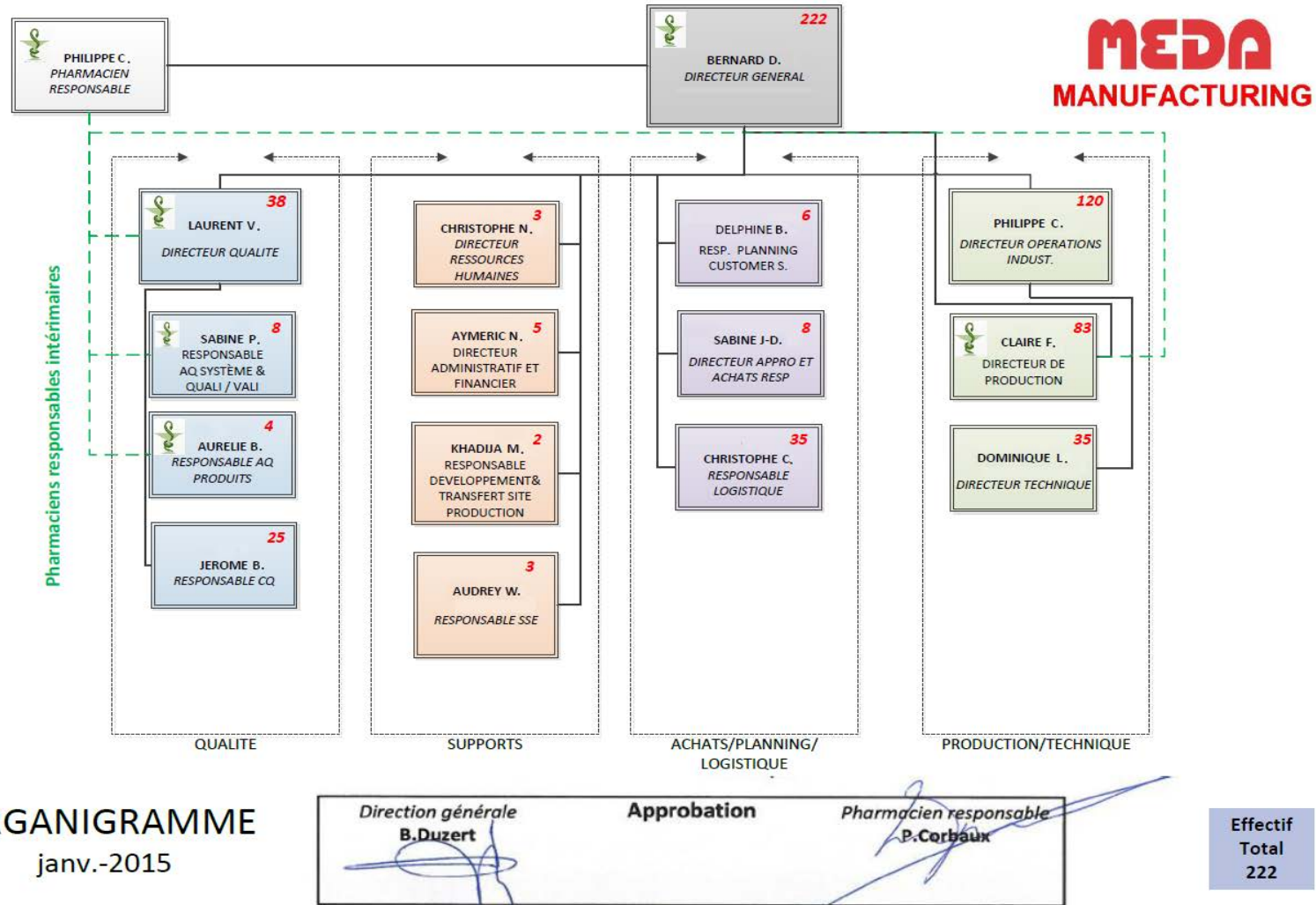
Tableau 1 - Données de répartition du volume de flacons	7
Tableau 2 - Correspondance entre capabilité et nombre de non-conformités[6]	11
Tableau 3 - Comparaison des 3 plans dans une situation donnée	18
Tableau 4 - Unités produites sur le site de Mérignac (2014)	24
Tableau 5 - Analyse SWOT	25
Tableau 6 - Calendrier prévisionnel du déploiement de la méthode	28
Tableau 7 - Utilisation en conditionnement des principaux matériaux	31
Tableau 8 - Caractéristiques des lignes 125 & 500 mL	35
Tableau 9 - Caractéristiques de la ligne polyvalente.....	36
Tableau 10 - Caractéristiques de la ligne des gels	37
Tableau 11 - Cotation du critère de gravité (G) selon la procédure interne de MEDA	46
Tableau 12 - Cotation de l'occurrence (O) selon la procédure interne de MEDA	46
Tableau 13 - Cotation du critère de non détection (ND) selon la procédure interne de MEDA	47
Tableau 14 - Récapitulatif AMDEC	49
Tableau 15 - Evolution de la taille d'échantillonnage[8].....	55
Tableau 16 - Avancement final du travail dans les 6 mois, comparé au calendrier prévisionnel.....	76
Tableau 17 - Proposition de plan multiple	79

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] "ISO 9000:2015," 2015.
- [2] V. V Tuchin, A. Chiou, and S. Heinemann, "Part One Process Control and Quality Assurance," vol. 3, 2012.
- [3] D. Duret and P. Maurice, *Qualité en Production*. 2005.
- [4] Catherine BAUDE, *Bonnes pratiques de fabrication - Bulletin officiel N°2014/1 bis*. 2014.
- [5] FDA, "Guidance for Industry Process Validation 'General Principles and Practices Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices,'" no. January, p. 22, 2011.
- [6] R. Bheda, "What Is Acceptable Quality Level ?," 2010.
- [7] M. Pillet, *Appliquer la maîtrise statistique des processus (MSP / SPC)*. 2005.
- [8] R. Ernoul, *Le grand livre de la qualité*. 2010.
- [9] Nancy R. Tague, *The Quality Toolbox, 2nd Edition*. .
- [10] I. Standard, "Iso 2859-1," vol. 1999, 1999.
- [11] P. Group, A. Lönner, D. Jörg-Thomas, M. Carell, E. Kartasheva, H. Tritschler, and D. Groen, "Capital Markets Day 2013," pp. 1-94, 2013.
- [12] D. Jörg-Thomas, "Meda Webcast - Q3 2014 interim report," 2014.
- [13] J. Désirant and K. Balaska, "Meda : les grands choix stratégiques," 2014.
- [14] F. MEDA group, "Présentation Meda Manufacturing Janvier 2015 Français." 2015.
- [15] M. Sassi, T. Dao, A. El Montassir, L. Gadeji, and K. E. Kekeh, "Methodes gantt et pert," pp. 2006-2007, 2007.
- [16] D. Chikh, "Conditionnement des médicaments."
- [17] LEEM, "Pourquoi le conditionnement des médicaments est-il si important pour le patient ?," p. 2015, 2015.
- [18] J. Le Mignot, "Analyse des Modes de de leurs Effets (AMDEC) Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets (AMDEC)," vol. 60812, 2006.
- [19] J. Cicero, "AMDEC mode d'emploi," 2011. [Online]. Available: <http://www.qualiblog.fr/outils-et-methodes/amdec-mode-demploi/>.
- [20] O. Albenge, "Annexes : management, qualité, projet, exemples de méthodes," pp. 1-6, 1960.
- [21] P. . Leclercq, J. . Cloarec, and Y. Mortureux, "Fiches méthodes M2OS," *Diabetes Metab.*, vol. 33, no. 1, pp. XI-XII, 2007.
- [22] F. Deschamps, "ANALYSE FONCTIONNELLE INTERNE - DIAGRAMME FAST," pp. 1-4.

- [23] WK HSQE, "Recourir aux méthodes d'analyses de risques." [Online]. Available: http://www.wk-hsqe.fr/preview/BeDhHIDgJnInEiAdCgDg/editionXHTML/grhse/710-10_-_analyse_des_modes_de_defaillance_de_leurs_effets_et_de_leur_criticite_amdec/710-10_-_analyse_des_modes_de_defaillance_de_leurs_effets_et_de_leur_criticite_amdec.
- [24] R. Bachelet, "MRP : Diagramme causes-effet."
- [25] CRTA, "La methodologie AMDEC," pp. 51-62, 2004.
- [26] S. B. Models, "Analyse qualitative des menaces et opportunités."
- [27] P. Corbaux, C. Fraysse, and L. Valat, "PG-47_Annexe_2_v3." .
- [28] ANSM, "Annexe 11: Systèmes informatisés," pp. 1-5, 2013.
- [29] P. Team, T. Who, E. Committee, and P. Preparations, "Annex 5 Guidance on good data and record management practices," 2014.
- [30] J. O. D. E. La, P. Fran, R. E. D. E. L. A. Sant, and D. E. L. A. P. Sociale, "Arrêté du 19 aout 2004 relatif aux bonnes pratique de préparation, de transformation, de conditionnement, de conservation, d'importation, de transport et de distribution des produits thérapeutiques annexes," 2004.
- [31] F. MEDA group, "PROTOCOLE QI / QO FICHIERS EXCEL MANUFACTURING PROTOCOLE QI / QO FICHIERS EXCEL," pp. 2-7, 2015.

Annexe 1 : Organigramme général MEDA MANUFACTURING



Annexe 2 : Plan d'échantillonnage simple pour contrôle normal (table principale)

Sample size code letter	Sample size	Acceptance quality limit, AQL, in percent nonconforming items and nonconformities per 100 items (normal inspection)																											
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
Q	1 250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
R	2 000	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		

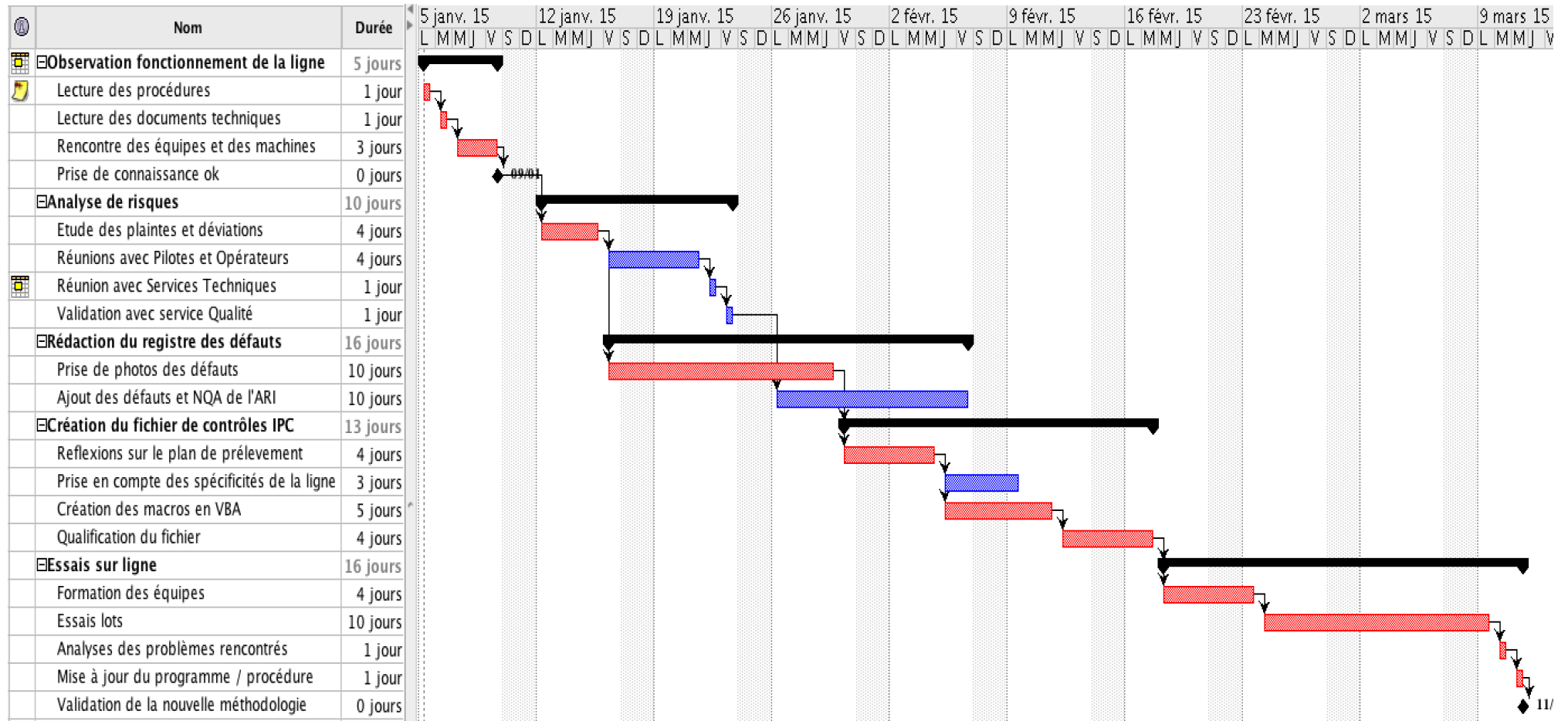
↓ = Use the first sampling plan below the arrow. If sample size equals, or exceeds, lot size, carry out 100 % inspection.

↑ = Use the first sampling plan above the arrow.

Ac = Acceptance number

Re = Rejection number

Annexe 3 : Planification des tâches selon un diagramme de Gantt – Ligne 125 mL

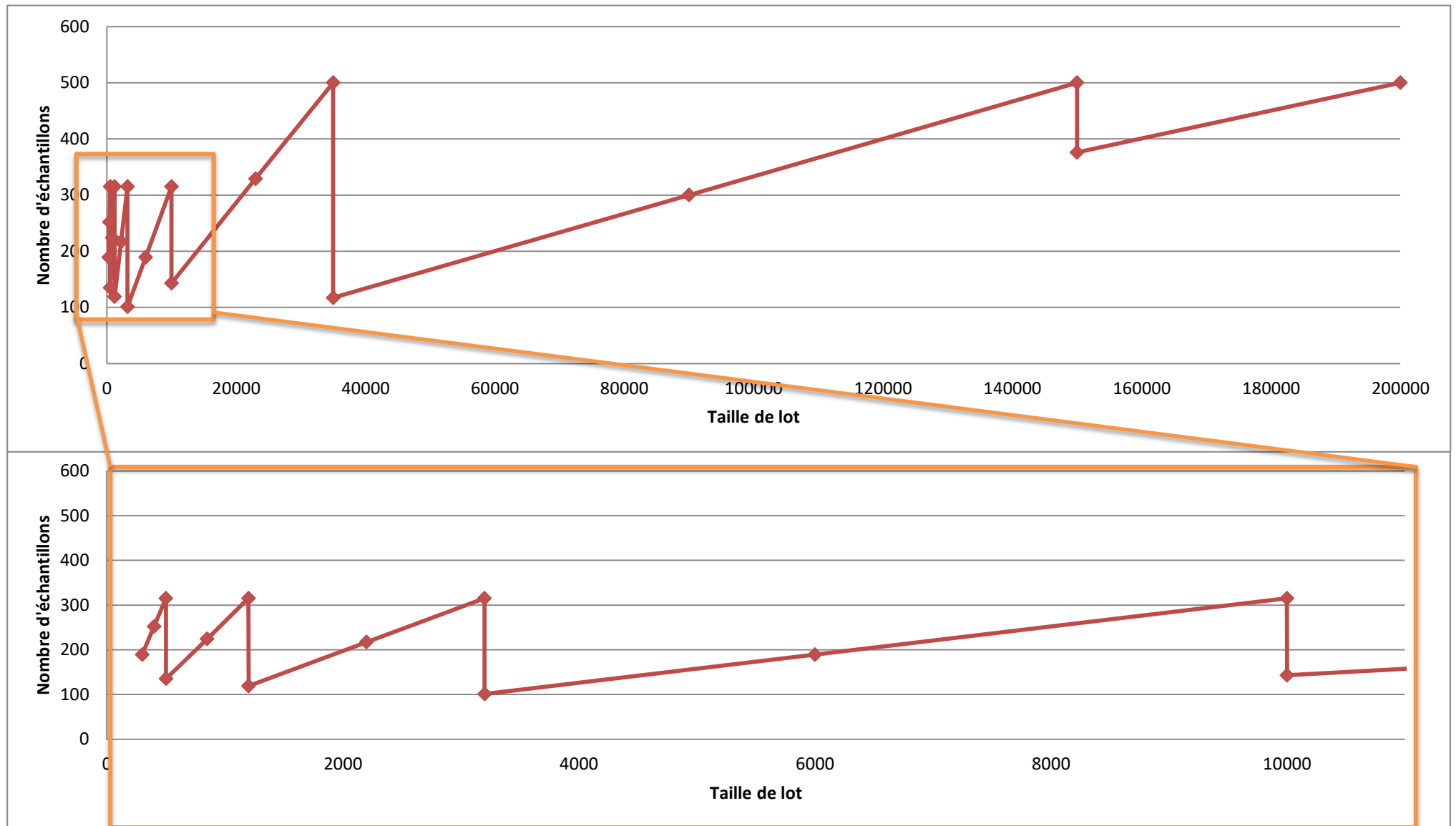


Annexe 4 : Exemple d'évolution du score de substitution[10] Example for non-constant sampling plan

Lot number	Lot size N	Sample size code letter	Sample size n	Given Ac	Acceptance score (before inspection)	Applicable Ac	Nonconforming items d	Acceptability	Acceptance score (after inspection)	Switching score	Future action
1	180	G	32	1/2	5	0	0	A	5	2	Continue normal
2	200	G	32	1/2	10	1	1	A	0	4	Continue normal
3	250	G	32	1/2	5	0	1	R	0	0	Continue normal
4	450	H	50	1	7	1	1	A	0	2	Continue normal
5	300	H	50	1	7	1	1	A	0	4	Continue normal
6	80	E	13	0	0	0	1	R	0	0	Switch to tightened
7	800	J	80	1	7	1	1	A	0	—	Continue tightened
8	300	H	50	1/2	5	0	0	A	5	—	Continue tightened
9	100	F	20	0	5	0	0	A	5	—	Continue tightened
10	600	J	80	1	12	1	0	A	12	—	Continue tightened
11	200	G	32	1/3	15	1	1	A	0*	—	Restore normal
12	250	G	32	1/2	5	0	0	A	5	2	Continue normal
13	600	J	80	2	12	2	1	A	0	5	Continue normal
14	80	E	13	0	0	0	0	A	0	7	Continue normal
15	200	G	32	1/2	5	0	0	A	5	9	Continue normal
16	500	H	50	1	12	1	0	A	12	11	Continue normal
17	100	F	20	1/3	15	1	0	A	15	13	Continue normal
18	120	F	20	1/3	18	1	0	A	18	15	Continue normal
19	85	E	13	0	18	0	0	A	18	17	Continue normal
20	300	H	50	1	25	1	1	A	0	19	Continue normal
21	500	H	50	1	7	1	0	A	7	21	Continue normal
22	700	J	80	2	14	2	1	A	0	24	Continue normal
23	600	J	80	2	7	2	0	A	7	27	Continue normal
24	550	J	80	2	14	2	0	A	0*	30	Switch to reduced
25	400	H	20	1/2	5	0	0	A	5	—	Continue reduced

NOTES: A = acceptable R = not acceptable
* denotes the acceptance score after switching

Annexe 5 : Détail de l'évolution d'une ancienne méthodologie IPC proposée



Annexe 6 (1/3) : Mode opératoire pour déterminer les seuils de tolérances

1 : appliquer le « sample size code letter » en fonction du NQA (1,5 - 0,1 et 0,04) : Ici on se réfère à la lettre P pour le NQA 1,5 et 0,1 mais à la lettre Q pour le NQA 0,04.

Table 2-A — Single sampling plans for normal inspection (Master table)

Sample size code letter	Sample size	Acceptance quality limit, AQL, in percent nonconforming items and nonconformities per 100 items (normal inspection)																											
		0,010	0,015	0,025	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,5	4,0	6,5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1 000		
		Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	Ac Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
Q	1 250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
R	2 000	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		

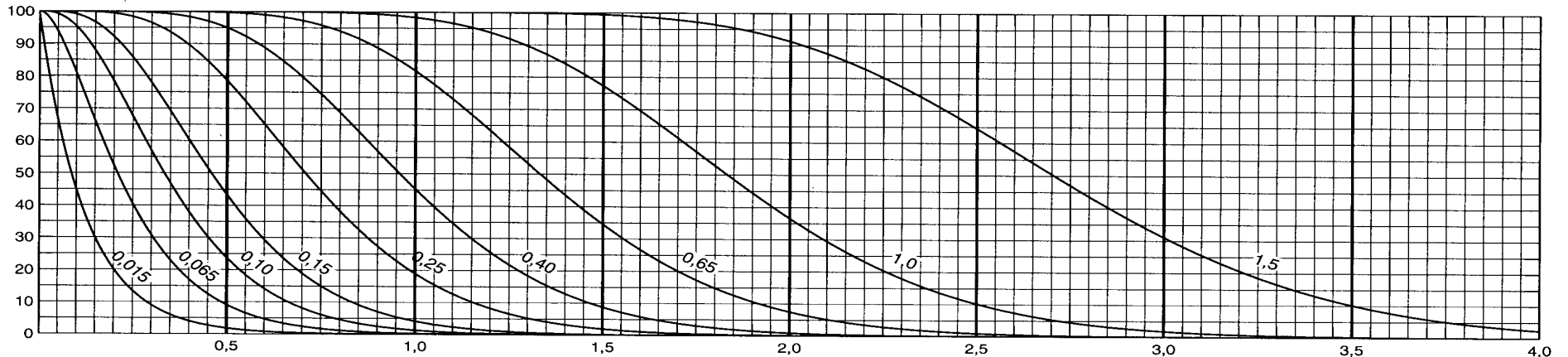
Annexe 6 (2/3)

P

Percent of lots expected to be accepted (P_a)

Table 10-P — Tables for sample size code letter P (Individual plans)

Chart P Operating characteristic curves for single sampling plans
(Curves for double and multiple sampling are matched as closely as practicable)



Quality of submitted product in percent nonconforming or in nonconformities per 100 items

NOTE Values on curves are Acceptance Quality Limits (AQLs) for normal inspection.

Table 10-P-1 — Tabulated values for operating characteristic curves for single sampling plans

P_a	Acceptance Quality Limit, normal inspection (in percent nonconforming and nonconformities per 100 items)																							
	0,015	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	0,015	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5						
	p (in percent nonconforming)												p (in nonconformities per 100 items)											
99,0	0,00126	0,0132	0,0546	0,103	0,224	0,364	0,440	0,598	0,765	0,938	1,30	1,58	0,00126	0,0186	0,0545	0,103	0,223	0,363	0,438	0,596	0,762	0,935	1,29	1,57
95,0	0,00641	0,0444	0,132	0,171	0,327	0,499	0,588	0,773	0,964	1,16	1,56	1,87	0,00641	0,0444	0,102	0,171	0,327	0,498	0,587	0,771	0,961	1,16	1,56	1,86
90,0	0,0132	0,0665	0,138	0,218	0,394	0,583	0,680	0,879	1,08	1,29	1,71	2,04	0,0132	0,0665	0,138	0,218	0,394	0,582	0,679	0,878	1,08	1,29	1,71	2,03
75,0	0,0360	0,120	0,216	0,317	0,528	0,745	0,855	1,08	1,30	1,53	1,99	2,34	0,0360	0,120	0,216	0,317	0,527	0,745	0,855	1,08	1,30	1,53	1,99	2,34
50,0	0,0866	0,210	0,334	0,459	0,708	0,958	1,08	1,33	1,58	1,83	2,33	2,71	0,0866	0,210	0,334	0,459	0,709	0,959	1,08	1,33	1,58	1,83	2,33	2,71
25,0	0,173	0,336	0,489	0,638	0,926	1,21	1,35	1,62	1,90	2,17	2,71	3,11	0,173	0,337	0,490	0,639	0,928	1,21	1,35	1,63	1,90	2,17	2,72	3,12
10,0	0,287	0,485	0,664	0,833	1,16	1,47	1,62	1,92	2,21	2,51	3,08	3,51	0,288	0,486	0,665	0,835	1,16	1,47	1,62	1,93	2,22	2,52	3,09	3,52
5,0	0,374	0,592	0,785	0,966	1,31	1,64	1,80	2,11	2,42	2,72	3,32	3,76	0,374	0,593	0,787	0,969	1,31	1,64	1,80	2,12	2,43	2,74	3,34	3,78
1,0	0,574	0,827	1,05	1,25	1,63	1,99	2,16	2,50	2,83	3,16	3,79	4,26	0,576	0,830	1,05	1,26	1,64	2,00	2,18	2,52	2,85	3,18	3,82	4,29
	0,025	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	0,025	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5								
	Acceptance Quality Limit, tightened inspection (in percent nonconforming and nonconformities per 100 items)																							

NOTE Binomial distribution used for entries corresponding to inspection for nonconforming items, Poisson for inspection for number of nonconformities.

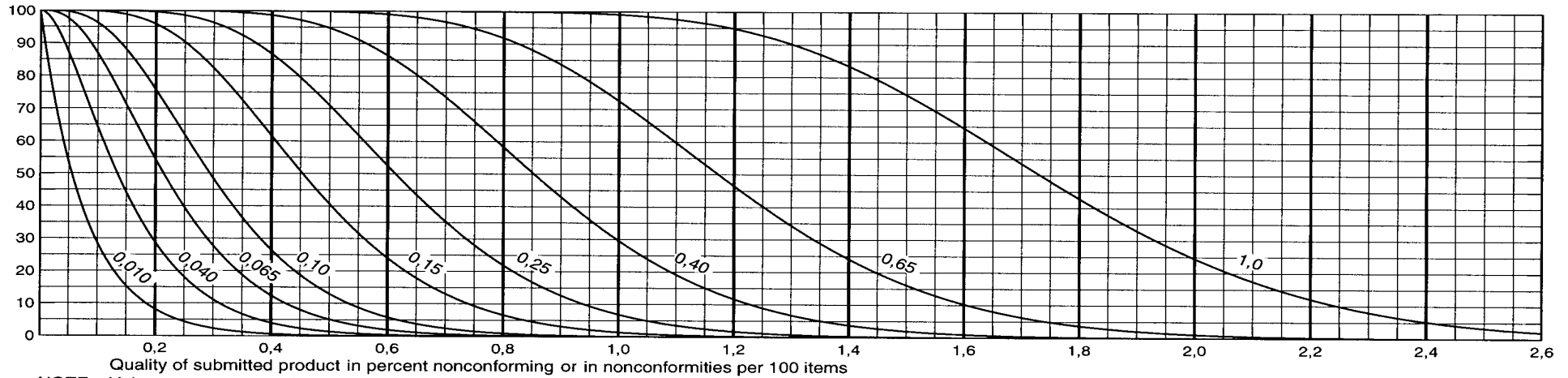
Annexe 6 (3/3)



Percent of lots expected to be accepted (P_a)

Table 10-Q — Tables for sample size code letter Q (Individual plans)

Chart Q Operating characteristic curves for single sampling plans
(Curves for double and multiple sampling are matched as closely as practicable)




NOTE Values on curves are Acceptance Quality Limits (AQLs) for normal inspection.

Table 10-Q-1 — Tabulated values for operating characteristic curves for single sampling plans

P_a	Acceptance Quality Limit, normal inspection (in percent nonconforming and nonconformities per 100 items)																							
	0,010	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	0,010	0,040	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0						
	p (in percent nonconforming)												p (In nonconformities per 100 items)											
99,0	0,0008	0,0119	0,0349	0,0659	0,143	0,233	0,281	0,383	0,489	0,600	0,830	1,01	0,0008	0,0119	0,0349	0,0659	0,143	0,232	0,281	0,382	0,488	0,598	0,828	1,01
95,0	0,0041	0,0207	0,0654	0,109	0,209	0,319	0,376	0,494	0,616	0,741	0,998	1,19	0,00410	0,0284	0,0654	0,109	0,209	0,318	0,376	0,494	0,615	0,740	0,995	1,19
90,0	0,00843	0,0426	0,0882	0,140	0,252	0,373	0,435	0,562	0,693	0,825	1,10	1,30	0,00843	0,0425	0,0882	0,140	0,252	0,372	0,435	0,562	0,692	0,824	1,09	1,30
75,0	0,0230	0,0769	0,138	0,203	0,338	0,477	0,547	0,690	0,834	0,980	1,27	1,50	0,0230	0,0769	0,138	0,203	0,338	0,476	0,547	0,690	0,834	0,979	1,27	1,49
50,0	0,0554	0,134	0,214	0,294	0,453	0,613	0,693	0,853	1,01	1,17	1,49	1,73	0,0555	0,134	0,214	0,294	0,454	0,614	0,694	0,853	1,01	1,17	1,49	1,73
25,0	0,111	0,215	0,313	0,408	0,593	0,774	0,863	1,04	1,22	1,39	1,74	1,99	0,111	0,215	0,314	0,409	0,594	0,775	0,864	1,04	1,22	1,39	1,74	2,00
10,0	0,184	0,311	0,425	0,534	0,741	0,940	1,04	1,23	1,42	1,61	1,98	2,25	0,184	0,311	0,426	0,534	0,742	0,942	1,04	1,23	1,42	1,61	1,98	2,25
5,0	0,239	0,379	0,503	0,619	0,839	1,05	1,15	1,35	1,55	1,75	2,13	2,41	0,240	0,380	0,504	0,620	0,841	1,05	1,15	1,36	1,56	1,75	2,14	2,42
1,0	0,368	0,530	0,671	0,801	1,05	1,28	1,39	1,61	1,82	2,03	2,43	2,73	0,368	0,531	0,672	0,804	1,05	1,28	1,39	1,61	1,83	2,04	2,45	2,75
	0,015	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	0,015	0,065	0,10	0,15	0,25	0,40	0,65	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0

NOTE Binomial distribution used for entries corresponding to inspection for nonconforming items, Poisson for inspection for number of nonconformities.

Annexe 7 – Exemple d'une analyse de risque : la ligne des gels

			ANALYSE DE RISQUE DES DÉFAUTS SUR LIGNE DE CONDITIONNEMENT POMMADES/GELS						RÉFÉRENCE PROD-IPC-0589 Annexe 1 v0.01				
Élément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Évaluation					Résultat
					2013-2015	2013-2015		Note	D	O	G	C	
PSO	Prévient, soigne ou soulage une maladie	Mauvais PSO	Erreur d'étiquetage/erreur d'inattention	Contamination croisée/risque sécurité/absence d'efficacité	/	/	Contrôle visuel	N1	2	1	8	16	Défaut inacceptable
Tube	Informe sur n° de lot et la date de péremption (EMBOSSAGE)	Embossage absent et/ou embossage illisible	Contrôle visuel NC	Manque d'information client : N° de lot avec perte de traçabilité en cas de rappel ou plainte / génère des confusions	/	/	Contrôle visuel	N2	3	1	8	24	Défaut inacceptable
			MO : nettoyage des mâchoires NC										
			Machine et MO : réglage --> porte lot mal serré										
			Machine : porte lot non monté										
			Machine : usure des pièces										
			Machine : défaillance vérin										
			composteur monté à l'envers										
			Matière : défaut de machinabilité des AC										
			Machine : défaut de température (problème de sonde ou de valeur)										
mélange chiffres neufs et anciens													

Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat
Tube	Informe sur n° de lot et la date de péremption (EMBOSSAGE)	Défaut d'aspect de l'embossage (mention toujours lisible)	Contrôle visuel NC	Défaut esthétique	/	/	Contrôle visuel	N3	3	1	2	6	Défaut mineur NQA = 1,5
			Matière : défaut de machinabilité des AC										
			Machine : défaut de température (problème de sonde ou de valeur)										
			Machine : défaillance du ressort contre pression										
			MO : mauvaise préparation du composteur										
			MO : mélange de chiffres neufs et anciens										
	Tube mal orienté		Contrôle visuel NC	Défaut esthétique	/	/	Contrôle visuel	N4	2	1	2	4	Défaut mineur NQA = 1,5
			Machine : centreur déréglé ou mauvais réglage de format										
			MO : défaut de réglage de l'orientation du tube suite à un changement de format										
			Matière : pavé de détection décalé sur le tube										
Mentions erronées		Contrôle visuel NC	Information erronée/risque sécurité/grand mécontentement client	/	/	Contrôle visuel Vérification avec MDC, OP et PG112	N5	2	1	8	16	Défaut inacceptable	
		MO : erreur lors de la préparation/vérification des postes d'impression											
Contient la quantité correspondant au dosage indiqué par le tube / protège le produit/ informe le patient sur composition/forme galénique/dosage...	Tube vide	Contrôle poids NC	Impossibilité d'utilisation/ Insatisfaction client/ plainte	/	/	Contrôle visuel	N6	1	1	8	8	Défaut inacceptable	
		MO : soufflette mal réglée											
		Machine : bec de remplissage bouché ou défectueux											
		Machine : désamorçage pompe											
		MO : erreur de recyclage											

Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat	
Tube	Contient la quantité correspondant au dosage indiqué par le tube / protège le produit/ informe le patient sur composition/forme galénique/dosage...	Poids hors tolérance	Contrôle IPC NC	Insatisfaction client/plainte/NC par rapport aux normes appliquées pour la répression des fraudes	/	/	Balance (contrôle IPC) Etalonnage balance	N7	2	3	6	36	Défaut critique NQA = 0,04	
			Matière : viscosité PSO											
			Matière/Milieu : chambre de décompression bulles d'air dans pommade)											
			MO : erreur de recyclage											
			MO : intervention sur la pompe doseuse (défaut pompe)											
			Machine : bec défectueux											
			Machine : bec bouché (par blocs de PVPI)											2
			Machine : désamorçage pompe											/
			Machine : défaillance de la balance											/
		Tube ouvert / mal scellé	Contrôle visuel NC	Perte d'étanchéité/ dégradation du produit/insatisfaction client/plainte	/	4	Contrôle visuel + Testeur de sellage	N8	3	2	6	36	Défaut critique NQA = 0,04	
			Matière : défaut de machinabilité des tubes (tubes en PEHD)											3
			Matière : épaisseur du tube non conforme											2
			Matière : défaut fournisseur (tube abimé)											/
			Machine : glissement des tubes dans un godet											1
			Machine : ressort défaillant (tube mal maintenu)											1
			Machine : défaillance du couple moteur											1
Milieu : température de scellage non conforme (mal réglée, sonde défaillante...)	2													

Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat
Tube	Contient la quantité correspondant au dosage indiqué par le tube / protège le produit/ informe le patient sur composition/forme galénique/dosage...	Tube ouvert / mal scellé	Machine : buse encrassée	Perte d'étanchéité/ dégradation du produit/insatisfaction client/plainte	1	4	Contrôle visuel + Testeur de sellage	N8	3	2	6	36	Défaut critique NQA = 0,04
			Machine : buse défectueuse		4								
			Machine : mâchoires porte lot mal calé		3								
			Réglage : pression du porte lot		2								
			Réglage : buse trop basse		2								
			Milieu : débris de tube dans les godets (hauteur sous buses devient plus haute)		1								
			MO mauvais réglage aspigoutte		/								
			MO : mauvais réglage hauteur plateau ?		/								
		Tube abimé, déformé, mal découpé (défaut esthétique)	Contrôle visuel NC	Défaut esthétique	/	/	Contrôle visuel	N9	3	1	2	6	Défaut mineur NQA = 1,5
			Réglage : hauteur du plateau		1								
			Matière : défaut fournisseur		1								
		Tube sale/ tâché sans impact sur les mentions	Contrôle visuel NC	Défaut esthétique	/	/	Contrôle visuel	N10	3	2	4	24	Défaut majeur NQA = 0,10
			Matière : défaut fournisseur (tube sale)		/								
			Matière : défaut fournisseur (manque de colorant, mauvais colorant...)		3								
			Machine : filet de pommade entre le bec et le tube		/								
		Tube gonflé	Contrôle visuel NC	Perte d'étanchéité/ dégradation du produit/insatisfaction client/plainte	/	/	Contrôle visuel	N11	4	1	2	8	Défaut mineur NQA = 1,5
MO : mauvaise pièce (centreur) lors d'un changement de format	1												
Matière : bouchon mal vissé et prise d'air ou bouchon percé	/												
Machine : mauvais scellage et prise d'air	/												

Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat
Tube	Contient la quantité correspondant au dosage indiqué par le tube / protège le produit/ informe le patient sur composition/forme galénique/dosage...	Défaut de marquage des pré-impressions (mentions fixes toujours lisibles)	Contrôle visuel NC	Défaut esthétique	/	/	Contrôle visuel	N12	4	1	2	8	Défaut mineur NQA = 1,5
			Matière : défaut fournisseur										
		Défaut de marquage des pré-impressions (mentions fixes illisibles)	Contrôle visuel NC	Manque d'information client : N° de lot avec perte de traçabilité en cas de rappel ou plainte / génère des confusions	/	/	Contrôle visuel	N13	4	1	8	32	Défaut inacceptable
			Matière : défaut fournisseur										
		Tube sale/tâché avec impact sur les mentions	Contrôle visuel NC	Manque d'information client : N° de lot avec perte de traçabilité en cas de rappel ou plainte / génère des confusions	/	/	Contrôle visuel	N14	3	1	8	24	Défaut inacceptable
			Matière : défaut fournisseur (tube sale)										
		Tube avec bouchon abimé (rayé, marques en forme d'étoile...)	Contrôle visuel NC	Défaut esthétique	/	/	Contrôle visuel	N15	3	1	2	6	Défaut mineur NQA = 1,5
			Matière : défaut fournisseur		1								
		Tube avec bouchon cassé, coupé	Contrôle visuel NC	Défaut esthétique/réduit fortement l'utilisation si pas de bouchon ou difficulté d'ouverture/ risque d'insatisfaction client et plainte	/	/	Contrôle visuel	N16	3	1	6	18	Défaut critique NQA = 0,04
			Matière : défaut fournisseur		1								
		Tube sans bouchon ou bouchon mal vissé	Contrôle visuel NC	Défaut esthétique/réduit fortement l'utilisation si pas de bouchon ou difficulté d'ouverture/ risque d'insatisfaction client et plainte	/	/	Contrôle visuel	N17	3	1	6	18	Défaut critique NQA = 0,04
			Matière : bouchon mal vissé éjecté sans le tube		4								
			Matière : défaillance du système détection tube à l'envers		/								
		Mauvais tube	Contrôle visuel NC	Information erronée/risque sécurité/grand mécontentement client	/	/	Contrôle visuel	N18	3	1	8	24	Défaut inacceptable
Matière : Défaut fournisseur	/												
MO : mauvais appro interne	/												
MO : mauvais vide de ligne	/												

Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat
Etui	informe le client du n° de lot et de la péremption	Absence marquage Mentions variables (impression)	Contrôle visuel NC	Manque d'information client: N° de lo/péremption avec perte de traçabilité en cas de rappel ou plainte / génère des confusions	/	/	Contrôle visuel ou datamatrix (selon présentation)	N19	3	1	8	24	Défaut inacceptable
			MO : réglage de la hauteur de tête										
			Matière : encre sèche ou périmée										
			Machine : problème de connectique sur cartouche										
			Machine : bug informatique du marqueur ITM (dtx tronqué)										
			Machine : défaillance tête d'impression ITM										
			Machine : défaillance du système d'éjection										
		Défaut embossage (illisible) et/ ou Embossage absent	Contrôle visuel NC	Manque d'information client: N° de lo/péremption avec perte de traçabilité en cas de rappel ou plainte / génère des confusions	/	/	Contrôle visuel	N20	3	1	8	24	Défaut inacceptable
			MO : nettoyage des mâchoires NC										
			Machine et MO : réglage --> porte lot mal serré										
			Machine : porte lot non monté										
			Machine : usure des pièces										
			Machine : défaillance vérin										
			composteur monté à l'envers										
			Matière : défaut de machinabilité des AC										
			Machine : défaut de température (problème de sonde ou de valeur)										
			mélange chiffres neufs et anciens										
		Défaut embossage Mais lisible	Machine: mauvais réglage	Défaut esthétique	/	/	Contrôle visuel	N21	3	1	2	6	Défaut mineur NQA = 1,5

Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat
Etui	informe le client du n° de lot et de la péremption	Erreur de marquage	Contrôle visuel NC	Manque d'information client: N° de lot/péremption avec perte de traçabilité en cas de rappel ou plainte / génère des confusions	/	/	Contrôle visuel Vérification avec MDC, OP et PG112	N22	2	1	8	16	Défaut inacceptable
			MO : erreur de préparation										
		Datamatrix illisible	Contrôle visuel NC		/	/	Contrôle visuel Lecteur code Datamatrix	N23	1	1	6	6	Défaut critique NQA = 0,04
			MO : réglage de la hauteur de tête		/								
			Matière : encre sèche ou périmée		1								
			Machine : problème de connectique sur cartouche		1								
			Machine : bug informatique du marqueur ITM (dtx tronqué)		1								
			Machine : Lecteur code Dtx défaillant ou mal réglée		/								
			Machine : défaillance du système d'éjection		/								
		Illisibilité marquage (ITM)	Contrôle visuel NC		/	/	Contrôle visuel	N24	1	1	8	8	Défaut inacceptable
			MO : réglage de la hauteur de tête		/								
			Matière : solvant NC		/								
			Matière : encre sèche ou périmée		/								
			Machine : problème de connectique sur cartouche		/								
			Machine : bug informatique du marqueur ITM		1								
			Machine : mémoire système ITM pleine		/								
			Machine : Lecteur code Dtx défaillant ou mal réglée		/								
			Machine : défaillance du système d'éjection		/								
			Machine : têtes encrassées		/								

Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat	
Etui	informe le client du n° de lot et de la péremption	Défaut d'aspect datamatrix (lisible)	Contrôle visuel NC	Mauvaise appréciation visuelle/insatisfaction client	/	/	Contrôle visuel Lecteur code Datamatrix	N25	1	1	2	2	Défaut mineur NQA = 1,5	
			MO : réglage de la hauteur de tête											
			Matière : solvant NC											
			Matière : encre sèche ou périmée											
			Machine : problème de connectique sur cartouche											
			Machine : bug informatique du marqueur ITM (dtx tronqué)											
			Machine : Lecteur code Dtx défaillant ou mal réglée											
			Machine : défaillance du système d'éjection											
		Défaut d'aspect marquage lisible (ITM)	Contrôle visuel NC	Défaut esthétique	/	/	Contrôle visuel	N26	3	1	2	6		Défaut mineur NQA = 1,5
			MO : réglage de la hauteur de tête											
			Matière : solvant NC											
			Matière : encre sèche ou périmée											
			Machine : problème de connectique sur cartouche											
			Machine : bug informatique du marqueur ITM (dtx tronqué)											
			Machine : mémoire système ITM pleine											
			Machine : Lecteur code Dtx défaillant ou mal réglée											
			Machine : défaillance du système d'éjection											

Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat
Tube	Unité de rassemblement du tube et de la notice /protège le tube/informe le client de certaines caractéristiques du produit	Etui déchiré sans impact sur lisibilité texte (défaut esthétique)	Contrôle visuel NC	Mauvaise appréciation visuelle	/	/	Contrôle visuel	N27	3	2	2	12	Défaut mineur NQA = 1,5
			Matière : défaut fournisseur										
			Milieu : conditions de stockage										
			MO : mauvaise manutention										
			MO : mauvais réglages du format + pièce support crapaud tordue										
			MO : non utilisation des gammes de chgt de format										
		Défaut de marquage des pré-impressions (mentions fixes lisibles)	Contrôle visuel NC	Mauvaise appréciation visuelle	/	/	Contrôle visuel	N28	3	1	2	6	Défaut mineur NQA = 1,5
			Matière : défaut fournisseur										
		Etui déchiré avec impact lisibilité texte	Matière : défaut fournisseur	Manque information pour client /risque de plainte	/	/	Contrôle visuel	N29	3	2	6	36	Défaut critique NQA = 0,04
			Milieu : conditions de stockage										
			MO : mauvaise manutention										
			MO : mauvais réglages du format										
			MO : non utilisation des gammes de changement de format										
		Braille illisible	Contrôle visuel NC	Manque information pour client /risque de plainte	/	/	Contrôle visuel ou impossible à contrôler	N30	4	1	4	16	Défaut majeur NQA = 0,10
Matière : défaut fournisseur	2												
Défaut de marquage des pré-impressions (mentions fixes illisibles)	Contrôle visuel NC	Manque information pour client /risque de plainte	/	/	Contrôle visuel	N31	3	2	6	36	Défaut critique NQA = 0,04		
	Matière : défaut fournisseur												
Etui taché sur mentions	Contrôle visuel NC	Manque information pour client /risque de plainte	/	/	Contrôle visuel	N32	3	1	6	18	Défaut critique NQA = 0,04		
	Matière : défaut fournisseur												
	Machine : défaut jet d'encre												

Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat
Tube	Unité de rassemblement du tube et de la notice /protège le tube/informe le client de certaines caractéristiques du produit	Etui taché (défaut esthétique)	Contrôle visuel NC	Mauvaise appréciation visuelle	/	/	Contrôle visuel	N33	3	1	2	6	Défaut mineur NQA = 1,5
			Matière : défaut fournisseur		2								
			Machine : jet d'encre défaillant		/								
		Etui ouvert / mal collé	Contrôle visuel NC	Risque de mauvais encaissage/ de bourrage/mauvaise appréciation visuelle/perte du tube	/	/	Contrôle visuel	N34	3	2	2	12	Défaut mineur NQA = 1,5
			Matière : défaut de machinabilité des étuis (étuis mal découpés, mal collés --> défauts fournisseur)		2								
			MO : mauvais réglages du format		/								
			MO : non utilisation des gammes de chgt de format		/								
		Mauvais étui	Contrôle visuel NC	Information erronée/risque sécurité/grand mécontentement client	/	/	Contrôle visuel	N35	1	1	8	8	Défaut inacceptable
			Matière : Défaut fournisseur										
			MO : mauvaise appro interne										
			MO : mauvais vide de ligne										

Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat
Notice	Informe le patient du groupe pharmacologique d'appartenance, mode d'actions et indications, des modalités d'utilisation/conservation/effets secondaires/précautions...	Notice absente	Contrôle visuel NC	Manque d'informations réglementaires du client/risque patient/risque plainte □	/	/	Contrôle visuel	N36	2	2	8	32	Défaut inacceptable
			Machine/MO : défaut de cellule présence notice (shuntée, mal réglée ou HS)										
			Machine : perte de sensibilité de la cellule capacitive (dû aux vibrations machines)										
			Machine : défaut de pince notice										
			MO : non utilisation des gammes de changement de format										
			guk débrayée										
		Deux notices ensemble	Contrôle visuel NC	Mauvaise appréciation visuelle	/	/	Contrôle visuel	N37	3	3	2	18	Défaut mineur NQA = 1,5
			Matière : défaut de machinabilité des notices										
			Matière : notice double										
			Machine : pipe d'aspiration défaillante										
		Mauvaise notice	Contrôle visuel NC	Information erronée/risque sécurité/grand mécontentement client	/	/	Lecteur code barre imprimé sur notice (éjection si NC puis arrêt si 3 NC consécutifs)	N38	1	1	8	8	Défaut inacceptable
			Matière : Défaut fournisseur										
MO : mauvaise approche interne													
MO : mauvais vide de ligne													


Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat
Vignette	Assure la traçabilité et la sérialisation du médicament pour lutter contre la contre façon	Décalée	Contrôle visuel NC	Mauvaise appréciation visuelle/pas d'impact sur mention étuis	/	/	Contrôle visuel Lecteur code barre imprimé sur vignette Italie (éjection si NC puis arrêt si 3 NC consécutifs)	N39	2	1	2	4	Défaut mineur NQA = 1,5
			MO : mauvais réglage du guide										
			MO : mauvais réglage du pas de dépose étiquette										
			MO : mauvais réglage de la tension bande										
			MO et Machine : mauvais passage bande										
			Machine: Décalage rouleau d'entraînement de déchets de la bande										
			Machine : désynchronisation dûe à l'usure du tapis										
		Absence vignette	Contrôle visuel NC	Manque d'informations réglementaires du client/risque plainte	/	/	Contrôle visuel - cellule présence vignette (lecteur code barre) : si absence vignette -> boîte éjectée	N40	1	1	6	6	Défaut critique NQA = 0,04
			MO : mauvais réglage du guide		/	/							
			Machine : glissements entre la poulie et la courroie (courroie défectueuse)		1	/							
			Machine : désynchronisation dûe à l'usure du tapis		/	/							
			MO : mauvais réglage du pas de dépose étiquette		1	/							
			Machine : mauvais passage bande		/	/							
			MO : mauvais réglage de la tension bande		/	/							
MO : mauvais réglage de la vitesse vignetteuse	/	/											

Élément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat		
Vignette	Assure la traçabilité et la sérialisation du médicament pour lutter contre la contre façon	Absence vignette	Machine : défaillance de la cellule de contrôle vignette	Manque d'informations réglementaires du client/risque plainte	/	/	Contrôle visuel - cellule présence vignette (lecteur code barre) : si absence vignette -> boîte éjectée	N40	1	1	6	6	Défaut critique NQA = 0,04		
			Machine: Décalage rouleau d'entraînement de déchets de la bande		/	/									
			Machine : défaillance du système d'éjection		/	/									
			Machine : défaillance de la cellule de détection étui		/	/									
			Machine: Défaut cellule de rattrapage du pas vignette		/	/									
Carton de groupage	Regroupement tertiaire/identification et unité de traitement en logistique	Carton abîmé sans impact produit	Contrôle visuel NC	Mauvaise appréciation visuelle	/	/	Contrôle visuel	N41	2	1	2	4	Défaut mineur NQA = 1,5		
			MO : carton mal mis dans l'encaisseuse												
			MO : mauvaise manutention carton												
		Carton abîmé avec impact produit	Contrôle visuel NC	Insatisfaction client/risque de plaintes pour produit abîmés	/	/	Contrôle visuel	N42	2	1	4	8	Défaut majeur NQA = 0,10		
			MO : carton mal mis dans l'encaisseuse												
			MO : mauvaise manutention carton												
		Carton incomplet	Contrôle visuel NC	Insatisfaction client/risque de plaintes pour manque produit	/	/	Contrôle visuel	N43	2	2	4	16	Défaut majeur NQA = 0,10		
			Matière : 1 étui de côté lors de l'encaissage												
		Défaut fermeture			Contrôle visuel NC	Insatisfaction client/risque de chutes produit	/	/	Contrôle visuel	N44	2	2	4	16	Défaut majeur NQA = 0,10
					MO : réglage de la hauteur scotchuse										
					MO : réglage de la position du rouleau de scotch										
					MO : absence rouleau ou rouleau vide										
			Matière : défaut AC fournisseur (carton/sctoch)												

Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat
Carton de groupage	Regroupement tertiaire/identification et unité de traitement en logistique	Mentions erronées	Contrôle visuel NC	Insatisfaction client/risque de plaintes pour difficulté de traitement en logistique (problème de mise en stock)	/	/	Contrôle visuel	N45	2	1	4	8	Défaut majeur NQA = 0,10
			MO : erreur lors de la préparation/vérification des postes d'impression		1								
		Défaut de marquage (mentions lisibles)	Contrôle visuel NC	Mauvaise appréciation visuelle	/	/	Contrôle visuel	N46	2	1	2	4	Défaut mineur NQA = 1,5
			Cartouche ITM										
			MO : réglage de la hauteur scotcheuse										
			MO : réglage de la position du rouleau de scotch										
			Matière : défaut AC fournisseur (carton/ scotch)										
			Machine : défaut impression										
		Machine : cellule de détection déconnectée											
		Défaut de marquage (mentions illisibles)	Contrôle visuel NC	Insatisfaction client / risque de plaintes	/	/	Contrôle visuel	N47	2	1	4	8	Défaut majeur NQA = 0,10
			Cartouche ITM										
			MO : réglage de la hauteur scotcheuse										
			MO : réglage de la position du rouleau de scotch										
			Matière : défaut AC fournisseur (carton/ scotch)										
			Machine : défaut impression										
			Machine : cellule de détection déconnectée										

Elément	Fonction remplie par l'élément	Mode de défaillance (Défaut)	Causes de la défaillance	Effet de la défaillance	Nombre de déviations	Nombre de plaintes	Moyen de détection	Evaluation					Résultat
Carton de groupage	Regroupement tertiaire/identification et unité de traitement en logistique	Marquage absent	Contrôle visuel NC	Insatisfaction client / risque de plaintes	/		Contrôle visuel Cellule présence étiquette carton	N48	1	1	4	4	Défaut majeur NQA = 0,10
			MO : erreur lors de la préparation/vérification des postes d'impression		1								
			Machine : carte graphique défaillante		1								
			Matière : problème rouleau étiquette carton		/								
			MO : réglage de la hauteur scotcheuse		/								
			MO : réglage de la position du rouleau de scotch		/								
			MO : ruban transfert mal positionné, froissé, cassé		/								
			MO : absence rouleau ou rouleau vide		/								
			Matière : défaut AC fournisseur (carton/ scotch)		/								
			Machine : défaut impression		/								
			Machine : cellule de détection déconnectée		/								

Annexe 8 – Exemple d'un fichier de contrôles IPC et des impressions

A	B	C	D	E	F	Q	R	W	X	Y
	Code article					Contrôles IPC zone répartition atelier bêtaïne 125 mL				
	Numéro de lot	taille de lot		192000	unités					
	Si la taille de lot est différente de la théorie, enregistrer la taille de lot ici, sinon noter N/A			N/A	unités					
	contrôler	10	unités tous les	7272	unités	Calcul prochain n° flacon	Changer son mot de passe		Intérimaire 1 :	
	pour un minimum de	264	échantillons soit	27	contrôles				Intérimaire 2 :	
									Intérimaire 3 :	
									Intérimaire 4 :	
									Intérimaire 5 :	
Date et Heure de prélèvement		N° Flacons	Type de contrôle	Contrôle d'aspect conforme?		VISA	Observations			
				C	NC					
1	11/06/15 00:55	1	Début de lot	X	0					
2	11/06/15 01:31	7273	Routine	X	0					
3	11/06/15 02:25	14545	Routine	X	0					
4	11/06/15 03:07	21817	Routine	X	0					
5	11/06/15 03:45	29089	Routine	X	0					
6	11/06/15 04:47	36360	Routine	X	0					
7	11/06/15 05:15	43632	Routine	X	0					
8	11/06/15 06:08	51502	Début d'équipe	X	0					
9	11/06/15 06:57	58800	Routine	X	0					
10	11/06/15 07:57	68000	Routine	X	0					
11	11/06/15 08:43	75758	Routine	X	0					
12	11/06/15 09:28	83201	Routine	X	0					
13	11/06/15 10:14	91000	Routine	X	0					
14	11/06/15 11:01	98000	Routine	X	0					
15	11/06/15 11:36	105272	Routine	X	0					
16	11/06/15 12:04	112544	Routine	X	0					
17	11/06/15 13:25	119816	Routine	X	0					
18	11/06/15 13:44	128102	Routine	X	0					
19	11/06/15 14:12	130144	Début d'équipe	X	0					
20	11/06/15 15:45	137416	Routine	X	0					
21	11/06/15 16:30	144688	Routine	X	0					
22	11/06/15 17:16	151960	Routine	X	0					
23	11/06/15 17:55	159232	Routine	X	0					
24	11/06/15 18:41	166504	Routine	X	0					
25	11/06/15 19:19	173776	Routine	X	0					
26	11/06/15 20:01	181048	Routine	X	0					
27	11/06/15 20:43	188320	Routine	X	0					
28	11/06/15 20:57	190486	Fin de lot	X	0					
29				O	O					

Code article	30138	BETADINE ZALF 10% 30G I-ML		Impression	24/07/2017 18:06
Numero de lot	XXXX	taille de lot	25328	unités	
contrôler	3	unités tous les	833	unités	
pour un minimum de	120	échantillons soit	40	contrôles	

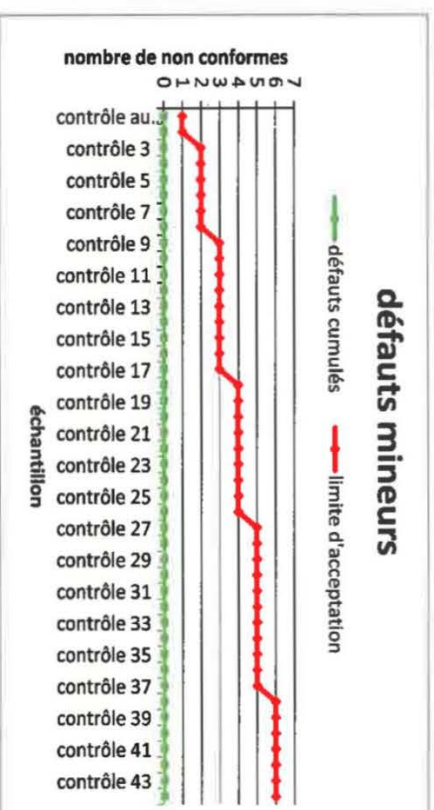
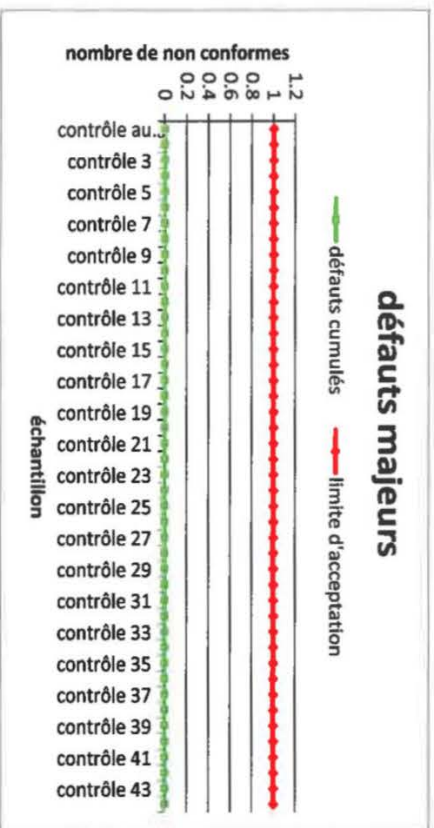
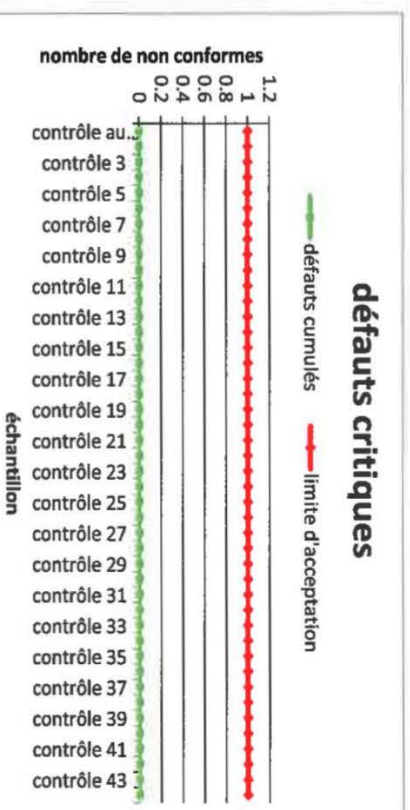
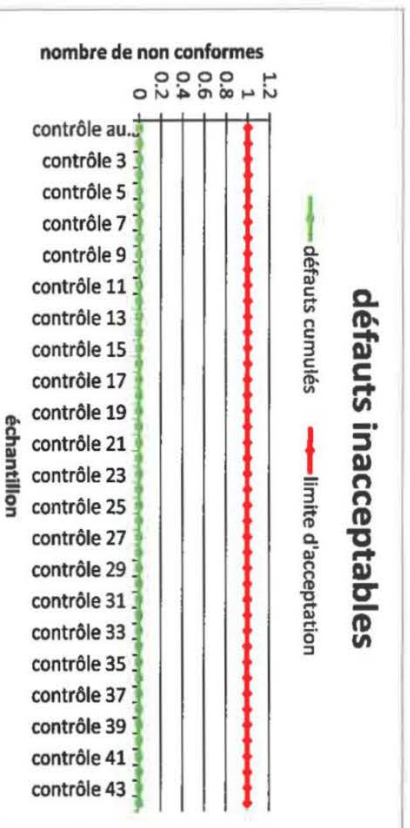
Contrôles IPC sans conditionnement
Date

Date et heure de l'opération	N° carton	Type de contrôle	Contrôle d'aspect production					Etat du lot					Conformité de la production (responsable)	Conformité de la production (titulaire)	Conformité de la production (maître)	Conformité de la production (maître)	USA	Observations
			C	SP	Etat initial	aspect visuel	aspect olfactif	aspect gustatif	aspect tactile	Conformité de la production (responsable)	Conformité de la production (titulaire)	Conformité de la production (maître)						
1	19/07/2017 18:27	1	Unité de test	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
2	19/07/2017 18:50	0	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
3	19/07/2017 18:13	17	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
4	19/07/2017 18:30	25	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
5	19/07/2017 20:31	30	Arrêt > 45 min	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	GD		
6	19/07/2017 20:54	38	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
7	19/07/2017 21:39	46	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
8	20/07/2017 06:37	31	Début d'équipe	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
9	20/07/2017 07:28	59	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
10	20/07/2017 07:33	67	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
11	20/07/2017 07:55	75	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
12	20/07/2017 08:18	83	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
13	20/07/2017 08:47	91	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	CS		
14	20/07/2017 08:23	89	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
15	20/07/2017 10:43	107	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
16	20/07/2017 11:30	115	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
17	20/07/2017 13:01	117	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG	Arrêt supérieur à 45 min le 20/07/17 MG	
18	20/07/2017 14:10	125	Début d'équipe	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
19	20/07/2017 14:31	133	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
20	20/07/2017 15:18	141	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
21	20/07/2017 16:02	148	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
22	20/07/2017 16:02	157	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
23	20/07/2017 16:17	166	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	GD		
24	20/07/2017 16:55	173	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
25	20/07/2017 17:31	181	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
26	20/07/2017 17:56	189	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	GD		
27	20/07/2017 18:38	197	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	GD		
28	20/07/2017 18:40	208	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	GD		
29	20/07/2017 18:13	208	Arrêt > 45 min	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
30	20/07/2017 20:27	216	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
31	20/07/2017 20:50	224	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	GD		
32	20/07/2017 21:15	232	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	FB		
33	21/07/2017 06:33	240	Début d'équipe	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
34	21/07/2017 06:58	248	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
35	21/07/2017 07:21	256	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
36	21/07/2017 07:45	264	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
37	21/07/2017 08:08	272	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
38	21/07/2017 08:36	280	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
39	21/07/2017 09:00	288	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	CS		
40	21/07/2017 09:25	296	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
41	21/07/2017 09:52	304	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
42	21/07/2017 10:41	312	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
43	21/07/2017 11:09	320	Routine	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		
44	21/07/2017 11:44	327	Fin de lot	X	O	O	O	O	O	O	O	ok	ok	ok	ok	MG		

Inséquence 1 :	N/A
Inséquence 2 :	N/A
Inséquence 3 :	N/A
Inséquence 4 :	N/A
Inséquence 5 :	N/A

Contrôles IPC zone conditionnement gels

numéro de lot	XXXXXXX	Impression	24/07/2017 18:05
Code article	10158	BETADINE ZALF 10% 30G I-NL	VISA



DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 22 Septembre 2017

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Julien Désirant</p> <p>Sujet : Déploiement d'une nouvelle méthodologie « In Process Control » sur des lignes de répartition et conditionnement</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : M. Igor CLAROT, Professeur Directeurs : M. Igor CLAROT, Professeur Mme Valérie BERLAND, Pharmacien Juges : Mme Emilie AIZIER, Pharmacien M Clément LARTAUD, Pharmacien</p>	<p>Vu, Nancy, le</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>M. CLAROT Mme Berland <i>[Signature]</i> <i>[Signature]</i> Mr CLAROT</p>
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 8.09.17</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p><i>[Signature]</i> Francine PAULUS</p> 	<p>Vu, Nancy, le 21 SEP. 2017</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p><i>[Signature]</i> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 9994</p>

N° d'identification :

TITRE

Déploiement d'une nouvelle méthodologie « In Process Control » sur des lignes de répartition et conditionnement

Thèse soutenue le 22 Septembre 2017

Par Julien DESIRANT

RESUME :

Cette thèse décrit le travail de fin d'études que j'ai réalisé sur le site de production de Meda Manufacturing à Mérignac, au sein de l'unité Amélioration Continue en Production, du 05 janvier au 30 juin 2015.

L'objectif principal de la mission proposée porte sur le déploiement d'une nouvelle méthodologie des contrôles en cours de production.

Les lignes de répartition et de conditionnement du site disposaient déjà d'une méthodologie de contrôles en cours. Cependant, les fréquences et les quantités prélevées sur les lignes ne permettaient pas la maîtrise du process. La fréquence des contrôles était déterminée de manière empirique : toutes les 30 minutes en répartition et toutes les heures pour le Produit Fini (PF) sauf exception.

Pendant 6 mois, j'ai mis en œuvre une nouvelle méthodologie basée sur la norme ISO-2859-1. Mon travail a été adapté, testé et validé sur 7 ateliers de productions.

MOTS CLES :

- Contrôles en Cours
- Niveau de Qualité Acceptable / Limites d'acceptation
- Analyse de risques
- Macros / Programmation VBA

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Pr. Igor CLAROT</u>	<u>Meda Manufacturing</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/>
<u>Mme Valérie BERLAND</u>		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle