



**HAL**  
open science

# Vide de ligne: amélioration continue, formation des collaborateurs et processus d'habilitation: Application à une ligne de conditionnement primaire en industrie pharmaceutique

Tiffany Rogala

## ► To cite this version:

Tiffany Rogala. Vide de ligne: amélioration continue, formation des collaborateurs et processus d'habilitation: Application à une ligne de conditionnement primaire en industrie pharmaceutique. Sciences pharmaceutiques. 2023. hal-04517086

**HAL Id: hal-04517086**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517086v1>**

Submitted on 22 Mar 2024

**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.



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## 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 bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## 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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2023

---

FACULTE DE PHARMACIE

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

le 10 février 2023, sur un sujet dédié à :

**VIDE DE LIGNE : AMELIORATION CONTINUE, FORMATION DES  
COLLABORATEURS ET PROCESSUS D'HABILITATION**

**APPLICATION A UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE  
EN INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Tiffany ROGALA

née le 27 août 1998

**Membres du Jury**

Président : M. Maxime MOURER, Maître de Conférences

Juges : Mme Sabrina TOUCHET, Maître de Conférences

Mme. Isabelle LARTAUD, Maître de Conférences et Pharmacien industriel

Mme. Claudine BONNETIER, Pharmacien industriel

Mme Frédérique REMY, Pharmacien industriel

## Liste des enseignants

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2022-2023**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référente dotation sur projet (DSP)**

**Référent vie associative**

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

**Responsabilités**

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Patrick MENU

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Emmanuelle BENOIT

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

Dominique DECOLIN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

#### **ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

#### **ENSEIGNANTS**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
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>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</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>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Caroline LAROYE	82	<i>Biothérapie</i>
Julien PERRIN <sup>H</sup>	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

#### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Isabelle BERTRAND <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>

Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

### **ENSEIGNANTS (suite)**

#### Section CNU

\*

#### Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD <sup>H</sup>	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER <sup>H</sup>	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	Informatique en Santé (e-santé)
Franceline REYNAUD	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 <sup>H</sup>	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	Biochimie et Biologie moléculaire

### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

### **PROFESSEUR AGREGÉ**

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

<sup>H</sup> Maître de conférences titulaire HDR

\* 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 DE GALIEN

**En** présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

**D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

**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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

**En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

**De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

**De** coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI  
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS  
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR »

## **REMERCIEMENTS**

Au travers de ces quelques lignes, je tiens à remercier tout particulièrement

**Les membres de mon jury,**

***A Monsieur le Professeur Maxime MOURER,***

Je vous remercie de m'avoir honorée en acceptant de présider mon jury de thèse.

***A Madame le Professeur Sabrina TOUCHET,***

Je vous remercie d'avoir accepté de devenir ma Directrice de thèse. Une véritable reconnaissance pour le temps que vous m'avez consacré et pour les précieux conseils que vous m'avez donnés tout au long de ce travail.

***A Madame le Professeur Isabelle LARTAUD,***

Je vous remercie d'avoir accepté de devenir membre de mon jury.

***A Madame le Pharmacien Claudine BONNETIER,***

Merci à toi pour cette année passée à tes côtés, pour l'entière confiance que tu m'as accordé sur ce projet et d'avoir accepté d'être ma co-Directrice.

***A Madame le Pharmacien Frédérique REMY,***

Je vous remercie de m'avoir guidée dans ce projet et de m'avoir partagé vos précieux conseils d'expert sur le sujet.

**A ma famille,**

***A mes parents,***

Un énorme merci pour cette éducation, pour votre soutien et votre amour. Merci de m'accompagner dans les moments les plus compliqués et d'estomper mes doutes ; je vous dois tout. Vous êtes mes piliers les plus solides, je vous aime.

***A mes grands-parents,***

Un immense merci à mes grands-parents qui m'ont toujours encouragée. Vous êtes ma plus grande inspiration. Un merci tout particulier à mes mamies pour leurs bons petits plats, leurs mots doux et leur courage contagieux.

***A mon papy,***

Merci à toi papy, ma plus belle étoile qui m'a donné toute cette force depuis là-haut. Merci de me guider. Je te l'avais promis qu'un jour je deviendrai Pharmacien, promesse tenue ! Et c'est à toi que je dédie ma Thèse.

**A tous mes amis,**

***A Margaux,***

Depuis nos débuts et jusqu'ici. A toutes ces soirées, tous ces fous rires, toutes ces photos ratées et toutes ces heures au téléphone. Merci pour tout ma sœur de cœur.

***A Juline et Clément,***

A mon fidèle équipage de voyages, toujours unis sur les coups de tête. Merci pour ces folles aventures ensemble, merci pour toutes ces conversations qui n'ont jamais de sens bande de zinzins. Merci pour tout ces souvenirs et ceux à venir.

***A Sophie et Victor,***

La team indus, de Nancy à Dijon, qui l'eut cru. Merci pour tout votre soutien depuis nos débuts, tous ces moments passés ensemble et tout ce qui nous attend, en route pour le show.

***A l'ensemble de mes amis pharma nancéiens,***

A Dorine, Gautier et aux nombreux que je ne peux citer mais qui se reconnaîtront. Merci pour tous ces souvenirs.

***A mes amis bourguignons,***

A Benjamin, Camille, Maeva, Marion, Marine, Marine, Nicolas, Romain, Violette et tous les autres que je ne peux citer, merci pour ces super moments à vos côtés depuis mon arrivée.

***Au Master de Dijon,***

A la promo MOIISE 2021-2022, merci pour cette année incroyablement démesurée le MOIISE gang.

***A Fareva Dijon,***

A toutes les équipes, à toute le Prod et toute ma team Qualité, merci pour cette année.

***A ma nouvelle équipe Urgo,***

Contente d'être revenue aux sources. Merci de me faire progresser chaque jour dans ce nouveau rôle de Pharmacien.

A tous ces bons moments à vos côtés. Mention particulière à la fine équipe de fêtards qui se reconnaîtra, le « je peux pas, j'ai thèse » est enfin terminé !

***A toutes ces belles rencontres depuis le début des années pharma,***

Un grand merci à toutes ces personnes rencontrées lors de mon stage au CHU de Nancy-Brabois, merci à mes Pharmaciens titulaires et à tous mes collègues en officine pour leur pédagogie et leur confiance durant toutes ces années.

***Enfin, à tous les Professeurs de la Faculté de Pharmacie de Nancy,***

Merci pour ces six belles années, toutes ces heures de cours et tous ces partiels angoissants. C'est terminé pour nous mais on n'oubliera rien de vous.

# Table des matières

<i>I.</i>	<i>INTRODUCTION</i> .....	<i>1</i>
<i>II.</i>	<i>PARTIE I : CONTAMINATION CROISEE ET VIDE DE LIGNE : DEFINITIONS ET ENJEUX</i> .....	<i>3</i>
A.	CONTAMINATION CROISEE .....	4
1.	Définition .....	4
2.	Types de contaminations croisées .....	5
3.	Recherche des causes : outils d'investigation .....	6
4.	Sources de contaminations croisées .....	9
5.	Vecteurs de contaminations croisées .....	11
6.	Moyens de prévention des contaminations croisées .....	13
7.	Cas de figures de détection d'une contamination croisée.....	14
8.	Exemples de rappels de lot : actualités .....	19
B.	VIDE DE LIGNE .....	20
1.	Définition .....	20
2.	Différents types de vide de ligne.....	23
3.	Champ d'application.....	24
4.	Processus de vide de ligne.....	26
5.	Documentation.....	28
6.	Enjeux du vide de ligne.....	30
<i>III.</i>	<i>PARTIE II : AMELIORATION CONTINUE : METHODOLOGIE APPLIQUEE AUX LIGNES DE CONDITIONNEMENT</i> .....	<i>31</i>
A.	AMELIORATION CONTINUE : GENERALITES .....	31
1.	Principe.....	31
2.	Origine .....	31
3.	Exemples d'outils.....	33
B.	ETAT DES LIEUX DU PARC DE CONDITIONNEMENT .....	34
1.	Description des lignes de conditionnement.....	34
2.	Évènements Qualité pour vides de ligne non conformes .....	37
3.	Analyse de criticité .....	41
4.	Choix de la ligne pilote du projet .....	46
5.	Choix de l'outil d'amélioration continue .....	48
C.	LIGNE PILOTE : CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE FORMES LIQUIDES .....	48
1.	Objectifs du projet.....	48
2.	Champ d'application : description de la ligne .....	49

3.	Ressources : collaboration interservices .....	51
4.	Définition du plan d'action .....	52
D.	AMELIORATION CONTINUE APPLIQUEE A UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE FORMES LIQUIDES .....	53
1.	Organisation du groupe de travail.....	53
2.	Amélioration continue pratique.....	54
3.	Amélioration continue documentaire.....	70
IV.	<i>PARTIE III : PROCESSUS DE FORMATION ET D'HABILITATION DU PERSONNEL AU VIDE DE LIGNE</i> .....	73
A.	INCLUSION DES COLLABORATEURS .....	73
1.	Critères d'inclusion des formateurs .....	73
2.	Critères d'inclusion du personnel à habilitier .....	74
B.	PROCESSUS DE FORMATION .....	76
1.	Formation théorique .....	76
2.	Formation pratique .....	77
C.	PROCESSUS D'HABILITATION .....	79
1.	Modalités d'évaluation.....	79
2.	Attribution de l'habilitation initiale.....	81
3.	Enregistrement et traçabilité de l'habilitation .....	82
4.	Non attribution de l'habilitation : impact(s) .....	84
D.	SUIVI DE L'HABILITATION .....	84
1.	Maintien de l'habilitation .....	84
2.	Destitution de l'habilitation .....	86
3.	Réhabilitation .....	88
V.	<i>CONCLUSION</i> .....	89
VI.	<i>BIBLIOGRAPHIE</i> .....	91

## Liste des abréviations

AC	Articles de Conditionnement
AQ	Assurance Qualité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Actions Correctives et Actions Préventives
CQ	Contrôle Qualité
DDL	Dossier De Lot
EMA	Agence Européenne du Médicament
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Practice
ICH	International Council for Harmonisation
ISO	Organisation Internationale de Normalisation
MP	Matière Première
PDCA	Plan-Do-Act-Check (outil d'amélioration continue)
PF	Produit Fini
QQOQCCP	Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi (outil d'investigation)
SFC	Semi-Fini Conditionné
SFF	Semi-Fini Fabriqué
VDL	Vide De Ligne
ZC1	Zone de Conditionnement 1
ZPP	Zone de Production Pharmaceutique
5M	Matériel, Méthode, Moyen, Milieu, Main d'œuvre (outil d'investigation))

## Liste des figures

Figure 1: Représentation de l'outil d'investigation "5 pourquoi" .....	7
Figure 2: Diagramme d'Ishikawa, représentation de la méthode des "5M".....	8
Figure 3: Diagramme d'Ishikawa des causes potentielles de contaminations croisées (5).....	12
Figure 4: Processus de production des produits de santé et opérations de prévention des contaminations croisées .....	22
Figure 5: Roue de Deming, représentation de l'outil d'amélioration PDCA (16) .....	33
Figure 6: Pyramide du risque des évènements Qualité.....	37
Figure 7: Liste des critères choisis pour réaliser une analyse de criticité.....	44
Figure 8: Photographie de la ligne de conditionnement 4.....	50
Figure 9: Représentation schématisée de la ligne 4, étapes du conditionnement primaire .....	51
Figure 10: Représentation schématisée des blocs fonctionnels de la ligne 4 .....	56
Figure 11: Schéma du parcours de vide de ligne de l'équipement de conditionnement.....	60
Figure 12: Schéma du parcours à suivre pour vider l'environnement de conditionnement.....	61
Figure 13: Pictogrammes utilisés en management visuel.....	62
Figure 14: Visualisation des diffuseurs, installation d'un miroir.....	63
Figure 15: Visualisation des capots, installation d'un miroir .....	64
Figure 16: Accessibilité à la girafe diffuseurs, ouverture du carter en inox.....	65
Figure 17: Installation de plaques transparentes.....	66
Figure 18: Illustration de la visibilité apportée par l'amélioration technique .....	66
Figure 19: Visualisation des valves poches, installation d'un carter de protection transparent.....	67
Figure 20: Bloc fonctionnel n°1 jaune.....	68
Figure 21: Bloc fonctionnel n°2 vert.....	69
Figure 22: Extrait de l'instruction illustrant des points de contrôle du bloc n°1 jaune.....	71
Figure 23: Extrait de l'instruction illustrant des points de contrôle du bloc n°3 bleu .....	72
Figure 24: Logigramme correspondant au processus d'attribution de l'habilitation initiale.....	82
Figure 25: Logigramme correspondant au processus de maintien de l'habilitation .....	86

## Liste des tableaux

<i>Tableau 1: Principales causes de contaminations croisées associées à chaque étape du flux produit (tableau adapté à partir du document (5))</i> .....	10
<i>Tableau 2: Description des lignes de conditionnement</i> .....	36
<i>Tableau 3: Cotation de la gravité G des événements Qualité</i> .....	38
<i>Tableau 4: Cotation du risque des critères "Logistique de la ligne"</i> .....	44
<i>Tableau 5: Cotation du risque des critères "Produits conditionnés"</i> .....	45
<i>Tableau 6: Cotation du risque des critères "Qualité"</i> .....	45

## I. INTRODUCTION

La production des médicaments est encadrée par une réglementation stricte qui permet de garantir la Qualité des produits. Cette dernière est pleinement corrélée à l'efficacité que doit conférer le médicament avec ses propriétés thérapeutiques, préventives ou à visée diagnostic. De plus, la Qualité du produit est également en lien direct avec la sécurité du patient qui ne doit à aucun moment être négligée.

Ces trois caractéristiques fondamentales des produits de santé que sont la Qualité, l'Efficacité et la Sécurité ne doivent jamais être entravées. Elles sont assurées par le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Il s'agit du guide pilier dans la production de médicaments. En effet, ce référentiel aborde les requis obligatoires à suivre tout au long du processus de fabrication. Les BPF font entre autres référence à des opérations critiques rencontrées au sein du flux produit. Parmi elles, le vide de ligne est cité. Cette étape est rencontrée plusieurs fois lors de la production, notamment après la fabrication décrite comme la préparation du médicament par mélange de Matières Premières (MP), mais aussi lors des étapes de conditionnement des produits. Le but unique de cette opération critique, qu'est le vide de ligne, est de prévenir toute contamination croisée qui serait susceptible de représenter un risque pour la santé du patient.

L'objectif de ce travail est de s'impliquer dans une démarche d'Amélioration Continue des pratiques actuelles relatives au vide de ligne. Il s'agit de remettre en question les méthodes pratiquées afin de gagner en performance, continuer de garantir la Qualité du produit et ce, de façon homogène, fiable et répétable par tous les collaborateurs.

Ce récit retrace l'intégralité de la démarche qui a été suivie tout au long du projet. Pour précision, ce travail s'applique uniquement aux opérations de vide de ligne menées après un conditionnement de médicaments. Il n'évoquera à aucun moment le vide des équipements dédiés au mélange des MP pour la fabrication des médicaments

Le présent écrit débutera par la notion de contamination croisée ; il abordera ensuite les principes et les enjeux que représentent le vide de ligne (Partie I). Il est essentiel de dépeindre le périmètre concerné par le projet afin de faciliter la compréhension par tous.

Une autre notion essentielle à évoquer est celle de l'Amélioration Continue. Ce concept est de plus en plus répandu en industrie pharmaceutique. Il répond à des principes fondamentaux permettant de gagner en performance par le biais de divers outils spécifiques ; cela fera l'objet d'une partie dédiée (Partie II).

Le projet en tant que tel a débuté par un état des lieux du parc de conditionnement composé de 11 lignes. L'Amélioration Continue est applicable à l'ensemble des lignes du parc. En revanche, il faudra d'abord identifier la ligne test du projet qui servira de support pour dupliquer la méthode aux autres lignes. Dès lors que toute cette étape préliminaire sera réalisée, nous définirons les objectifs projetés ainsi que le plan d'action établi pour la ligne pilote choisie.

Le plan d'action a un champ d'application large balayant à la fois des améliorations de la méthode spécifique aux opérations de vide de ligne mais aussi des améliorations type technique et documentaire.

D'autre part, la mise en pratique du vide de ligne en tant que tel n'est pas le seul axe d'amélioration recherché. En effet, au cours de ce travail, le parcours de formation et le processus d'habilitation se sont aussi vus redéfinis intégralement.

La formation est définie comme une action permettant d'acquérir, de réviser ou d'approfondir des connaissances et des compétences. Les connaissances sont assimilables à la formation théorique alors que les compétences font davantage référence à la formation pratique. L'habilitation autorise quant à elle un collaborateur à réaliser une activité en autonomie.

Ces deux points peuvent être illustrés comme les bases de la pyramide de la Qualité. Enseigner une méthode et s'assurer que celle-ci est acquise est primordial pour limiter le risque de non-conformité au sein d'un procédé. C'est pourquoi, une dernière partie (Partie III) sera consacrée à l'élaboration d'une toute nouvelle stratégie de formation et d'habilitation des collaborateurs avec les différents aspects pris en compte pendant la réflexion.

Pour rappel, tout ce projet a été réalisé au sein d'une zone de conditionnement uniquement. Les stratégies décrites tout au long de ce travail sont définies au sein du site de Production dans lequel a été réalisé ce projet. Elles sont donc adaptées aux besoins de celui-ci et en accord avec son système Qualité. Aucune des actions et des stratégies qui seront décrites ne sont exhaustives. Elles sont perfectibles et ajustables à chaque site pharmaceutique qui désirerait s'en inspirer.

## II. PARTIE I : CONTAMINATION CROISEE ET VIDE DE LIGNE : DEFINITIONS ET ENJEUX

### **Préambule**

L'industrie pharmaceutique est encadrée par une législation stricte permettant ainsi d'éviter toute dérive et de garantir des produits de santé de qualité. L'intérêt de Santé Publique et la sécurité des patients sont les maître-mots en Production. Tout risque doit être identifié et prévenu. La contamination croisée fait partie des risques les plus redoutés et doit être maîtrisée par de nombreux moyens, dont les opérations de vide de ligne.

En France, les exigences réglementaires relatives aux médicaments sont encadrées par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) publiées par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé (ANSM). Toutes les industries pharmaceutiques doivent respecter ces règles pour obtenir l'autorisation de fabriquer et distribuer des produits de santé.

Les BPF sont elles-mêmes déployées depuis les Good Manufacturing Practices (GMP), référentiel européen publié par l'European Medicines Agency (EMA) à tous les pays membres de l'Union Européenne.(1)

Du côté des États-Unis, le référentiel applicable sont les current Good Manufacturing Practices (cGMP) publiées dans le Code of Federal Regulations (CFR).(1)

En parallèle des BPF et autres textes internationaux, des référentiels davantage mondialisés avec un impact à l'international existent. En effet, on peut immédiatement citer l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Il s'agit du conseil international d'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage humain.

Cet organisme unique créé en 1990 réunit à la fois les autorités réglementaires mais aussi des représentants de l'industrie pharmaceutique. Trois zones du monde sont représentées : les États-Unis, l'Europe et le Japon.

Le but étant d'échanger sur les aspects scientifiques et techniques des produits afin d'établir des lignes directrices, plus connues sous le nom anglais « Guidelines ». Ces lignes sont très appliquées par les autorités des produits de santé.

L'objectif commun est de parvenir à une plus grande harmonisation entre tous les pays du monde et garantir la production de médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité pour les patients.(2)

Tous ces référentiels définissent les notions de contamination croisée et de vide de ligne. Ils citent également les exigences à atteindre. En revanche, aucun texte ne détaille comment parvenir à ces obligations de résultats. Chaque industrie applique les méthodes qu'il souhaite, développe un système Qualité qui lui est propre et utilise les moyens qui lui sont le plus adaptés. Les exigences attendues sont rédigées par des phrases simples avec un vocabulaire général accessible à tous avec comme objectif que ces requis puissent être applicables et respectés par toutes les industries.(1)

## A. CONTAMINATION CROISEE

### 1. Définition

Les BPF définissent la contamination croisée comme étant la « *contamination d'un produit par un autre* ». (Glossaire des BPF) (3)

Cette définition simple est retrouvée dans le glossaire du référentiel des médicaments. Néanmoins, la contamination croisée est également décrite dans le paragraphe 5.18 du chapitre 5 Production de la façon suivante : « *La contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou produit doit être évitée.* » (Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 5, Paragraphe 5.18 des BPF) (3)

La réglementation pharmaceutique impose aux industries du médicament de s'affranchir de tout risque de contamination croisée lors des étapes de fabrication d'un produit. Ce risque de contamination accidentelle, par quelconque élément physique, chimique ou biologique doit être évalué et prévenu par un système Qualité opérationnel efficace et approprié. L'ANSM évoque ce prérequis obligatoire comme suit : « *Ce risque de contamination croisée accidentelle dû à la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols, matériel ou organismes génétiques issus de substances actives, ou d'autres matières premières ou de produits en cours de fabrication, ou encore de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des opérateurs, doit être évalué.* » (Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 5, Paragraphe 5.18 des BPF) (3)

Il est important d'évoquer que ce type de contamination n'est pas exclusivement appréhendé dans le domaine de la santé. En effet, outre les industries pharmaceutiques, le domaine agroalimentaire est aussi confronté à ce type de problème. Dans cette branche du secteur industriel, les produits qui en sont issus ne sont pas destinés à une visée thérapeutique ou

diagnostic. Néanmoins, les produits sont tout de même ingérés oralement et distribués de façon systémique dans l'organisme humain ou animal via l'appareil digestif. Les industries alimentaires sont elles aussi amenées à devoir mesurer les conséquences sanitaires qu'auraient une contamination croisée sur la santé publique après commercialisation. Ainsi, la littérature agroalimentaire permet de retrouver des descriptions accessibles concernant les contaminations croisées. Par exemple, l'agence canadienne d'inspection des aliments les définit comme suit : « *Il s'agit du déplacement ou du transfert physique non intentionnel d'un danger de nature biologique, chimique ou physique d'une personne, d'objet ou d'un lieu à un autre.* » (4)

## 2. Types de contaminations croisées

La contamination croisée est définie de façon simple et compréhensible par tous dans le guide des BPF. Toutefois, nous devons distinguer deux types de contaminations croisées : la contamination croisée successive et la contamination croisée simultanée.(5)

- **La contamination successive**

La contamination successive est retrouvée dans une situation où les lignes de production sont non dédiées. Est considéré par « non dédié » un équipement qui ne fabrique pas un seul et unique produit ; mais qui est capable de fabriquer plusieurs produits différents.(5) Dans ce cas de figure, un élément du lot précédent est resté sur la ligne de production et va contaminer le lot suivant. Ainsi, le composant incriminé provenant du produit A fabriqué sur une ligne X ira contaminer la fabrication du produit B, lui-même fabriqué sur cette même ligne X.

- **La contamination simultanée**

La contamination simultanée met quant à elle plusieurs produits et plusieurs équipements en jeu. Ce type de contamination est observé lorsque des produits différents sont fabriqués simultanément sur des équipements différents mais proches géographiquement.(5)

Par exemple, des sprays liquides A requièrent des diffuseurs nasaux de type 1 et sont fabriqués sur la ligne X. Des sprays liquides B, requièrent des diffuseurs nasaux de type 2 et sont fabriqués sur la ligne Y. Les lignes X et Y sont voisines dans l'atelier de Production. Ces lignes et leurs zones de mises à dispositions des articles de conditionnement respectifs ne sont pas séparées strictement par un moyen physique et robuste. Dans cette situation, une contamination simultanée pourrait par exemple provenir d'une erreur humaine par inadvertance ayant conduit à un échange de diffuseurs nasaux interlignes.

### 3. Recherche des causes : outils d'investigation

Une situation de contamination croisée impose de mettre en place des actions de correction immédiates. En parallèle de ces actions, il faut obligatoirement rechercher la cause de la défaillance ; ce travail se fait en collaboration entre les services Production et Qualité. Pour cela, il est essentiel de mener une investigation complète, et ce, afin d'envisager toutes les hypothèses de cause possibles. L'objectif final étant de déterminer la ou les source(s) de contamination ainsi que le ou les vecteur(s) responsable(s) de l'écart Qualité critique rencontré.

Pour parvenir à retracer le scénario qui aurait pu se passer, les équipes utilisent des outils d'investigation qui leur permettent d'avancer méthodiquement et progressivement sur la réflexion dans le but d'oublier aucun élément.

De nombreux outils sont employés lors des investigations. Toutefois, seules trois méthodes, considérées comme les plus utilisées en industrie pharmaceutique, seront présentées ci-dessous : le « QQQQCCP », les « 5 pourquoi » et les « 5M ».

#### *a) Le « QQQQCCP »*

Le « QQQQCCP » est une méthode d'investigation qui repose sur une succession de questions. Ces dernières permettent recenser toutes les informations et de définir précisément la problématique. Les questions qui reprennent l'acronyme de la méthode sont les suivantes : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ? Il s'agit ici d'une technique qui permet de structurer et de classer les informations que l'on a recueilli à partir d'un problème. L'objectif est d'établir un questionnement logique afin de cerner une situation passée sans se disperser dans la réflexion ni oublier d'éléments.

En obtenant une réponse à chacune de ces interrogations, l'équipe est capable de dresser un tableau détaillé du problème et d'en identifier l'origine.

#### *b) Les « 5 pourquoi »*

Les « 5 pourquoi » est un outil de résolution de problème qui permet de remonter jusqu'à la cause racine par une répétition à cinq reprises de la question « pourquoi ? ».

Le point de départ est la cause réelle du problème. En effet, l'équipe doit identifier la cause la plus probable parmi des hypothèses. Cet outil est donc très souvent associé à la méthode des « 5M » ; cette dernière permet de mettre en évidence la cause la plus plausible, les « 5 pourquoi » permettent quant à eux de déterminer pourquoi cette cause s'est produite.

C'est donc à partir d'une cause réelle validée sur le terrain que peut débuter le « 5 pourquoi ». L'objectif est d'identifier la cause racine et d'être capable de répondre à la question « Pourquoi cette cause réelle sur le terrain est-elle apparue ? » en fin d'investigation. Pour parvenir à répondre à cette ultime question, il faut enchaîner successivement cinq fois « Pourquoi ? » en partant de la cause réelle avérée.

La réponse à l'interrogation du premier niveau fait l'objet elle-même de la question du niveau suivant et ainsi de suite cinq fois jusqu'à pointer l'origine profonde de la défaillance. Par cette méthode très simple uniquement basée sur des questions élaborées de manière pertinente, l'équipe d'investigation est capable d'identifier le problème et par conséquent, prendre les décisions adéquates et mettre en place les actions de corrections et de prévention nécessaires. Néanmoins, répéter la question cinq fois n'est pas toujours utile. En pratique courante, la cause racine est identifiée au deuxième ou troisième niveau de l'outil.

La figure 1 suivante illustre cette méthode basée sur un raisonnement en cascade permettant de passer du problème à sa cause racine.

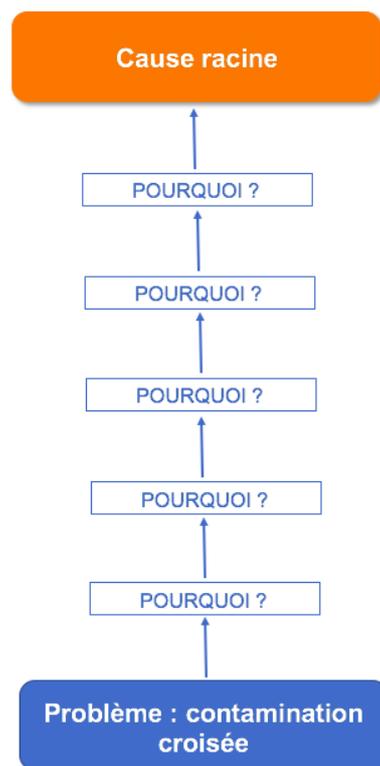


Figure 1: Représentation de l'outil d'investigation "5 pourquoi"

c) Les « 5M » : diagramme d'Ishikawa

La méthode des « 5M » correspond au diagramme d'Ishikawa, appelé aussi diagramme en « arête de poisson ». Il s'agit d'une méthode très populaire en industrie.

Lorsqu'un problème survient soudainement et qu'il faille investiguer et déterminer la ou les causes potentielles, il s'agit d'un des outils les plus utilisés. Cette méthode permet de classer les idées afin d'identifier toutes les hypothèses possibles mais de façon structurée. En effet, les « 5M » sont définis par les cinq thèmes suivants :

- **Main d'œuvre** : le personnel qui réalise l'opération ;
- **Matériel** : l'ensemble des machines, équipements et tout autre ustensiles ou outils utilisés pendant l'opération ;
- **Matière** : tous les composants, chimiques et physiques, étant impliqués dans l'opération ;
- **Méthode** : le mode opératoire (la façon de faire), la stratégie dont est réalisée l'opération ;
- **Milieu** : l'environnement où l'opération est réalisée.

A partir de ces cinq thèmes, il faut définir les hypothèses une à une qui pourraient être impliquées dans le problème.

Chaque « M » correspond à une arête ; chaque arête prend origine à l'arête centrale. La représentation populaire du diagramme d'Ishikawa est illustrée par la figure 2 ci-dessous.

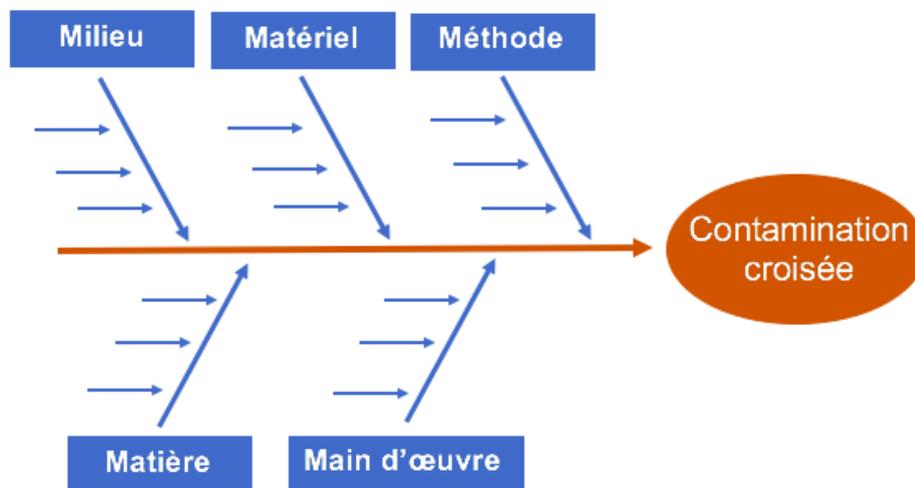


Figure 2: Diagramme d'Ishikawa, représentation de la méthode des "5M"

Après avoir établi une liste d'hypothèses, il faut ensuite analyser rationnellement les causes plausibles afin d'identifier la cause réelle du problème ; ou bien isoler à minima deux à trois hypothèses maximums. Le but étant d'identifier les causes racines de ces dernières et de mettre en place les actions nécessaires.

#### 4. Sources de contaminations croisées

Dans la langue française, une source est définie comme étant un « élément à l'origine de quelque chose ». La source d'une contamination croisée est « le foyer » de cette dernière ; la « provenance de ». (6) Toutes ces définitions très simples, retrouvées dans les dictionnaires français, permettent de comprendre davantage la notion de source. Cette dernière étant à distinguer du vecteur, notion abordée dans la partie suivante du récit, au paragraphe II.A.5 « Vecteurs de contaminations croisées ».

Une contamination croisée peut provenir de n'importe quel élément participant à la production d'un médicament. Chaque composant intervenant dans la fabrication d'un produit représente un risque pour les autres productions du site. L'environnement représente également un risque. Une contamination peut provenir de l'air ambiant et même du personnel de Production. De plus, une contamination croisée peut survenir à n'importe quelle étape du flux produit ; dès la réception des articles de conditionnement (AC) et des MP jusqu'à l'expédition des produits finis (PF) en passant par toutes les étapes de stockage, fabrication et conditionnement.

Les principales causes de contaminations croisées associées à chaque étape du flux produit sont recensées dans le tableau 1 ci-dessous

Il s'agit seulement des causes identifiées comme les plus récurrentes dans la vie du produit. Cette liste n'est donc pas exhaustive.

Tableau 1: Principales causes de contaminations croisées associées à chaque étape du flux produit (tableau adapté à partir du document (5))

Étape du flux produit	Causes principales et récurrentes de contamination croisée
Réception	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confusion entre contenants</li> <li>• Mélange de produits ou de lots sur la palette (livraison)</li> </ul>
Prélèvement	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contamination liée à l’habillage</li> <li>• Nettoyage matériel de prélèvement non conforme</li> </ul>
Stockage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispersion accidentelle</li> <li>• Mauvaise identification</li> <li>• Inversion d’emplacement</li> </ul>
Pesée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Environnement non maîtrisé</li> <li>• Contamination liée à la main d’œuvre par manque de formation</li> </ul>
Chargement des matières	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Environnement de la zone de chargement non maîtrisé</li> <li>• Nettoyage non conforme (inexistant ou insuffisant)</li> <li>• Erreur chargement par mauvaise identification des contenants</li> <li>• Contamination liée à l’habillage du personnel</li> </ul>
Production	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contamination liée à la main d’œuvre (flux personnel, formation et habilitation)</li> </ul>
Nettoyage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthode mal appliquée par le personnel</li> <li>• Procédures non suffisamment claires</li> <li>• Contamination du matériel propre par l’habillage</li> </ul>
Conditionnements primaire et secondaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d’un élément du produit précédent (éléments de conditionnement, produits conditionnés, documentation, déchets, mentions de marquages) : contamination successive</li> <li>• Introduction d’articles ou produits étrangers provenant d’un autre équipement par mélange de références de contenants par exemple</li> <li>• Contamination par l’habillage du personnel</li> </ul>
Stockage et expédition des PF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mélange de produits sur la palette</li> <li>• Mauvaise identification des palettes dans leurs zones de stockage</li> </ul>

Toutes les sources potentielles doivent être identifiées et le danger de contamination doit être mesuré au cours d’une analyse de risque. L’objectif est d’assurer la prévention en mettant en place des moyens de lutte adaptés.

Les principales sources de contamination croisée les plus évidentes issues des éléments de Production directement sont les suivantes (5) :

- Les Matières Premières (MP) : les principes actifs et les excipients ;
- Les Articles de Conditionnement (AC) :
  - Primaire : flacons, blisters, sachets plastiques, ampoules, ...
  - Secondaire : notices, étuis, étiquettes d'inviolabilités, ...
  - Tertiaire : cartons, fardeaux, ... ;
- Les produits intermédiaires : les mélanges de poudres ou de pâteux et les solutions ;
- Les produits Semi-Finis Fabriqués (SFF) : produits en sortie de fabrication, non conditionnés ;
- Les Semi-Finis Conditionnés (SFC) : produits issus du conditionnement primaire et secondaire ;
- Les Produits Finis (PF) : produits finaux ayant subis toutes les étapes de production ;

D'autres sources de contamination croisée sont tout aussi importantes :

- Les mentions marquées pour l'identification du produit : numéro de lot, code article et date de péremption ;
- La documentation du lot ;
- Les paramètres de réglages de production ;
- Les pièces de format sur l'équipement ;
- Les particules circulant dans l'air ambiant et l'eau ;
- Les particules physique, chimique ou biologique contaminant le matériel de Production.

## 5. Vecteurs de contaminations croisées

De la même façon que pour la source, définissons simplement la notion de vecteur à partir d'un dictionnaire de la langue française. Ce dernier est décrit comme étant « une chose ou une personne qui sert d'intermédiaire » (7).

Il s'agit d'un agent servant de support à la transmission de quelque chose. Les vecteurs doivent également tous être identifiés dans une analyse de risque. Les industries pharmaceutiques s'engagent à les maîtriser au mieux.

Les principaux vecteurs sont détaillés ci-dessous (8) :

- Le personnel : la contamination peut provenir d'une erreur humaine non intentionnelle. Elle peut aussi provenir de l'habillement avec un transport de particules inter-production par les vêtements ;

- Les équipements et les matériels utilisés : ces derniers peuvent être mal nettoyés laissant des résidus contaminants. Une mauvaise identification peut également être à l'origine d'une contamination croisée ;
- L'air ambiant : le flux d'air doit être maîtrisé via un jeu de pressions définies selon le risque de pollution des zones adjacentes. L'air circulant est l'un des principaux vecteurs de particules à risque de contamination ;
- Les contenants et les emballages de MP et AC ;
- Les fluides : l'eau et le gaz ;
- Les outils techniques utiles à la maintenance sur ligne.

Lors d'une contamination croisée, les sources et les vecteurs doivent être identifiés. Il est impératif de trouver la cause racine du problème afin de mettre en place des actions de correction immédiates ainsi que des actions de prévention pour maîtriser le risque à long terme.

La figure 3 ci-dessous donne un aperçu des différentes causes possibles sur un site de production pharmaceutique au travers des « 5M » du diagramme d'Ishikawa. Cette représentation n'est en rien une liste exhaustive. Il s'agit seulement des principales causes à ne pas négliger.(5)

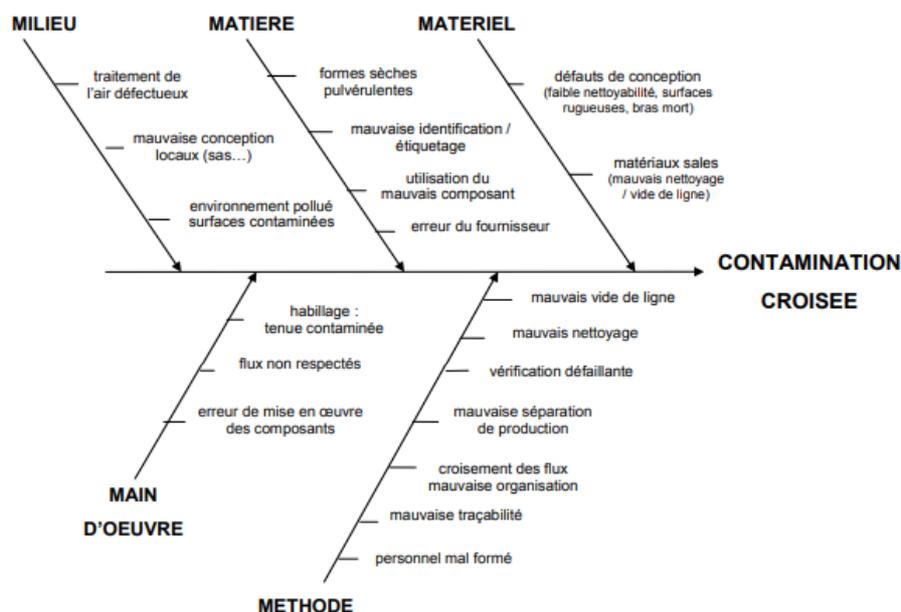


Figure 3: Diagramme d'Ishikawa des causes potentielles de contaminations croisées (5)

## 6. Moyens de prévention des contaminations croisées

Les contaminations croisées peuvent être évitées par différents moyens. En effet, de nombreuses actions sont mises en place sur tous les sites pharmaceutiques afin de lutter contre cet écart Qualité pouvant causer un risque sanitaire important.

L'ensemble des moyens peut être défini à partir de l'outil des « 5M » (méthode décrite précédemment dans le paragraphe A.5. a. de cette même partie).

Les moyens de prévention sont décrits ci-dessous, thème par thème selon le diagramme d'Ishikawa.

Les moyens de prévention relatifs au milieu :

- Les locaux sont clairement identifiés ;
- Les conditions de stockage sont strictes, respectées et suivies ;
- La conception des locaux est adaptée aux activités et aux flux ;
- Des séparations physiques et aérauliques sont en place ;
- Les locaux sont rangés et entretenus régulièrement. Ils doivent être propres et désinfectés ;
- L'accès aux locaux est sécurisé ;
- Des dispositifs anti nuisibles sont en place.

Les moyens de prévention relatifs au matériel :

- Le matériel est identifié ;
- Le matériel est entretenu régulièrement, qu'il s'agisse du nettoyage/désinfection ou d'un entretien technique préventif ou curatif ;
- Les flux empruntés par le matériel sont dédiés et respectés (le matériel sale ne croise pas le matériel propre).

Les moyens de prévention relatifs à la main d'œuvre :

- Le personnel est formé et qualifié aux opérations qui lui sont attribuées. Une formation spécifique est consacrée aux BPF ;
- Le personnel respecte les règles d'hygiène et d'habillement ;
- Le personnel respecte rigoureusement les flux définis au sein de l'usine ;
- Le personnel a conscience des responsabilités qui lui sont confiées.

Les moyens de prévention relatifs aux matières :

- Les matières sont contrôlées dès leur réception ;
- Les matières respectent aussi les flux au sein de l'usine ;

- La gestion des déchets est organisée.

Enfin, la prévention contre les contaminations croisées relative aux méthodes prévoit les moyens suivants :

- Le respect strict des flux (air, personnel, matières, matériels) ;
- Le vide de ligne ;
- Le nettoyage ;
- Les instructions et procédures des opérations à réaliser ;
- La formation complète du personnel à chaque opération prévue.

## 7. Cas de figures de détection d'une contamination croisée

### a) *Détection avant libération : gestion en interne de l'entreprise*

Lorsqu'une contamination croisée est détectée avant la libération du lot, un protocole propre à chaque entreprise et adapté à chaque situation rencontrée, mais de principe similaire entre industries pharmaceutiques, doit être respecté. Les actions menées doivent permettre de sécuriser la production immédiatement en corrigeant l'anomalie. Il faudra aussi mener une investigation afin de trouver la cause racine du problème puis mettre en place des moyens pour prévenir efficacement ce défaut à moyen et long terme.

La contamination croisée peut être détectée en cours de production du lot. Elle peut aussi l'être plus tard dans le cycle de vie du produit, lors de l'analyse des échantillons du lot au laboratoire de Contrôle Qualité (CQ), une fois que le lot est achevé.

Lorsque la contamination est détectée par l'équipe opérationnelle pendant la production, celle-ci se rend compte soudainement de la présence d'un élément étranger au lot en cours. L'opérateur doit immédiatement interrompre sa production, que ce soit pendant la fabrication ou bien le conditionnement, et avertir un responsable ainsi qu'un membre de l'Assurance Qualité (AQ). Ces derniers procèdent à l'enregistrement d'une déviation Qualité afin de suivre et tracer cet écart dans le cycle de vie du lot.

La première action est de mesurer la criticité de la contamination ainsi que son étendue au lot. Il faut ensuite sécuriser la partie du lot déjà produite. Il s'agit de prendre la décision la plus adaptée selon le risque. Par exemple, une contamination croisée entre des MP ou bien une contamination issue d'un matériel sale par exemple conduira à la destruction du lot. En revanche, lors du conditionnement, le défaut peut parfois être corrigé. Il faudra s'assurer que le ou les élément(s) étranger(s) soit le(s) seul(s) et qu'il n'en annonce pas d'autres. Pour ce faire, les équipes révisent attentivement l'intégralité de l'équipement dans son environnement

en réalisant un vide de ligne exceptionnel. Une fois que l'équipement est jugé comme ne présentant plus de risque, la production peut reprendre. Néanmoins, il est indispensable de s'assurer que toute la partie du lot produite avant détection de la contamination ne soit pas impactée. Pour ce faire, selon la gravité de la contamination et selon les circonstances de découverte, le lot peut être repris intégralement avec contrôle de tous les produits sans exception ou partiellement via un contrôle statistique sur une fraction du lot.

Le contrôle statistique basé sur une loi statistique nous assure que la proportion recontrôlée est représentative du reste du lot avec une probabilité de risque négligeable.

En revanche, lorsque la gravité et l'étendue du défaut sont très importantes représentant un risque majeur pour la santé du patient, la décision immédiate est la destruction complète du lot. Le lot défectueux n'est pas le seul à être recontrôler. Il faudra également parfois envisager de retraiter des lots précédents selon les circonstances de la contamination comme le mentionne le paragraphe 8.11 de la partie 1 des BPF. (3)

Lorsque la contamination croisée est détectée au laboratoire de contrôle, la démarche à suivre sera identique. Il est impératif de sécuriser l'intégralité du lot et prendre les décisions nécessaires adaptées à la cause identifiée.

Qu'il s'agisse d'un retraitement de lot(s), total ou partiel, ou bien de la destruction d'un ou plusieurs lots, l'enjeu économique pour l'entreprise est non négligeable.

En parallèle des actions immédiates, la collaboration entre services Production et Qualité est indispensable pour mener une investigation afin d'identifier la cause racine de la déviation comme l'exige le paragraphe 8.16 de la partie 1 des BPF. (3)

Les différentes méthodes employées sont celles présentées dans le paragraphe II.A.3.

Suite à cela, des actions correctives et actions préventives doivent être définies (Corrective Action and Preventive Action : CAPA). Leurs mises en place à court, moyen ou long terme doit être respectées et fait l'objet d'un suivi d'efficacité rigoureux par le service AQ. Ces notions sont abordées dans la partie 1 des BPF, paragraphe 8.18. (3)

#### *b) Détection après mise sur le marché : gestion en externe*

##### *(1) Impact de Santé Publique*

Trois principes indérogables encadrent le cycle de vie du médicament. Il s'agit de la Sécurité vis-à-vis du patient, de son Efficacité thérapeutique ou diagnostic jalonnant ainsi la Qualité du produit dans sa globalité. La défaillance de l'un de ces trois piliers peut représenter

un véritable danger pour le patient c'est pourquoi la maîtrise du risque est une priorité faisant l'objet d'une partie spécifique dans les BPF. En effet, la gestion du risque Qualité est encadrée dans la partie III des BPF par l'ICH Q9. Deux grands principes sont cités. Il s'agit d'abord de l'évaluation du risque qui doit reposer sur des connaissances scientifiques et être étroitement liée à la protection des patients. Le second principe évoque le degré d'effort déployé pour maîtriser le risque ; il doit être proportionné au niveau de risque considéré.

En plus de développer les principes de la maîtrise des risques en industrie pharmaceutique, l'ICH Q9 décrit les différents outils pouvant être exploités. Par exemple, une analyse de risque peut être réalisée à partir de l'outil Fault Tree Analysis (FTA). Il consiste à élaborer un arbre des défaillances visant à identifier les origines d'un évènement redouté. La méthode Preliminary Hazard Analysis (PHA) est choisie pour l'analyse préliminaire des risques permettant d'identifier tous les risques génériques très rapidement dès le début d'un projet. Un autre outil très connu dans le secteur industriel est l'outil que l'on appelle « AMDEC » pour Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité. Cette méthode est très souvent utilisée dans le domaine pharmaceutique afin d'identifier tous les dysfonctionnements potentiels et de les coter pour les hiérarchiser. (3)

Il s'agit uniquement de trois exemples d'outils mais il en existe d'autres ; chacun ayant une application adaptée au besoin de l'analyse à réaliser. La contamination croisée étant un risque majeur, des analyses de risques sont fréquemment revues par les équipes.

La contamination croisée fait donc partie des écarts les plus redoutés en industrie pharmaceutique, notamment lorsqu'elle est détectée après libération du lot sur le marché. Cela entrave la symbiose des trois prérequis (Sécurité, Efficacité et Qualité) et met en péril la santé publique. Une fois les produits sortis de l'entreprise, ils sont ensuite distribués aux grossistes-répartiteurs, dans les officines de villes et dans les établissements hospitaliers. Dès lors, les produits sont destinés à être dispensés au maillon final de la chaîne : le patient.

Une modification de la qualité du produit entraîne des effets sur la santé pouvant conduire à la situation la plus grave : le décès du patient. Ces effets pharmacologiques sont multiples ; il peut s'agir de (1) :

- L'apparition d'un effet pharmacologique non désiré ;
- L'absence ou la modification de l'effet pharmacologique attendu ;
- L'apparition d'un effet toxique indésirable ;
- Un surdosage (risque d'effet indésirable) ou un sous-dosage (risque de perte d'efficacité) ;
- Une hypersensibilisation avec risque de réaction allergique ;
- Une altération de la stabilité du produit dans le temps.

Aucune de ces conséquences n'est acceptable pour la santé publique ni tolérée par les autorités de santé.

Néanmoins, la gravité des conséquences sanitaires est à évaluer. Elle dépend de différents critères. Dans le chapitre 5 de la partie 1 des BPF, le paragraphe 18 évoque les critères à prendre en compte pour mesurer le risque d'une contamination croisée. (Guide des BPF, Partie 1, chapitre 5, paragraphe 5.18) (3)

Ainsi, trois notions majeures à prendre en considération lors d'une contamination croisée (5) :

- La nature du produit contaminé et la nature du contaminant : les situations les plus dangereuses mettent en jeu des contaminants hautement actifs, des molécules hautement sensibilisantes telle que les antibiotiques par exemple mais aussi des produits impliquant des organismes vivants (vaccins).
- La voie d'administration : toutes les voies d'administration sont à considérer ; la voie injectable est la plus critique.
- La durée de traitement prévue : une administration longue (au-delà d'une dose unique ponctuelle) surexpose le patient au contaminant et donc potentialise les conséquences. Toutefois, il ne faut pas négliger la dose de produit qui impacte également les effets. La fréquence de prise et la posologie du produit sont donc extrêmement importantes dans l'évaluation du risque.

## (2) Impacts pour l'entreprise

La contamination croisée est le défaut Qualité le plus grave en production. Il s'agit du scénario le plus catastrophique pour une industrie pharmaceutique.

Lorsque ce type de contamination est détectée après libération des produits sur le marché, le lot est alors rappelé en accord avec l'ANSM. Le paragraphe d'introduction au chapitre 8 de la partie 1 des BPF prévoit des consignes en cas de situation avec enjeu majeur pour la santé publique.

En effet, le référentiel impose aux entreprises d'avoir en sa possession des procédures écrites qui détaillent les actions à suivre en cas de réclamations clients et la prise en charge du ou des produit(s) défectueux. Sur ce même principe, le système Qualité d'une industrie doit obligatoirement prévoir précisément une démarche à suivre lorsqu'il est impératif de retirer efficacement et rapidement des médicaments du circuit de distribution. (Guide des BPF, Chapitre 8, Principe) (3)

Le rappel de lot est la décision ultime en cas de défaut Qualité sur un produit de santé. Ce genre de situation reste exceptionnelle ; la démarche est donc rarement pratiquée. Néanmoins, les équipes doivent tout de même être capable de réagir correctement dans l'urgence. Pour ce faire, des exercices sont pratiqués annuellement. Des rappels de lot sont simulés chaque année faisant effet d'entraînement pour les équipes du service Qualité.

Heureusement, ce cas extrême n'est pas habituel pour les groupes pharmaceutiques. En revanche, lorsque le cas se présente, les conséquences sont marquantes. L'impact financier est considérable pour rappeler tous les produits sans exception provenant de centres de distribution, d'hôpitaux, d'officines et même aux domiciles des patients.

L'enjeu économique n'est pas la seule séquelle d'un écart Qualité de ce type. En effet, les rappels de lot étant tous disponibles et accessibles par tout public sur le site de l'ANSM, la réputation et l'identité de l'entreprise est touchée.

D'un point de vue pratique, lorsqu'un défaut est remarqué sur un produit déjà commercialisé, les déclarants peuvent être de trois catégories : le patient, le professionnel de santé ou l'industriel lui-même.

Dans la majeure partie des cas, les professionnels de santé sont informés par leurs patients. Lorsqu'un patient constate lui-même un défaut Qualité du produit, il est tenu de se rapprocher d'un professionnel de santé. Le site internet de l'ANSM prévoit une démarche de signalement en ligne avec une rubrique dédiée aux professionnels de santé. (9)

Concernant le groupe industriel, celui-ci doit engager la démarche de signalement auprès de l'ANSM dès lors qu'il constate un défaut à posteriori de la libération du lot.

Pour ce faire, l'entreprise doit immédiatement compléter un formulaire officiel intitulé « Fiche enquête de signalement d'un défaut de qualité » composé de deux volets disponibles sur le site internet officiel de l'ANSM en suivant le chemin suivant : Page d'accueil – Vos démarches – Industriel – Déclarer – Signaler un défaut qualité sur un médicament. (9)

Le volet numéro un doit renseigner toutes les informations générales relatives au(x) lot(s) concerné(s) afin de définir très rapidement les mesures à prendre. Il doit impérativement être envoyé à l'autorité de santé sans délai.

Le volet numéro deux apporte quant à lui les premiers résultats d'investigation et les actions correctives et préventives envisagées pour que l'évènement ne se reproduise plus. Il est à envoyer plus tard, mais sous 30 jours maximum.

## 8. Exemples de rappels de lot : actualités

Au travers de ce paragraphe, trois exemples de rappels de lot sont brièvement décrits. Ces trois exemples ont été choisis depuis le site internet officiel de l'ANSM.

Le premier exemple de rappel de produit présenté met en cause une contamination croisée signalée par l'autorité de santé le 01/06/2022. L'ANSM a publié une communication officielle concernant un lot de Losartan/Hydrochlorothiazide 100mg/25mg en boîte de 30 comprimés pelliculés. Cet antihypertenseur couplé à un diurétique, indiqué comme traitement au long court dans les troubles cardio-vasculaires, a fait l'objet d'une contamination croisée. En effet, une erreur de marquage des blisters a été signalée. Des blisters de Losartan/Hydrochlorothiazide étaient marqués des mentions d'identification d'un autre médicament : l'Atorvastatine 40mg. Ce dernier étant un hypolipémiant. Les comprimés dans les blisters étaient bien du Losartan/Hydrochlorothiazide. Néanmoins, cette erreur d'impression pouvait être source de confusion et entraîner des doutes chez les patients. L'ANSM a décidé de rappeler le lot de Losartan concerné ; les pharmaciens ont rassuré leurs patients et ont procédé à un échange de boîte avec un autre lot conforme. (10)

Le second exemple est un rappel de produit qui date quant à lui du 02/05/2022. Il s'agit d'un exemple baignant pleinement dans l'actualité mondiale qui règne depuis mars 2020 : la pandémie Covid-19.

En effet, une contamination croisée a eu lieu entre des principes actifs impliqués dans la fabrication de deux vaccins Covid-19. Le sous-traitant Emergent situé aux Etats-Unis fabrique les substances actives des vaccins Covid-19 et les distribue à travers le monde.

En février 2021, les principes actifs des vaccins des laboratoires Janssen et AstraZeneca ont été mélangés. Un lot de vaccin Janssen comporte le principe actif du vaccin d'AstraZeneca. Ce lot non conforme n'était pas destiné au marché européen. En revanche, un autre lot de ce même produit, le vaccin Janssen, a été distribué en France en avril 2021. Ce lot a été fabriqué et expédié après le lot incriminé par la contamination croisée. Le lot commercialisé en France au printemps 2021 a donc fait l'objet de contrôles et d'analyses approfondis afin de s'assurer qu'il n'ait pas lui aussi été victime de cette même contamination croisée. Ces analyses renforcées se sont toutes révélées conformes nous assurant la qualité du produit.

En raison de cet écart Qualité critique, la Food and Drug Administration (FDA) et l'EMA ont mené une investigation chez le fabricant. Les actions correctives et préventives mises en place par le fabricant suite à la contamination croisée ont été jugées comme insuffisantes par les deux autorités. En avril 2022, le couperet tombe, l'EMA émet un certificat européen de non-conformité aux BPF. Le laboratoire américain Emergent n'a plus le droit de distribuer ses produits en Europe.

Pour cette raison, le laboratoire Janssen rappelle toutes les doses de vaccin restantes. Le lot distribué en France était entièrement conforme et non lié au lot concerné par le défaut qualité. Malgré cela, la perte du certificat de BPF interdit formellement la présence de la substance active sur le territoire européen. (11)

Décrivons un dernier exemple. Un rappel de produit publié le 25/02/2022 met en jeu un lot de Ropivacaïne 2mg/mL, anesthésique local. Cette solution injectable est conditionnée en boîte de 5 ampoules plastiques de 10 mL. La présence d'une ampoule de Ropivacaïne de 5mg/mL, destinée aux marchés danois et norvégiens, dans un blister du lot de Ropivacaïne 2mg/mL, distribué en France, a fait l'objet d'un signalement à l'ANSM. Cette contamination croisée aurait pu avoir un effet anesthésique amplifié menant une réaction toxique indésirable. Aucun autre signalement similaire ni aucun cas de pharmacovigilance n'a été recensé depuis. L'ANSM a procédé à un rappel en direct des hôpitaux concernés. (12)

## B. VIDE DE LIGNE

### 1. Définition

D'après le référentiel français des BPF, le Vide De Ligne (VDL) est défini comme une opération visant à « *s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail* ». (Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 4, Paragraphe 4.19) (3)

Le VDL fait partie intégrante des opérations de conditionnement primaire, secondaire et tertiaire d'un lot en industrie pharmaceutique. Le conditionnement garantit la sécurité et l'intégrité du médicament en le protégeant des chocs, de la lumière ou des écarts de température. En plus de permettre sa conservation, certains articles de conditionnement assurent l'administration du médicament au patient. (17)

Cette opération, qu'est le VDL, est décrite comme « *un examen minutieux et préalable au démarrage des opérations de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer du vide de ligne* ». (Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 4, Paragraphe 4.19) (3)

Il s'agit d'une vérification indispensable dans la prévention des contaminations croisées. Les BPF évoquent qu'une vigilance particulière doit être accordée tout au long des opérations de conditionnement. L'ANSM impose aux industries de santé de prévenir tout risque de contamination croisée, de substitution ou de mélange entre les lots. ( Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 5, Paragraphe 5.49) (3) En revanche, les textes ne décrivent pas, de façon exhaustive, les moyens qui doivent être mis en œuvre ; ni la manière dont les opérations doivent être conduites. Libre est l'entreprise sur la gestion du risque de contamination croisée

au niveau de ses équipements ainsi que de leur environnement. Seule l'obligation de résultat est évaluée par les autorités de santé.

Le VDL est une opération qui impacte directement la qualité du produit. Il est donc qualifié d'étape critique dans la vie du produit ce qui lui impose de subir un double contrôle. La réalisation et la vérification du VDL sont deux étapes qui doivent impérativement être enregistrés dans le Dossier De Lot (DDL) du produit.

Un schéma, présenté en figure 4 ci-dessous, a été réalisé afin de percevoir l'enchaînement des principales étapes de production ainsi que les opérations de prévention des contaminations croisées au sein de ce processus. Les moyens préventifs apparaissent en couleur orangée dans la figure 4. Ils représentent des verrous de sécurité obligatoires dans l'enchaînement de production d'un A puis d'un produit B. Ces opérations sont indispensables pour chaque matériel/équipement sollicité, aussi bien pour la fabrication que pour le conditionnement du produit.

Pour rappel, cet écrit fait l'objet d'un travail exclusivement mené sur les moyens de prévention des contaminations croisées lors des étapes de conditionnement.

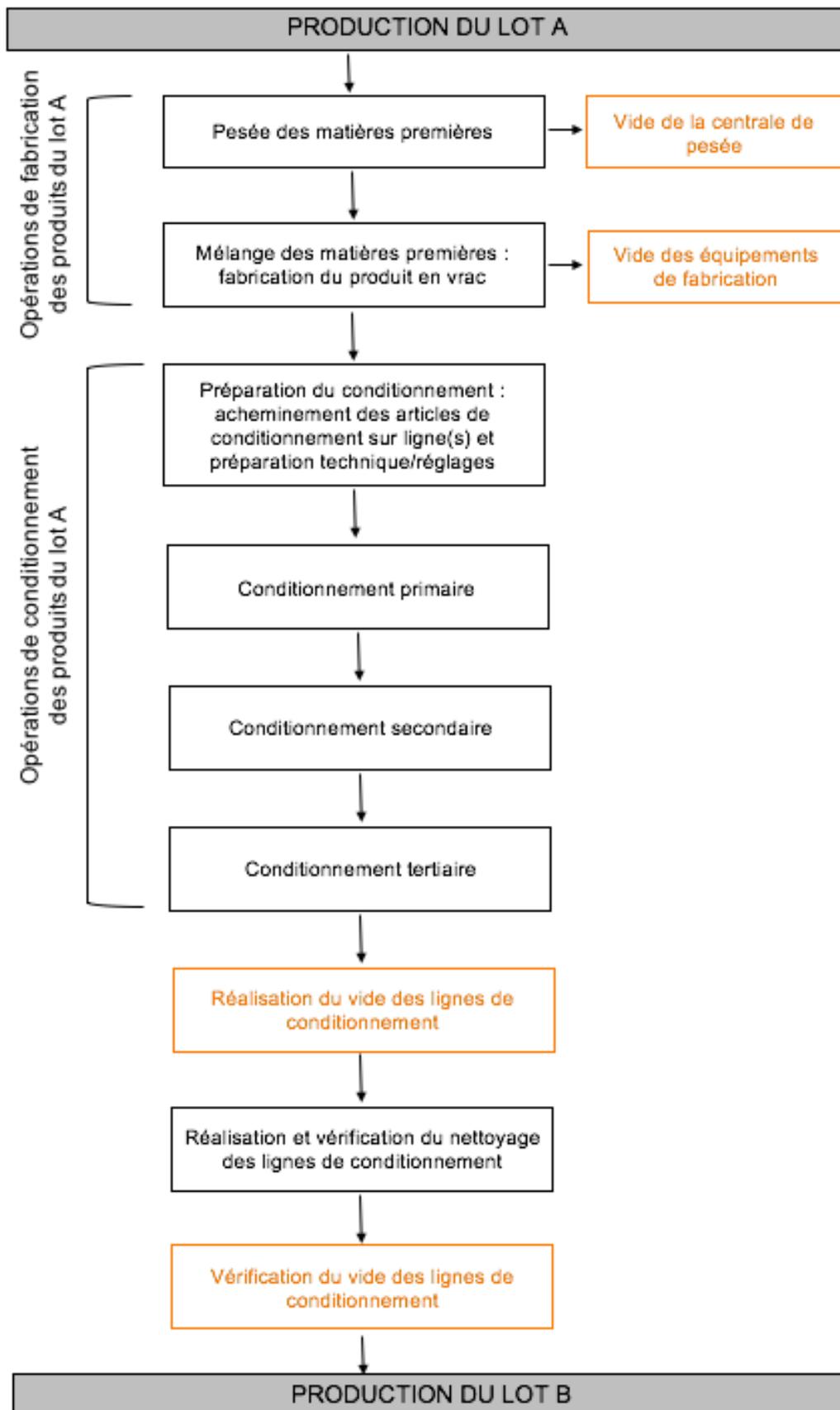


Figure 4: Processus de production des produits de santé et opérations de prévention des contaminations croisées

Toutefois, le VDL reste une action intégralement manuelle réalisée par des opérateurs formés et habilités. De ce fait, le respect des étapes et la conformité du VDL sont humaine-dépendantes ; cela représente un facteur de risque immuable. Ce dernier est pris en considération dans les industries pharmaceutiques qui tendent perpétuellement vers une amélioration continue de leurs opérations.

## 2. Différents types de vide de ligne

Selon les cas de figure des conditionnement primaire, secondaire et tertiaires, différents types de vide de ligne sont applicables.

- **Le vide de ligne intégral**

Un VDL intégral est obligatoire à chaque changement de lot entre deux produits strictement différents. Dans ce cas de figure, plus aucun élément nécessaire à la production du produit précédent A n'est utile pour la production du produit suivant B. Tous les éléments relatifs au lot antérieur représentent un risque de contamination pour le lot suivant. Ils doivent donc tous être éliminés sans exception.

- **Le vide de ligne partiel**

Ce type de VDL n'impose pas d'évacuer l'intégralité des éléments du lot précédent. Certains éléments restent utiles pour le lot suivant et sont donc conservés sur ligne pour le conditionnement ultérieur.

Le VDL partiel est rencontré dans deux situations citées ci-dessous.

### A chaque changement de lot pour un même produit

Dans cette situation, on enchaîne deux lots différents mais de produits strictement identiques. La majorité des éléments du lot A sont conservés car ils sont utilisés aussi dans le lot B suivant, bien qu'il s'agisse d'un lot de conditionnement différent. Le produit pharmaceutique est identique pour les deux lots. Seuls les éléments inutiles au lot suivant seront sortis de la ligne. Dans ce cas de figure, seul le produit en vrac (non conditionné) et le dossier de lot sont évacués de la ligne. Dans cette situation, les mentions variables à apposer seront également différentes car chaque lot détient son numéro unique.

En revanche, les articles de conditionnements primaires, secondaires et tertiaires peuvent tout à fait être identiques ; ils ne seront donc pas concernés par le VDL.

### A chaque changement de lot entre produits partiellement différents

Cette situation est rencontrée lorsque la Production enchaîne deux lots de produits différents mais ayant des éléments en commun. Seulement un ou plusieurs articles ont des codes différents. Chaque lot à conditionner détient un ordre de lancement unique. Il s'agit d'un document propre à chaque lot qui apparaît dans le dossier de lot. Cet OL liste tous les articles nécessaires au conditionnement et doit être respecté. Deux produits avec chacun son OL peuvent être issus du même vrac de fabrication et peuvent avoir une partie de leurs AC en commun. Leurs autres AC peuvent donc différer pour de multiples raisons comme un AC adapté à des patients pédiatriques, un AC avec une contenance plus importante, ou bien un AC spécifique à une zone géographique avec une écriture adaptée à la langue du pays de commercialisation par exemple. Dans ce cas de figure, lorsque deux lots A et B s'enchaînent avec des AC communs et d'autres différents, les AC différents entre A et B et donc inutiles au conditionnement du lot B seront obligatoirement évacués de la ligne de conditionnement. En revanche, les AC communs aux lots A et B, et donc utiles pour le lot B, resteront sur la ligne. Il s'agit alors d'un vide de ligne partiel.

- **Après une intervention de maintenance sur la ligne**

Il est ici question d'un VDL particulier. En effet, une intervention de maintenance peut être nécessaire dans différentes circonstances. D'une part, les techniciens peuvent intervenir suite à un dysfonctionnement de l'équipement en cours de conditionnement. D'autre part, l'équipe Technique est un acteur indispensable avant démarrage de la ligne. En effet, elle réalise les opérations de changement de format ainsi que les réglages de l'équipement et les essais de bon fonctionnement avant de débiter le conditionnement. Toutes ces opérations Technique nécessitent des outils et même des AC pour les phases de réglage et d'essais.

Le VDL est alors indispensable après chaque passage de l'équipe Technique. Il convient de vérifier qu'aucun outil ou autre moyen technique, ni même d'AC ne soit resté sur ligne avant reprise du conditionnement par l'équipe de Production.

Dans ce cas, selon les réglages effectués et les parties fonctionnelles de la ligne sollicitées, il conviendra de refaire un VDL intégral ou simplement un VDL partiel adapté pour garantir la sécurité du produit et ne pas entraver son conditionnement.

### 3. Champ d'application

Les opérations de VDL incluent une vérification de tous les éléments identifiés comme risque de contamination pour le lot suivant. Les BPF évoquent le champ d'application relatif au VDL comme tel : « *Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de*

*vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile.* » (Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 5, Paragraphe 5.50)  
(3)

D'une part, la ligne de conditionnement doit être dépourvue de tout constituant appartenant au lot précédent. Il convient de vérifier l'absence stricte des éléments suivants :

- Les AC primaires, secondaires et tertiaires
- Les produits SFF
- Les produits SFC ; produits issus du conditionnement primaire destinés à passer au secondaire
- Les PF ; résultats du conditionnement secondaire
- Les rebuts ; produits ne correspondant pas aux exigences qualité (produits abimés, tombés au sol ou hors normes qualité concernant les paramètres de contrôles type aspect visuel et autres paramètres physiques contrôlables sur ligne tel que la masse et la pression par exemple)

D'autre part, outre le fait de sortir tous les articles et produits antérieurs, il s'agit également de supprimer toutes les données électroniques et informatiques ayant été utiles à la production précédente ainsi que chaque élément mécanique propre au format précédent.

Les points à contrôler sont listés ci-dessous.

- Les interfaces électroniques de commande servant au marquage des mentions variables par exemple
- Les pièces de format sur la machine
- Les compteurs quantitatifs sur ligne avec remise à zéro
- Les données informatiques pour la commande et le réglage de la ligne de conditionnement

Viennent s'ajouter à la liste ci-dessus d'autres éléments n'entrant pas directement dans le processus de production. Il s'agit par exemple d'équipements de protection individuelle usagés ou d'outils mécaniques et produits de nettoyage qui auraient pu être oubliés au niveau des équipements de la ligne.

Enfin, l'équipement de production n'est pas seul à être vidé. L'environnement de la ligne doit également être contrôlé en intégralité.

On définit comme « environnement de conditionnement » les points suivants :

- Le poste de travail des opérateurs
- Le DDL
- Les zones de mise à disposition des SFF et AC sur ligne
- Les zones de stockage des SFC et PF sur ligne
- Les imprimantes
- Les échantillons de SFC et PF destinés à être envoyés au laboratoire de contrôle
- Les poubelles
- Le sol

Les opérateurs de production doivent garantir qu'il ne reste absolument aucun élément physique et paramètre informatique inutile à la production du lot suivant et susceptible de contaminer ce dernier.

#### 4. Processus de vide de ligne

##### *a) Réalisation du vide de ligne*

L'opération de vide de ligne est réalisée dans le sens de production. D'abord un vide de l'équipement de fabrication, puis celui du conditionnement primaire poursuivi par le secondaire et le tertiaire.

Une fois la production du lot A achevée, les opérateurs doivent effectuer le vide de ligne. Ils doivent, entre autres, évacuer tous les produits intermédiaires, AC, rebuts, échantillons et documents. Ils doivent également s'assurer que tous les paramètres de réglages et d'impression sont ne sont plus effectifs.

Il ne doit plus rester aucun élément du lot pour entamer la production du lot B.

Cette étape fait partie intégrante du cycle de vie du produit. Les équipes opérationnelles sont encadrées par des procédures et instructions rédigées en collaboration entre services Production et Qualité. La documentation prévoit de détailler toutes les étapes à respecter.

La réalisation du vide de ligne est enregistrée dans le DDL du produit suivant.

### *b) Première vérification*

Le vide de ligne est directement impliqué dans la qualité du médicament. Un vide de ligne non conforme impacte inévitablement la qualité du produit et remet en cause sa sûreté et son efficacité, c'est une étape critique en production qui impose d'être vérifiée après réalisation.

En effet, dès lors que l'opérateur de production achève son vide de ligne et le nettoyage, il est tenu de solliciter un autre opérateur pour vérifier son vide de ligne. Ce tiers vérificateur doit faire partie du personnel formé et habilité au vide de ligne sur l'équipement concerné. Il recontrôlera tous les points prévus dans l'instruction ; les éléments à vérifier sont similaires à ceux de la réalisation. Il est formellement interdit de s'auto-vérifier ; l'opérateur qui réalise le vide de ligne n'a pas le droit de vérifier son travail.

C'est seulement lorsque la vérification du vide de ligne est conforme que la préparation de la production du lot suivant pourra commencer.

La vérification du vide de ligne est aussi enregistrée dans le DDL du produit suivant pour témoigner de sa conformité.

### *c) Autres vérifications : vérifications avant redémarrage*

Une seconde vérification peut être nécessaire dans certains cas. En effet, lorsque l'enchaînement de lot dépasse un certain délai, il peut être décidé d'imposer une autre vérification. Selon les industries pharmaceutiques, ce temps est variable et propre à chaque système Qualité.

Par exemple, nous pouvons définir qu'au-delà de 3 jours entre la première vérification du vide de ligne et le démarrage de la production du lot B, une autre vérification est obligatoire.

Considérons un lot A achevé un lundi matin avec une réalisation et une vérification de vide de ligne effectuées l'après-midi de ce même jour. Si la production du lot suivant B est prévue dans la nuit du vendredi au samedi de la même semaine, il faudra impérativement refaire un contrôle de l'équipement avant redémarrage. Il est indispensable de s'assurer qu'aucun élément ne se soit introduit pour quelque raison sur la ligne pendant cette période d'arrêt.

Aussi, une énième vérification de vide de ligne est nécessaire après une intervention technique sur l'équipement. Il faut recontrôler la ligne de production autant de fois qu'il y a d'interventions techniques. En effet, ces dernières nécessitent des outils de maintenance et parfois même des AC pour procéder aux réglages. Il est primordial de s'assurer qu'aucun élément étranger ne viendra contaminer et entraver la production.

## 5. Documentation

En industrie pharmaceutique, la documentation peut être perçue comme l'exosquelette de la Production. C'est elle qui ancre les pratiques et fait taire les doutes. Tout ce qui écrit doit être fait en tant que tel. De la même façon, ce qui est enregistré à l'écrit est alors considéré comme fait.

Les BPF dédient d'ailleurs un chapitre unique, le numéro 4 intitulé « Documentation » de la Partie 1, pour énoncer les exigences attendues par le système documentaire dans l'industrie du médicament.

Le guide de l'ANSM débute son 4<sup>ème</sup> chapitre ainsi : « *Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF.* » (Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 4, Principe) (3)

Etant le pilier des pratiques en Production, la documentation doit être rigoureusement conçue et préparée sans laisser de place à l'interprétation. Chaque document doit être écrit de façon claire et compréhensible par tous. Le vocabulaire employé doit être adapté au public destiné à travailler avec ce document. L'ambiguïté entraîne un doute ; ce dernier n'étant pas permis au sein de la Production des produits de santé.

De plus, les pratiques, les besoins du personnel et les exigences règlementaires évoluent. Ainsi, un document ne peut être figé dans le temps. Il est donc impératif de revoir régulièrement le système documentaire. Ce dernier doit être tenu à jour avec un absolu : être en conformité avec le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du produit.

Les BPF n'imposent rien dans la forme de la documentation. Les documents peuvent être en papier ou bien en version informatique. En revanche, le contenu du système est cité explicitement dans le référentiel des produits de santé : « *L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité des médicaments.* » (Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 4, Principe)

Il existe deux principaux types de documents.

D'une part, ceux qui décrivent les consignes et exigences pour parvenir à un résultat attendu.

- Les spécifications ;
- Les formules de fabrication ;

- Les instructions de fabrication ;
- Les instructions de conditionnement ;
- Les instructions de contrôle ;
- Les procédures ;
- Les protocoles ;
- Les cahiers des charges.

D'autre part, ceux qui enregistrent et garantissent la traçabilité du résultat.

- Les enregistrements ;
- Les certificats d'analyse ;
- Les rapports.

Dans le cadre d'un VDL, tous les types de documents ne sont pas recensés. Décrivons alors ceux impliqués dans le processus de VDL.

#### *a) Instruction*

L'opération de VDL est encadrée par une documentation précise et appropriée. Le principe et les exigences générales au VDL sont habituellement décrites dans une procédure de VDL. Celle-ci borde la plupart du temps un périmètre large, un secteur défini de l'usine. Par exemple, une procédure générale au VDL pour le secteur conditionnement primaire de l'usine. Les BPF définissent les procédures comme des documents qui « *donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations* ». (Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 4, Paragraphe documentation) (3)

A l'inverse de la procédure que l'on peut qualifier de description macroscopique, les opérations de VDL doivent être précisément détaillées dans un autre type de document : l'instruction de VDL. Le paragraphe 4.19 du chapitre 4 « Documentation » des BPF impose aux instructions de conditionnement de « *comporter ou faire référence aux éléments suivants : [...] les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail (vide de ligne) et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage.* » (Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 4, Paragraphe 4.19) (3)

Cette instruction énumère toutes les étapes nécessaires à la bonne réalisation et vérification de VDL. D'ordre général, une instruction est rédigée spécifiquement par ligne de conditionnement. Le rôle des instructions est donné mot pour mot dans le guide de l'ANSM :

« détaillent l'ensemble des matières premières, équipements et systèmes informatisés (s'il y a lieu) à mettre en œuvre (au cours de la fabrication) et précisent toutes les instructions de fabrication, de conditionnement, d'échantillonnage et de contrôle. Les contrôles en cours de fabrication et les technologies analytiques des procédés doivent être également décrits, le cas échéant, avec leurs critères d'acceptation ». (Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 4) (3)

#### b) Enregistrement

Outre la description des opérations de VDL rédigée au cœur des instructions, le guide des BPF impose également un enregistrement dans le DDL attestant de la réalisation et de la vérification du VDL dans sa conformité.

Parmi les trois types de documents dédiés à la traçabilité des résultats obtenus (enregistrement, rapport et certificat d'analyse), les enregistrements sont utilisés pour tracer le VDL dans la vie du produit. Les BPF citent ces derniers comme des documents qui « apportent la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions. » (Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 4, Définitions) (3)

L'enregistrement doit être en adéquation avec l'instruction à laquelle il s'y rapporte. Ils doivent tout deux être révisés et évoluer ensemble.

Afin de respecter le principe de data integrity des bonnes pratiques documentaires, les BPF imposent que « Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées. » (Guide des BPF, Partie 1, Chapitre 4, Paragraphe 4.7)

Chaque correction nécessaire doit être datée et signée laissant lisible la mention originale.

#### 6. Enjeux du vide de ligne

Le vide de ligne est une opération critique impactant directement la Qualité, la Sécurité et l'Efficacité du produit. Il permet de prévenir le risque de contamination croisée redoutée en industrie pharmaceutique.

Les industries de santé doivent régulièrement réévaluer leurs pratiques aux vues des déviations qu'ils enregistrent. Cette remise en question doit s'accompagner d'un élan d'amélioration des méthodes. Le vide de ligne impacte étroitement la Santé Publique. Toutefois, cette tâche reste exclusivement sous la responsabilité de l'Homme, il est alors impossible de parvenir à un risque nul.

Les enjeux sont donc d'améliorer la méthodologie déployée pour limiter l'exposition aux erreurs entraînant une contamination croisée et de standardiser les pratiques afin de ne pas créer de disparité de niveau de qualité entre équipements et donc entre produits.

### III. PARTIE II : AMELIORATION CONTINUE : METHODOLOGIE APPLIQUEE AUX LIGNES DE CONDITIONNEMENT

#### A. AMELIORATION CONTINUE : GENERALITES

##### 1. Principe

L'amélioration continue très connue sous le nom de « Lean management » est une démarche adoptée par bon nombre d'entreprises, quel que soit le domaine. Il s'agit de mener des actions permanentes et durables afin d'améliorer les processus d'une entreprise. L'objectif est d'éliminer autant que possible les dysfonctionnements ainsi que toutes les sources de gaspillage tout en renforçant les éléments moteurs et prometteurs pour gagner en rentabilité. Tout cela passe par la réévaluation des pratiques, parfois bien ancrées. Les processus de fonctionnement sont remis en question progressivement dans le but de faire évoluer l'entreprise durablement. Les opérations inutiles, les temps de latence, la surproduction, la mauvaise gestion des stocks et tout autre élément non créateur de valeur doivent être évalués et supprimés.

La finalité est de gagner en performances afin de viser l'excellence opérationnelle.

L'amélioration continue est une culture qui décide d'être adoptée ou non au sein d'un groupe. Cet esprit se déploie de plus en plus dans le monde industriel car les objectifs fixés ne cessent de croître pour rester compétitif. Parfois même, certaines entreprises dédient spécialement un service amélioration continue avec des collaborateurs qui œuvrent uniquement sur des projets d'amélioration. La démarche permet de gagner en performance à tout niveau. Cela fait réduire les coûts, améliorer l'efficacité et la productivité et par conséquent, la rentabilité.

Ce principe est l'un des grands axes de la norme ISO 9001 du Système de Management de la Qualité. (13) (14)

##### 2. Origine

L'amélioration continue n'a pas pris naissance en industrie pharmaceutique. Cette démarche est apparue au début du XXème siècle grâce à l'industrie automobile. Henry Ford

en est le pionnier. C'est en 1913 que la firme Ford a commencé à créer une organisation très productive autour du flux produit. Il a défini un flux comme étant toutes les étapes de l'arrivée des matières au moment où le client détient son produit, en l'occurrence sa voiture. Les principaux principes de l'amélioration continue nés à cette période sont les suivants :

- La **standardisation** : standardiser les modèles de produit, les pièces associées et les tâches ;
- La **réduction des pertes** : minimiser les mouvements et le nombre de tâches à accomplir ;
- Le **juste à temps** : travailler sur la Supply Chain pour avoir la juste quantité de matières à temps pour produire selon la demande.

En 1924, Sakichi Toyoda, fabricant de machines à tisser, a créé une machine capable de s'arrêter à chaque fois que le fil casse afin que plusieurs équipements puissent être gérés par une même personne. Il venait alors de développer le concept d'automatisation et d'introduire le facteur humain dans le processus de production.

Une dizaine d'années plus tard, Kiichiro, le fils de Sakichi Toyoda, crée la division automobile japonaise Toyota Loom Works. Cette aire automobile développe de nombreuses méthodes et instaure des principes de fonctionnement. En effet, en 1945, dans un contexte d'après-guerre difficile au Japon, Toyota se met dans une démarche visant à détecter les pannes au plus tôt pour ne pas avoir à réparer et attendre les pièces de rechange.

Il décide également de ne plus prévoir sa production selon des prévisions mais seulement de répondre à une demande. C'est l'application du principe de juste à temps. Seule la demande réelle définit le planning ; tout part de l'aval, le client. Toyota a déployé ces idées progressivement dans toutes ses usines. La réussite du groupe a permis de briller sous un mouvement connu, le « Toyota Production System ».

L'amélioration continue est internationalement connue et reconnue depuis les années 1990. Des critiques ont porté sur le fait que le mouvement est trop technique et néglige les aspects humains et culturels.

De nombreux outils ont vu le jour au cours de ces 30 dernières années. Leur but est de permettre la mise en application de ces principes fondamentaux et d'impliquer au maximum le personnel. La participation et l'engagement des collaborateurs est incontournable pour créer une aire industrielle nouvelle et plus performante. (15)

### 3. Exemples d'outils

Différents outils sont utilisés dans cette démarche. Par exemple, la méthode du PDCA. Un acronyme anglais pour « Plan – Do – Check – Act » qui se traduit en français par « Planifier – Déployer – Contrôler – Ajuster ». Cette technique vise d'abord à analyser la problématique ; il s'agit de communiquer entre les équipes, de définir des objectifs de performance précis et de proposer un plan d'action.

Une fois le plan d'action validé, la seconde étape consiste à mettre en place ces actions avec les ressources nécessaires. Les moyens et les méthodes envisagées sont mises en pratiques au sein des processus et des activités qui doivent être améliorées.

La troisième étape vise à évaluer les actions mises en place. Il faut mesurer les résultats obtenus. Le but ici est de vérifier l'impact du plan d'action instauré et de comparer les résultats aux objectifs initialement définis et attendus par les équipes.

Enfin, suite à l'évaluation des performances, il est indispensable de faire un bilan de fin de cycle afin de corriger les processus mis en place et de réajuster les actions. (15)

La Figure 5 correspond à la roue de Deming, une illustration très populaire souvent retrouvée en management visuel dans les entreprises. (16)

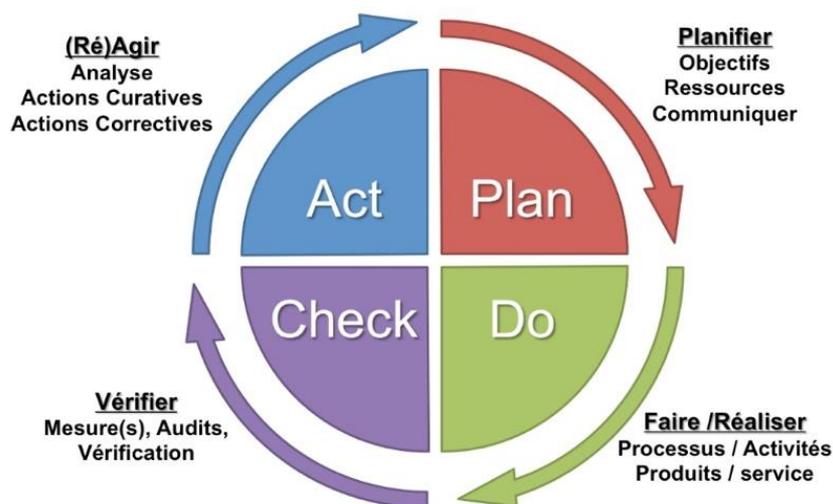


Figure 5: Roue de Deming, représentation de l'outil d'amélioration PDCA (16)

D'autres outils sont aussi très connus pour répondre à des besoins précis. Par exemple, une volonté d'améliorer l'environnement de travail au quotidien peut tout simplement passer par la méthode des 5S. Cette pratique vise à débarrasser son environnement de tout ce qui encombre inutilement pour garder une rigueur nécessaire à la qualité. Les 5S renvoient à des mots japonais « Seiri – Seiton – Seiso – Seiketsu – Shitsuke » respectivement en français « Eliminer – Ranger – Nettoyer – Standardiser – Respecter ». Il s'agit d'un moyen très simple d'impliquer le personnel de tous les postes de l'usine.

La méthode du 6 sigma est une autre approche de l'amélioration continue. Il s'agit de la méthode phare dans le secteur industriel car elle vise à améliorer la production. L'objectif ici est de tendre vers une qualité optimale des produits et des services. En effet, la démarche 6 sigma implique l'outil DMAIC, un acronyme anglais pour « Define – Measure – Analyse – Improve – Control ». Ces étapes visent à d'abord définir l'objectif, évaluer les attentes des clients, analyser les problèmes rencontrés et identifier les forces et faiblesses des processus. Puis, définir des actions d'amélioration correctives et innovantes. La dernière étape sera d'assurer le maintien du niveau de qualité dans le temps.

Enfin, un dernier outil de plus en plus déployé dans les entreprises en quête d'amélioration continue peut-être cité : le management visuel. Il s'agit d'un concept basé uniquement sur la perception visuelle. L'organisation des processus repose ici simplement sur la vue.

L'objectif de cet outil de communication pleinement impliqué dans le Lean management est de faciliter la transmission des informations entre tous, autrement que par des messages textes ou des instructions. Les outils visuels utilisés sont divers tels que des graphiques, des diagrammes, des pictogrammes, des couleurs mais aussi des processus simples comme la célèbre roue de Deming qui résume efficacement une démarche à suivre avec les quatre étapes essentielles et les objectifs de chacune d'elles.

Le choix des outils affichés et des points d'affichage doit être réfléchi et adapté au besoin.

Cet outil de communication présente de nombreux avantages :

- Favoriser la créativité des équipes et maintenir les équipes motivées via des outils stimulants ;
- Visualiser rapidement des tendances et des écarts ;
- Transmettre efficacement les informations importantes ;
- Guider les équipes dans leurs missions ;
- Repérer facilement les actions prioritaires.

## B. ETAT DES LIEUX DU PARC DE CONDITIONNEMENT

### 1. Description des lignes de conditionnement

Le secteur de conditionnement de l'entreprise dans lequel l'étude a été réalisée est scindé en deux zones : une zone à atmosphère contrôlée appelée Zone de Production Pharmaceutique (ZPP) abritant les conditionnements primaires et la majorité des conditionnements secondaire/tertiaire ; une zone à atmosphère non contrôlée strictement appelée Zone de Conditionnement 1 (ZC1). Cette dernière est adjacente à la ZPP ; seul du

conditionnement secondaire est assuré dans cette zone. Les deux zones sont reliées continuellement par un convoyeur passant par un sas intermédiaire cloisonné laissant uniquement traverser le rail de transfert.

Différentes formes galéniques sont conditionnées au sein de ce parc. Les formes liquides sont sous forme de sprays valves poches ou sprays simples ; les suppositoires peuvent être retrouvés en sachets plastiques multidoses ou en alvéoles plastiques unitaires. Enfin, les produits pâteux tels que des gels, crèmes et pommades sont conditionnés dans des tubes aluminium.

Deux activités sont à distinguer : le conditionnement primaire et les conditionnements secondaire/tertiaire. Pour la plupart des lignes, les processus de conditionnement se font en continu sur le même équipement. En effet, une fois que le produit vrac est protégé dans son conditionnement primaire, il devient un produit semi-conditionné. Ce dernier poursuit son chemin sur la ligne pour ensuite recevoir ses AC secondaire puis tertiaire. Tout ce processus se fait en continu, via des convoyeurs de transfert automatique, sans interruption.

Néanmoins, quelques lignes ne sont pas dotées de ce même principe. Deux lignes de conditionnement primaire ont un processus que l'on qualifie de discontinu. En effet, les conditionnements secondaire et tertiaire n'ont pas lieu immédiatement après le conditionnement primaire. Les semi-conditionnés sont stockés temporairement puis transportés par un tiers jusqu'à un autre équipement où ils recevront leurs AC secondaire et tertiaires afin de devenir des PF.

Le tableau 2 suivant décrit chaque ligne du parc de conditionnement.

Tableau 2: Description des lignes de conditionnement

Ligne de conditionnement	Type de conditionnement réalisé	Formes de produits conditionnés	Enchaînement des conditionnements	Secteur(s) impliqué(s)
Ligne 1	Primaire et secondaire	Pâteux : crème, gel et pommade	Continu	ZPP
Ligne 2	Primaire	Sprays valves poches	Continu	ZPP
	Secondaire	Sprays valves poches		ZC1
Ligne 3	Primaire	Sprays valves poches	Continu	ZPP
	Secondaire	Sprays valves poches		ZC1
Ligne 4	Primaire	Sprays valves poches et brumisateurs	Continu	ZPP
	Secondaire	Sprays valves poches et brumisateurs		ZC1
Ligne 5	Primaire	Sprays	Continu	ZPP
Ligne 5 Bis	Secondaire	Sprays		
Ligne 6	Primaire	Sprays	Continu	ZPP
Ligne 6 Bis	Secondaire	Sprays	Continu	ZPP
		Suppositoires toutes formes	Discontinu	
Ligne 7	Primaire	Suppositoires en alvéoles (unidoses)	Discontinu	ZPP
Ligne 8	Primaire	Suppositoires en sachets plastiques (multidoses)	Discontinu	ZPP
Ligne 8 Bis	Secondaire	Suppositoires toutes formes	Discontinu	ZPP

Dans le cas des lignes de conditionnement de suppositoires, les processus de conditionnement sont discontinus. Toutefois, les produits restent dans la même zone géographique. En effet, le transfert des semi-finis conditionnés de l'équipement de conditionnement primaire à l'équipement de conditionnement secondaire/tertiaire se fait par l'intermédiaire d'un tiers : un manœuvre. Le conditionnement secondaire/tertiaire de tous les

suppositoires, quel que soit la forme du conditionnement primaire, se fait la majorité du temps sur la ligne 8 Bls. Néanmoins, la ligne 6 Bis est capable aussi de les conditionner en cas de besoin.

## 2. Évènements Qualité pour vides de ligne non conformes

Le travail préliminaire au projet passe incontestablement par un état des lieux des évènements Qualité ayant déjà été enregistrés pour vide de ligne non conforme.

Pour ce faire, il a fallu réaliser une extraction de tous les évènements Qualité relatant des contaminations croisées. Les évènements pris en compte peuvent être de type déviations internes mais aussi réclamations clients et rappels de lots.

Pour rappel, le rappel de lot est l'évènement le plus grave suivi par la réclamation client ; ces derniers surviennent lorsque le lot est déjà commercialisé sur le marché. Les déviations sont quant à elles ouvertes lorsque le lot est encore au sein du site de production, elles sont donc de criticité inférieure à la réclamation client ou au rappel de lot.

La figure 6 hiérarchise les évènements Qualité selon leur gravité.

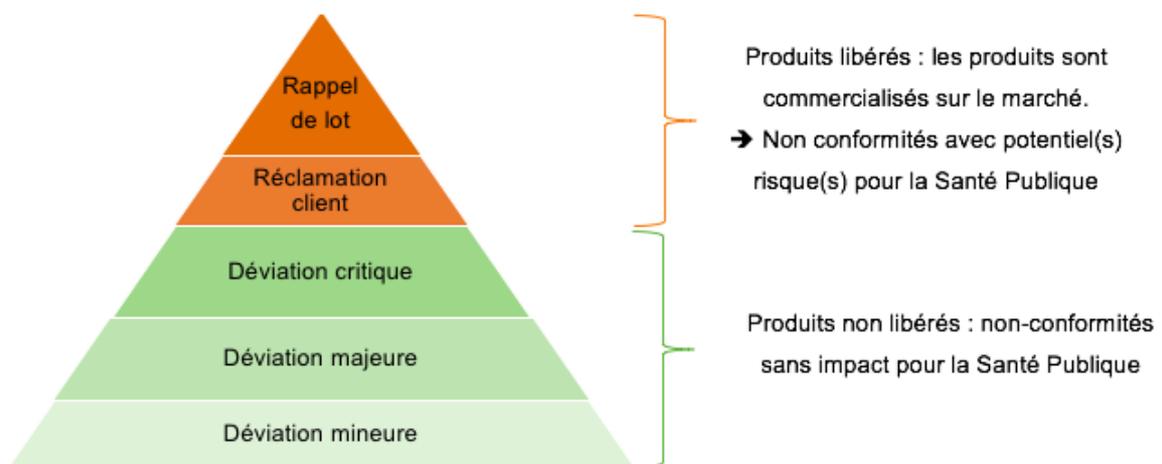


Figure 6: Pyramide du risque des évènements Qualité

La période d'extraction est fixée à cinq ans afin d'obtenir un aperçu exploitable et représentatif du système Qualité de l'entreprise depuis ces dernières années.

Une cotation en interne de l'entreprise permet de définir la criticité de chaque évènement Qualité, qu'il soit détecté en amont ou en aval de la libération du lot.

Le détail de la grille des scores associés à leurs caractéristiques est présenté au travers du tableau 3 suivant.

Tableau 3: Cotation de la gravité G des évènements Qualité

Score de la gravité G	Cotation de l'impact	Caractéristiques du défaut
1	Sans impact	Aucun risque pour le patient, ni gêne lors de l'utilisation, ni non-conformité réglementaire.
		Aucun autre lot affecté, absence de récurrence.
5	Impact mineur	Peut occasionner une gêne pour l'utilisation du produit.
		Sans conséquence pour le patient mais insatisfaction de celui-ci.
		Impact mineur sur la traçabilité.
10	Impact majeur	Peut entraîner une non-conformité réglementaire.
		Évènement qui devient récurrent.
		Impact majeur sur la traçabilité.
		Impact important sur la satisfaction du patient.
		Impact sur l'image de l'entreprise.
100	Impact critique	Défaut pouvant générer un risque pour la sécurité du patient.

#### a) Déviations Qualité

Les déviations sont ouvertes lorsqu'un écart Qualité est constaté en interne de l'entreprise à n'importe quelle étape du cycle de la production. Le produit est encore dans les locaux de l'industrie permettant ainsi de prendre rapidement des décisions adéquates pour palier au défaut avant la libération du lot sur le marché public.

A partir des fichiers de gestion des évènements Qualité exploités depuis l'année 2017, six déviations pour vide de ligne non conforme ont été recensées.

Ces dernières sont citées ci-dessous par ordre chronologique, de la plus ancienne à la plus récente. La criticité de chacune a été définie selon le tableau 3 ci-dessus.

#### Déviations n°1, majeure avec gravité G = 10

En juillet 2017, une déviation est ouverte sur la ligne 3 lors du conditionnement secondaire de sprays valves poches destinés aux nourrissons et aux enfants. En effet, un seau contenant des diffuseurs pour format sprays adultes est retrouvé sur la ligne. Sur cette ligne, la pose de diffuseurs sur les flacons est automatisée dans la zone de conditionnement primaire ; la présence du diffuseur est contrôlée par des cellules de détection dédiées aux conditionnement

primaire et secondaire. Les sprays sans diffuseurs sont ainsi récupérés et remis en conformité manuellement. Pour cela, un seau de diffuseurs est mis à disposition au conditionnement secondaire.

Des diffuseurs adultes retrouvés sur ligne ont potentiellement pu être posés sur des flacons destinés aux nouveau-nés/enfants. Le débit de diffusion et le diamètre du dispositif adulte exposent les nouveau-nés/enfants à des conséquences non négligeables. Il s'agit d'un risque de contamination croisée critique. L'investigation a permis de conclure à un mauvais vide de ligne du lot précédent.

#### **Déviations n°2, majeure avec gravité G = 10**

En janvier 2020, une déviation est ouverte lors du conditionnement secondaire des suppositoires à la glycérine en sachets. Deux étuis du lot précédent, non marqués des mentions variables, sont retrouvés derrière le magasin d'approvisionnement des étuis.

L'investigation a conclu à une contamination croisée par une erreur humaine causant un mauvais vide de ligne au niveau des zones de rétention peu visibles.

#### **Déviations n°3, mineure avec gravité G = 5**

En novembre 2021, la ligne 1 a fait l'objet d'une contamination croisée détectée au laboratoire de Contrôle Qualité, une fois l'intégralité du lot de pommade antifongique conditionné. L'intégralité du lot sont double-marquées. En effet, les mentions variables du lot du produit doivent être marquées par jet d'encre ; c'était bien le cas ici. En revanche, il s'avère que les produits ont également été marqués par embossage des mentions variables du produit précédent.

Il s'agit d'une contamination croisée détectée à posteriori de la production, lors des contrôles. Un mauvais vide de ligne du système de marquage, par erreur humaine, en est la cause.

#### **Déviations n°4, majeure avec gravité G = 10**

En février 2022, une contamination croisée est détectée sur la ligne 3 au démarrage du conditionnement d'un lot de sprays. En effet, une quinzaine de valves poches de lot précédent sont retrouvées dans le bol d'approvisionnement en valves. Les AC étant retrouvés avant lancement du lot, l'impact sanitaire est négligeable. En revanche, là encore, il s'agit d'un vide de ligne non conforme causé par une erreur du personnel.

#### **Déviations n°5, majeure avec gravité G = 10**

En mars 2022, un produit fini de suppositoires sachets du lot n-2 est retrouvé dans le bac d'éjection datamatrix pendant le conditionnement secondaire du lot de suppositoires n.

Cette déviation témoigne de vides de ligne mal réalisés par les équipes, et ce sur plusieurs lots consécutifs.

### **Déviatiion n°6, majeure avec gravité G = 10**

En mai 2022, la ligne 4 fait l'objet d'une contamination croisée. Lors du conditionnement d'un lot n de sprays valves poches destiné aux nourrissons (diffuseur rose), un diffuseur enfant/adulte (diffuseur vert) du lot n-2 est détecté sur un flacon. Pour cette déviation, le recontrôle visuel du lot a permis de confirmer que cet évènement n'est pas répété au sein du lot. Un vide de ligne intégral a de nouveau été effectué ne permettant pas de retrouver d'autres diffuseurs adultes.

Dans cette situation, l'investigation n'a pas encore permis d'identifier la cause. Aucune preuve tangible n'est opposable. Une investigation auprès du fournisseur est en cours ; l'hypothèse d'une contamination croisée chez le fournisseur reste recevable à ce jour.

#### *b) Réclamation client*

Une seule réclamation client a été notifiée en cinq ans. Il s'agit d'une réclamation reportée par deux pharmacies d'officine en août 2019. En effet, des pharmaciens de ville ont signalé la présence de suppositoires enfants dans des étuis de suppositoires destinés aux nourrissons. Au total, les réclamations des clients ont déclaré neuf boîtes concernées par ce problème. Ces boîtes ont été retournées au site de production.

Cette contamination croisée est classée comme critique. La taille du suppositoire, et par conséquent la dose administrée aux nourrissons, est supérieure à la taille et à la dose acceptable pour un nouveau-né. L'investigation a porté sur une revue des dossiers de lot et des échantillothèques des deux lots, nourrissons et enfants.

Tous les prélèvements de début-milieu-fin de production sont conformes. Cela prouve que le problème ne concerne pas l'intégralité du lot. Aucune cause tangible n'a été identifiée. Le rapport d'investigation mentionne différentes hypothèses de contaminations croisées tels que cause chez le fournisseur, lors du transport, à réception chez le grossiste, à l'officine ou même lors du stockage. En effet, cette réclamation a eu lieu avant la mise en place des étiquettes d'inviolabilité obligatoire depuis 2019. Néanmoins, l'hypothèse d'un mauvais vide de ligne avec réincorporation d'étuis du lot n-1 dans le conditionnement du lot n n'a pas été écartée.

Le score de gravité de cet évènement est G = 100 selon la stratégie de cotation définie dans le tableau 3 ci-dessus. Cette réclamation client est donc classée comme évènement Qualité critique pouvant générer un risque pour la sécurité du patient.

### *c) Rappel de lot*

Aucun rappel de lot suite à une contamination croisée n'a été recensé sur les cinq dernières années.

## 3. Analyse de criticité

### *a) Choix des critères évalués*

Une analyse de criticité a été réalisée sur tout le périmètre de conditionnement. L'objectif était de classer les lignes en fonction de leur risque d'exposition aux contaminations croisées.

Dans cette analyse, différents critères ont été étudiés. Ces derniers ont été choisis en fonction de mon expertise personnelle. Il s'agit uniquement de critères jugés comme pertinents d'être pris en compte dans l'étude selon moi. Cette liste n'étant pas exhaustive ; elle reste perfectible et adaptable à chaque site de production.

Les critères retenus sont classés dans 3 catégories citées ci-dessous.

- La logistique de la ligne de conditionnement ;
- Les produits conditionnés ;
- La Qualité.

### **Catégorie « La logistique de la ligne de conditionnement »**

- **Critère n°1 : la configuration logistique de l'intégralité de la ligne**

Dans ce point, il est important d'étudier la configuration de la ligne dans sa globalité. Comme on s'intéresse ici à l'intégralité du processus de conditionnement, il faut regarder si les zones géographiques sont différentes ou non tout au long des opérations. Par conséquent, on prend également en compte le facteur humain c'est-à-dire si le personnel de Production est identique ou non pendant l'intégralité du conditionnement du produit.

- **Critère n°2 : le passage des produits du conditionnement primaire au conditionnement secondaire**

Ce critère diverge du premier. Ici, on évoque deux possibilités de passage des SFC. En effet, ces derniers peuvent être transportés par un processus continu via un convoyeur automatique jusqu'au conditionnement secondaire/tertiaire. Il s'agit d'une suite de ligne ; les produits ne sont pas manipulés entre le primaire et le secondaire/tertiaire.

En revanche, il arrive que les équipements de conditionnement ne soient pas en suite de ligne. Dans ce cas, les produits sont transportés par un tiers, d'un équipement à l'autre. Parfois, un stockage intermédiaire dans une zone dédiée est nécessaire. Cette typologie requiert une intervention humaine.

### Catégorie « Les produits conditionnés »

- **Critère n°3 : le statut réglementaire des produits conditionnés sur la ligne**

Les quatre statuts réglementaires recensés sont les suivants : les médicaments avec un statut pharmaceutique détenteurs d'une AMM, les dispositifs médicaux, les produits cosmétiques et les compléments alimentaires.

Ce critère amène la réflexion sur la vigilance et les obligations que nous impose chaque type de réglementation. Les lignes conditionnant des produits pharmaceutiques sous AMM, encadrés par les BPF, sont caractérisées comme les plus critiques et donc prioritaires dans le plan d'action luttant contre les contaminations croisées.

- **Critère n°4 : le nombre de produits différents par ligne**

Ce critère reflète la diversité des produits conditionnés par ligne. Chaque produit fini est caractérisé par une nomenclature qui lui est propre. La nomenclature est une liste exhaustive qui définit exactement tous les éléments qui composent le produit fini. Il y a autant de produits finis que de nomenclatures différentes ; même si seulement un article diverge entre deux produits. La diversité des produits est directement corrélée à l'importance des opérations de vide de ligne. Plus une ligne conditionne de produits différents, plus l'équipement est exposé à une grande diversité d'articles différents, plus le risque d'oubli d'un élément inutile au lot suivant est important.

- **Critère n°5 : le nombre moyen de lots conditionnés par an par ligne**

Ce critère est essentiel pour estimer le nombre moyen de vides de ligne réalisés par équipement chaque année. Il permet d'avoir une vision sur la fréquence de réalisation de l'opération critique. Le nombre de vide de ligne est proportionnellement corrélé au risque de contamination croisée encouru.

Ce point reste tout de même tendancieux quant à l'interprétation qu'on souhaite lui donner. En effet, une ligne qui conditionne un très grand nombre de lots par an se voit subir des vides de ligne très fréquemment. On peut alors se dire que par la répétition très fréquente de l'opération, la méthode est maîtrisée par le personnel. Toutefois, l'interprétation inverse peut aussi se justifier par la redondance du geste. Le personnel de Production peut se retrouver dans une situation d'excès de confiance et se reposer sur ses habitudes. Une forme de lassitude peut

aussi s'installer par redondance laissant place à la négligence et la baisse de considération quant à l'importance de cette opération critique.

### Catégorie « La Qualité »

- **Critère n°6 : le nombre de déviations ouvertes en cinq ans pour vides de ligne non conformes**

Ce sixième critère est incontournable afin d'établir un état des lieux Qualité de l'existant au sujet des contaminations croisées dans l'entreprise. La période d'évaluation fixée à cinq ans est suffisamment représentative de la culture Qualité installée concernant les vides de ligne. Ce point permet également de visualiser une éventuelle tendance qui pourrait se dessiner et faire ressortir des lignes qui s'avèreraient plus critiques que d'autres.

- **Critère n°7 : le nombre de réclamations client et rappel de lot déclarés en cinq ans pour contaminations croisées**

Le nombre de réclamations client pour contaminations croisées est crucial pour exprimer cette fois l'impact public des mauvais vides de ligne. En effet, ce type d'écart Qualité montre la fréquence des non-conformités qui ont été découvertes sur le marché ; à l'inverse de la déviation qui est quant à elle détectée et maîtrisée au sein de l'entreprise avant la commercialisation du produit.

Ce critère exprime une défaillance du système et une baisse de performance en interne.

La figure 7 suivante récapitule les sept critères retenus et classe ces derniers dans leur catégorie respective.

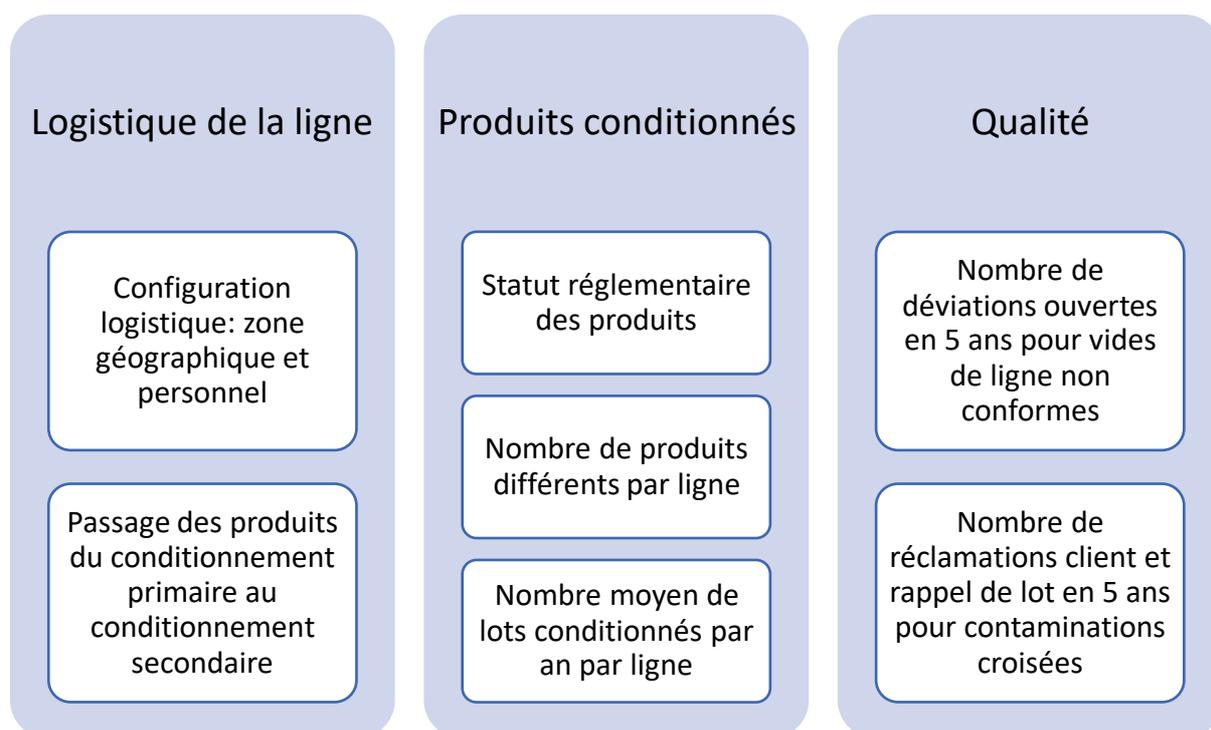


Figure 7: Liste des critères choisis pour réaliser une analyse de criticité

b) Cotation du risque

Lorsque les critères d'évaluation sont définis, il faut détailler les différentes situations envisagées par critère et scorer les niveaux de risque associés. La cotation est différente entre critères afin de pondérer leurs risques. Par exemple, dans notre stratégie d'analyse, le nombre de réclamations client porte un poids plus élevé (scores de 1 à 10) par rapport au nombre de déviations déclarées en interne (scores de 1 à 5). Les plages de scores établies sont issues de mon appréciation personnelle du risque. Elles ne sont en rien exhaustives et peuvent tout à fait être modulées en fonction de chaque méthode d'analyse.

Le système de cotation des risques défini pour réaliser une analyse de criticité du parc de conditionnement est décrit dans les tableaux 4, 5 et 6.

Tableau 4: Cotation du risque des critères "Logistique de la ligne"

Catégorie de critères « Logistique de la ligne »	
Configuration logistique : zone géographique et personnel de Production Conditionnement primaire VS Conditionnement secondaire	Score
Zone identique et personnel identique	1
Zone identique mais personnel différent	2
Zones différentes et personnel différent	3

<b>Catégorie de critères « Logistique de la ligne »</b>	
Passage des SFC du conditionnement primaire au secondaire	Score
Processus continu : suite de ligne	2
Processus discontinu : transport des SFC par un tiers	4

Tableau 5: Cotation du risque des critères "Produits conditionnés"

<b>Catégorie de critères « Produits conditionnés »</b>	
Statut réglementaire des produits conditionnés	Score
Aucun produit avec AMM	1
Au minimum un produit avec AMM	5
Nombre de produits différents par ligne	Score
Faible : $n \leq 5$	1
Moyen : $5 < n \leq 20$	2
Élevé : $20 < n \leq 50$	4
Très élevé : $n > 50$	6
Nombre moyen de lots conditionnés par an par ligne	Score
$n < 50$ (moins d'un lot par semaine)	1
$50 \leq n < 100$ (1 à 2 lots par semaine)	2
$100 \leq n < 150$ (2 à 3 lots par semaine)	3
$n \geq 150$ (plus de 3 lots par semaine)	4

Tableau 6: Cotation du risque des critères "Qualité"

<b>Catégorie de critères « Qualité »</b>	
Nombre de déviations ouvertes en 5 ans pour vides de ligne non conformes	Score
Aucune	1
$1 \leq n \leq 5$	3
$n > 5$	5
Nombre de réclamations client déclarées en 5 ans pour contaminations croisées	Score
Aucune	1
$n \geq 1$	10

#### 4. Choix de la ligne pilote du projet

L'objectif de cette étude était d'identifier la première ligne sur laquelle le lancement du projet d'amélioration continue des vides de ligne allait être fait. Pour cela deux stratégies ont été envisagées : la première basée sur l'analyse de criticité des lignes et la seconde sur l'aspect humain et disponibilité des lignes.

- **Stratégie envisagée : analyse de criticité**

Le choix de la ligne pilote pour le projet était initialement basé sur une analyse de criticité. Il a été décidé que la pilote serait la ligne du parc avec le score final de risque le plus élevé. Cette stratégie de décision ne prend ainsi pas en compte le personnel impliqué dans cette ligne, ni la disponibilité de la ligne de conditionnement au moment du lancement du projet.

L'analyse de criticité est établie à partir des sept critères, définis dans le paragraphe précédent B.3.b (p44 et 45), appliqués à toutes les lignes du parc de conditionnement recensées dans le paragraphe B.1 (p36). De cette étude, une ligne ressort avec un score critique nettement supérieur aux autres ; il s'agit de la ligne 8 Bis spécifique au conditionnement secondaire des suppositoires, avec un score de 9600. Cette ligne apparaît de loin en première place pour plusieurs raisons. En effet, il s'agit d'une ligne qui conditionne des produits pharmaceutiques détenteurs d'une AMM. Aussi, cet équipement est celui qui reçoit le plus grand nombre de lots par an. Cette ligne fonctionne en permanence dans l'atelier de production, avec environ 232 lots conditionnés chaque année, soit autant de vide de ligne effectués. D'autre part, la ligne cette ligne compte deux déviations ouvertes ces cinq dernières années pour contaminations croisées. Toutefois, sa criticité importante est essentiellement expliquée par une réclamation client signalée en 2019 pour contamination croisée.

La ligne de conditionnement secondaire 8 Bis est suivie par la ligne 3 avec un score de 2160. L'équipement le moins critique concernant les vides de ligne est la ligne 5 détenant un faible score de 16.

Cependant, après un retour d'expérience d'un autre site de production ayant déjà expérimenté l'amélioration continue du vide de ligne en utilisant l'analyse de criticité comme outil pour choisir la ligne pilote, un autre type de stratégie a été utilisé, celle prenant en compte la dimension humaine et la disponibilité de la ligne.

- **Stratégie appliquée : dimension humaine et planification**

Comme expliqué précédemment, la stratégie envisagée au départ basée sur l'analyse de criticité n'a pas été celle finalement suivie. Le retour d'expérience d'un autre site de production a montré que ce n'était pas la meilleure solution. Ainsi, une toute nouvelle perspective d'amorçage du projet est employée. L'objectif est alors le suivant : la ligne pilote est choisie en fonction du personnel de Production et de la charge de planification. Il est décidé que la première ligne du projet doit être une ligne pour laquelle le personnel de Production soit caractérisé comme proactif, dynamique et porteur du projet afin de faciliter son déploiement auprès de toutes les équipes de conditionnement.

Le choix de pilotage a pris une toute autre dimension, non plus technique, chiffrée et factuelle par une analyse, mais par ressenti et appréhension des personnalités. Différents profils font partis d'une équipe, il faut alors identifier les plus motivés avec force de proposition et de persuasion aux vues de la pertinence de l'amélioration ; le but étant de convaincre auprès des collaborateurs les plus réticents aux projets.

Il s'agit alors de démontrer les intérêts du projet à la fois pour la Santé Publique mais aussi pour les équipes du terrain directement. Selon cette approche, on place le personnel de Production comme acteur majeur du projet ; il occupe une place à part entière.

Au-delà du choix dirigé par les profils du personnel conducteur de ligne, un autre point aussi important est à considérer : la disponibilité de la ligne. Ce critère se mesure avec le service de planification. Celui-ci émet une prévision à long terme de la production sur chaque ligne. L'idée ici est de choisir une ligne disponible à court terme ; et ce, sur plusieurs jours afin d'effectuer un travail de fond puis de figer une nouvelle méthode de vide de ligne plus performante.

En considérant ces deux aspects expliqués ci-dessus, une ligne est alors désignée comme ligne pilote du projet : la ligne 4.

Initialement dans l'étude du risque, cette ligne apparaissait en sixième position sur 14.

Par ailleurs, une déviation pour contamination croisée a été ouverte pendant cette même période de réflexion. Il s'agissait alors de profiter de cet écart Qualité d'actualité pour travailler en temps réel sur l'amélioration de la méthode.

Pour toutes ces raisons, la ligne conductrice du long travail à suivre est la ligne 4, partie conditionnement primaire de sprays valves poches et brumisateurs.

## 5. Choix de l'outil d'amélioration continue

Il s'agit alors de choisir un outil d'amélioration continue adapté aux besoins. Parmi les divers outils disponibles, un outil est véritablement approprié pour ce type de travail : la roue de Deming avec les quatre étapes cycliques, « Plan – Do – Check – Act » de l'outil PDCA, permettant de structurer le projet. Pour rappel du paragraphe A.3 de la Partie II (p6), cela signifie qu'il faille d'abord planifier les objectifs et le plan d'action, mettre en place les actions définies puis les évaluer et enfin, les ajuster.

Un tel outil est facilement transposable à un projet d'amélioration continue des vides de ligne dans un atelier de conditionnement.

La première étape de la roue, le « **P** » de « **Plan** », est expliquée dans l'intégralité du paragraphe C de la Partie II « Ligne pilote : conditionnement primaire de formes liquides », qui suit ci-dessous.

L'étape suivante « **D** » de « **Do** » pour mise en place des actions sera présentée dans cette même Partie II, dans le paragraphe D concernant l' « amélioration continue appliquée à une ligne de conditionnement primaire de formes liquides » ainsi que dans les paragraphes A et B de la Partie III traitant de l' « inclusion des collaborateurs » et le « processus d'habilitation ».

La troisième étape « **C** » de « **Check** » pour vérifier l'efficacité des actions en place fera l'objet du paragraphe C de la Partie III avec le « suivi de l'habilitation ».

Enfin, la dernière étape « **A** » de « **Act** » de la roue de Deming visant à réajuster les actions selon les besoins et la mesure d'efficacité des actions sera abordé en conclusion de cet écrit, comme ouverture de ce projet. Le réajustement des actions ne peut être réalisé à l'instant t de la mise en place d'un projet. Il s'agit d'une étape ultérieure à prendre en compte plusieurs mois plus tard.

### C. LIGNE PILOTE : CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE FORMES LIQUIDES

La ligne pilote étant identifiée, le projet peut débuter. Pour cela, il convient de définir les objectifs ainsi que le plan d'action ce qui correspond à la première étape de la roue de Deming : « **P** » de « **Plan** ».

#### 1. Objectifs du projet

Le projet d'amélioration appliqué au vide de ligne est amorcé avec la ligne 4, équipement de conditionnement primaire de formes liquides en sprays valves poches ou

brumisateurs. Le but est d'optimiser la méthodologie des opérations de vide de ligne afin de gagner en performance à chaque réalisation de cette opération qualifiée de critique.

- **Objectifs opérationnels**

Les objectifs de cette démarche initiée sont multiples. En effet, tout d'abord, il s'agit de créer une nouvelle méthode de réalisation du vide de ligne. Cette méthode sera optimisée et réfléchie afin de faciliter l'opération pour le personnel de Production ; réduire la difficulté de l'opération fait partie des priorités sur cette ligne. Pour cela, elle devra user d'outils technico-pratique et documentaire afin de répondre aux exigences attendues d'un vide de ligne conforme. La méthode devra être réalisable par tous et duplicable aux autres lignes du parc de conditionnement dans un seul but : harmoniser les pratiques au sein du site de Production. La standardisation des pratiques amène à un niveau de Qualité identique entre équipements. De plus, la refonte du vide de ligne implique de repenser intégralement le processus de formation des collaborateurs. L'objectif principal de cette notion est de faciliter l'apprentissage de l'opération pour du personnel nouveau sur la ligne. Le personnel travaillant déjà sur la ligne devra également être formé et habilité à la nouvelle méthode. L'objectif est d'habiliter un maximum de personnes au vide de ligne afin de monter en compétences le personnel de Production et gagner en polyvalence.

- **Objectifs Qualité**

D'autre part, en plus des objectifs opérationnels, des objectifs à visée Qualité sont aussi attendus.

En effet, en cinq ans, la ligne 4 recense une déviation interne et une réclamation client pour contamination croisée. L'objectif du projet est de tendre vers une absence d'ouverture de non-conformité de l'opération ; ainsi le temps passé à investiguer et à mettre en place des actions n'en sera que réduit. Après définition de la nouvelle méthode de vide de ligne, le but est de réduire autant que possible le retraitement de lot.

De la même façon, l'objectif est fixé à zéro réclamation client au long terme.

Produire mieux du premier coup et reprendre moins fait partie du Lean management.

## 2. Champ d'application : description de la ligne

Au sein de l'atelier de conditionnement, la ligne 4 est placée entre deux autres lignes de conditionnement primaire. L'une conditionne également des sprays valves poches (ligne 3) et utilise les mêmes types d'AC ; l'autre conditionne des formes liquides en sprays mais non valves poches avec des AC différents (ligne 6). La ligne 6 se trouvant dans un local qui lui est dédiée, la ligne 4 en est isolée. En revanche, les lignes 3 et 4 ne sont séparées physiquement

qu'en partie ; un mur est présent sur deux tiers de ce que l'on peut appeler leur « frontière », le tiers restant est un passage libre entre les deux lignes permettant le transit des AC par le personnel logistique chargé de l'approvisionnement.

De plus, les zones de mise à disposition des AC des lignes 3 et 4 sont voisines. Les palettes sont entreposées sur le même pan de mur mais séparées par des panneaux métalliques ; chaque zone est identifiée à sa ligne.

La ligne 4 est la ligne la plus complexe de l'atelier au niveau technique. Il s'agit d'une machine longue mais aussi haute. En effet, pour conduire la ligne, le personnel doit parvenir à des parties fonctionnelles situées en hauteur lui imposant de les atteindre à l'aide d'une échelle sécurisée. L'intégralité de la ligne est automatisée hormis les trémies des AC qui sont remplies manuellement et régulièrement au cours de la production. Un aperçu de la ligne 4 est visible en figure 8.



*Figure 8: Photographie de la ligne de conditionnement 4*

Afin de parvenir à conditionner des sprays valves poches et brumisateurs, la machine réalise successivement plusieurs étapes. En effet, les flacons en aluminium sont d'abord acheminés

jusqu'à la pose valve poche automatique. Le flacon est ensuite gazé à l'azote pour que le patient puisse exercer une pression et s'administrer le produit. La valve est ensuite sertie au flacon par déformation mécanique. Après être gazé et sertis, le flacon est alors rempli en solution. Viennent ensuite les étapes permettant de poser le diffuseur suivi de la pose d'un capot de protection, puis du marquage des mentions variables sur le flacon via un jet d'encre. A partir de cette étape, le produit est considéré comme semi-conditionné. Il a reçu tous ses éléments de conditionnement primaire : le produit de santé est directement protégé de l'environnement extérieur. Il passera ensuite au conditionnement secondaire puis tertiaire avant de devenir un produit fini prêt à la vente. Les machines de conditionnement secondaire et tertiaires ne font pas parties de la ligne pilote du projet ; seul le conditionnement primaire de la ligne 4 est inclus au démarrage du projet.

La représentation en figure 9 permet de visualiser l'enchaînement des étapes du conditionnement primaire sur la ligne 4.

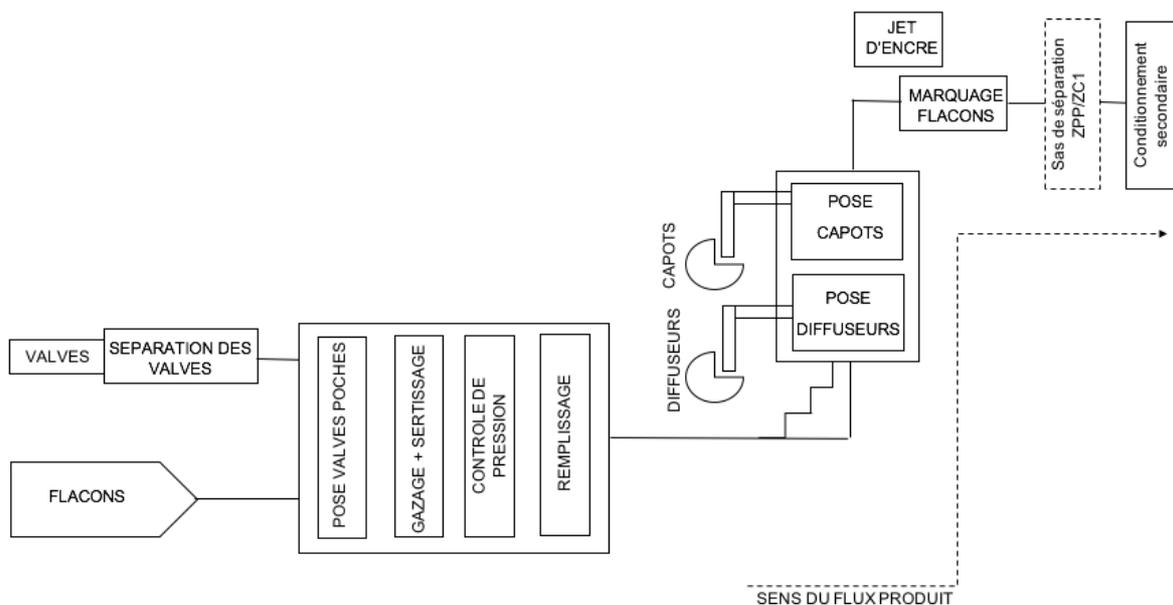


Figure 9: Représentation schématisée de la ligne 4, étapes du conditionnement primaire

La ligne 4 est capable de produire 43 produits différents. Elle réalise en moyenne 80 lots par an soit autant de vides de ligne. La production nécessite en permanence un conducteur de ligne expert de la machine ainsi qu'un opérateur comme support afin de maintenir la cadence de production. Cette ligne fonctionne la journée en rythme alterné avec deux équipes.

### 3. Ressources : collaboration interservices

Un projet d'amélioration continue appliqué au terrain implique la participation de nombreux services. Tout d'abord, le projet est encadré par le service **AQ Opérationnelle**.

C'est lui qui pilote le sujet et qui veille au respect des exigences Qualité. Il donne l'impulsion au projet et rappelle les enjeux.

Le service **Production** est aussi inévitablement directement impliqué. L'équipe opérationnelle est seule experte des particularités de la ligne et de sa conduite ; il est indispensable que le service Production soit engagé et moteur.

D'autre part, outre les services opérationnels, d'autres spécialistes participent également au projet. En effet, un membre du service **Amélioration Continue** apporte des outils d'amélioration, des éléments pratiques. Il peut s'agir d'outils manuels facilitant la pratique et l'ergonomie du vide de ligne mais aussi d'outils visuels permettant de rappeler au quotidien des règles essentielles par exemple. Ce service est expert des méthodes déployées en industrie visant à améliorer les performances ; sa participation est donc indispensable.

Le service **Technique** participe lui aussi au projet. Il détient toutes les connaissances concernant la mécanique de la machine. Il permet de définir et de mettre en place des améliorations techniques en modifiant des parties de l'équipement de conditionnement pour limiter les zones de rétention ou faciliter leur accès et leur visibilité.

Un énième service est également sollicité ; il s'agit du service **Planning**. Un tel projet nécessite de mobiliser la ligne plusieurs jours voire plusieurs semaines afin de définir les actions d'amélioration puis les mettre en place. Certaines étapes du travail imposent l'arrêt complet de la ligne. La suspension de production n'est possible que sous accord du service de planification, lui-même contraint par la charge à produire liés aux besoins clients.

Enfin, l'ultime service à participer est le service **Formation**. Il est impliqué afin d'améliorer les processus de formation du personnel et d'assurer le suivi des habilitations.

Au total, six services différents sont étroitement impliqués au projet. La collaboration interservices est donc inéluctable. Chacun est tenu d'apporter les connaissances de son domaine et doit s'adapter aux aléas rencontrés tout au long du projet.

#### 4. Définition du plan d'action

L'amélioration du processus de vide de ligne se déroule en plusieurs étapes qui sont les suivantes :

- Création du groupe de travail dédié à la ligne de conditionnement primaire numéro 4 ;
- Planification des arrêts de production ;
- Définition de toutes les zones de l'équipement à vider et à contrôler avec une vigilance particulière sur les zones de rétention non standardisées ;
- Élaboration d'une nouvelle méthode de vide de ligne réfléchi et validée par tous ;

- Définition des améliorations et besoins techniques nécessaires ;
- Création d'une documentation Qualité pertinente et compréhensible par tous (instruction et document d'enregistrement) ;
- Mise en place des améliorations ;
- Formation et habilitation du personnel.

## D. AMELIORATION CONTINUE APPLIQUEE A UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE FORMES LIQUIDES

Les objectifs et le plan d'action étant établis, il convient de passer à l'étape suivante de la roue de Deming, le « D » de « Do » qui consiste à mettre en place les actions définies avec pour but de procéder aux améliorations, d'agir concrètement avec les moyens mis à disposition.

### 1. Organisation du groupe de travail

Le groupe de travail est composé d'un membre de l'AQ, d'un membre de l'amélioration continue ainsi que de quatre conducteurs de la ligne 4. Ces derniers doivent faire partis des deux équipes de Production : deux conducteurs appartenant à l'équipe du matin, les deux autres appartenant à l'équipe d'après-midi. Il est important de recueillir des informations de chacune des équipes opérationnelles afin de croiser les connaissances de personnes qui sont expertes de la même ligne mais qui pourtant ne travaillent jamais ensemble.

Ainsi, le groupe de travail présent sur le terrain en charge d'améliorer le vide de ligne est constitué de six personnes.

Afin d'établir un état des lieux des pratiques de vide de ligne actuelles puis définir une nouvelle méthodologie, trois jours à temps plein sont nécessaires pour le groupe. La production est donc suspendue pendant cette période.

Lors de ces trois jours, il est essentiel de maintenir un groupe proactif et moteur. Chacun doit partager son savoir et ses expériences en termes de vide de ligne. L'aspect humain et managérial est essentiel ; les idées sont parfois très nombreuses et les profils de conducteurs différents. Il est important de cadrer le projet afin de maintenir en ligne de mire le plan d'action défini tout en laissant chacun s'exprimer et en argumentant sur chacune des propositions d'amélioration.

L'un des objectifs du projet est de faciliter les opérations de vide de ligne tout en optimisant les performances Qualité. L'équipe opérationnelle doit s'imprégner du sujet, comprendre les

enjeux et rester motrice. La cohésion de groupe impliquant des membres de différents services est indispensable ; il s'agit d'une force où chacun est concerné et y trouve ses intérêts.

De plus, ce projet implique une notion managériale très importante. Le pilote du projet, en l'occurrence un membre de l'AQ, doit cadrer ses collaborateurs afin de ne pas s'éloigner des objectifs. La principale contrainte reste le temps ; trois jours seulement pour effectuer ce travail. Chaque jour, le pilote fait un bilan de la journée à l'équipe et fixe les objectifs de la journée suivante. Il faut rester efficace sans perdre de temps afin de ne pas prolonger l'arrêt de production exceptionnel.

## 2. Amélioration continue pratique

### a) *Identification des zones de contrôle*

La première étape du projet est de recenser toutes les zones qui devront être contrôlées lors du vide de ligne. Chaque zone identifiée doit être vidée et vérifiée attentivement au cours de cette opération critique. Cette étape est essentielle afin de n'oublier aucun point susceptible de retenir des éléments et engendrer une contamination croisée.

Le périmètre de définition des points de contrôle implique autant la machine de conditionnement que l'environnement dans lequel elle est placée.

Afin de définir exhaustivement toutes les zones, la stratégie s'est déroulée en plusieurs temps.

Tout d'abord, l'objectif est de simuler plusieurs vides de ligne avec les conducteurs selon la méthodologie en place. En effet, le groupe de travail impliqué pour la ligne de conditionnement primaire numéro 4 est constitué de quatre conducteurs de ligne, tous experts de cet équipement.

Il s'agit dans un premier temps que chacun d'entre eux simule un vide de ligne fictif sous observation du reste du groupe. La confrontation des pratiques entre collaborateurs permet de recueillir un listing exhaustif de tous les points à contrôler. Toutes les zones à risque doivent être pointées sans exception. Pendant ce travail, chaque zone est matérialisée par une étiquette adhésive permettant à l'équipe de discuter de sa pertinence et de le déplacer au besoin.

Lors de cet exercice, certaines zones de rétention identifiées n'étaient pas connues par tous. Il en est de même pour la méthode et les moyens de réalisation du vide de ligne. Une différence de pratique a été soulevée au cours de cette première étape du projet reflétant ainsi un manque de standardisation de la méthodologie au sein d'une équipe amenée à travailler sur la même machine. Cette disparité de connaissances et de pratiques opérationnelles est notamment expliquée par l'expérience de chacun sur cet équipement justifiant un nombre

d'années travaillées plus ou moins conséquent entre collaborateurs. Le niveau de formation initial ainsi que l'appréhension personnelle de la machine peuvent aussi l'expliquer.

La standardisation des opérations, déjà définie comme l'un des objectifs à l'initiation du projet, est devenue une priorité afin de maintenir un niveau de Qualité constant et de s'affranchir autant que possible du facteur humain dépendant.

Au cours de ce travail collectif, 102 points de contrôle dans la machine sont impactés dans l'opération critique qu'est le vide de ligne.

Concernant le vide de l'environnement occupé par la machine, dix éléments impliqués indirectement dans le processus de conditionnement sont identifiés ainsi que 30 points de contrôle au sol.

Au total, on dénombre ainsi exactement 142 zones qui doivent être scrupuleusement vérifiées par les équipes de Production.

#### *b) Stratégie de regroupement des points de contrôle*

La première étape, consistant à recenser toutes les zones de rétention, a mis en évidence 102 points sur l'ensemble de la machine contre 40 se trouvant dans l'environnement de conditionnement.

Il s'agit d'un nombre considérable pouvant éveiller une réticence chez le personnel. Le vide de ligne étant une opération définie comme critique par les BPF, il est donc indispensable de maintenir les équipes assidues, motivées et concentrées. Psychologiquement, un tel nombre de zones à vider et à contrôler peut susciter un stress et être source de démotivation avant même de débiter l'opération.

Afin de palier à ces émotions humaines, nous avons choisi de considérer le ressenti des collaborateurs pour préserver leur concentration et leur assiduité au maximum. Pour cela, l'ensemble des points a été scindé stratégiquement. En effet, une découpe logique des points en plusieurs groupes a été choisie. Après avis collégial, la limite est fixée à 30 points par groupe considérant qu'au-delà, la vigilance risque de s'essouffler.

C'est à partir de ce nouveau prérequis imposé qu'il a fallu diviser logiquement l'ensemble des points de contrôle de la machine. Chaque regroupement est qualifié de « bloc fonctionnel ». Ainsi, chaque bloc fonctionnel abrite un nombre  $x$  de zones de rétention allant de 1 à  $x$ ,  $x$  étant inférieur ou égal à 30.

Cette segmentation a bien évidemment pris en compte les fonctionnalités de l'équipement.

Pour contrôler l'ensemble de la ligne de conditionnement primaire numéro 4, quatre blocs fonctionnels ont été identifiés pour la machine uniquement.

Un cinquième bloc est défini ; il s'agit du bloc regroupant tous les points de contrôle de l'environnement. Celui-ci étant strictement indépendant des quatre autres, le principe du nombre de points inférieur à 30 ne s'applique pas. Le bloc « environnement » décompte alors 40 zones de rétention que nous avons jugées comme inutile de segmenter.

Au-delà de chercher à préserver la concentration des équipes, cette stratégie de scission de la machine en quatre blocs distincts possède un autre avantage. En effet, cette division permet de pouvoir dédier un personnel de Production par bloc afin de réaliser un vide de ligne efficace plus rapidement. Par exemple, on pourrait imaginer affecter quatre conducteurs de ligne pour un vide de ligne avec donc comme stratégie un individu – un bloc et ainsi gagner du temps sans oublier de zones et sans contrôles multiples au cours d'une même opération.

Cette stratégie permettra alors d'impliquer plusieurs personnes tout en maintenant une organisation et une performance optimale.

De façon à repérer facilement les blocs fonctionnels sur l'équipement, des outils de management visuel sont utilisés avec entre autres le principe des couleurs.

A partir de cette idée, nous avons défini une couleur vive par bloc permettant ainsi de délimiter rapidement à l'œil nu les blocs fonctionnels.

La figure 10 permet de visualiser de façon schématisée la division de la ligne 4 en quatre blocs fonctionnels colorés.

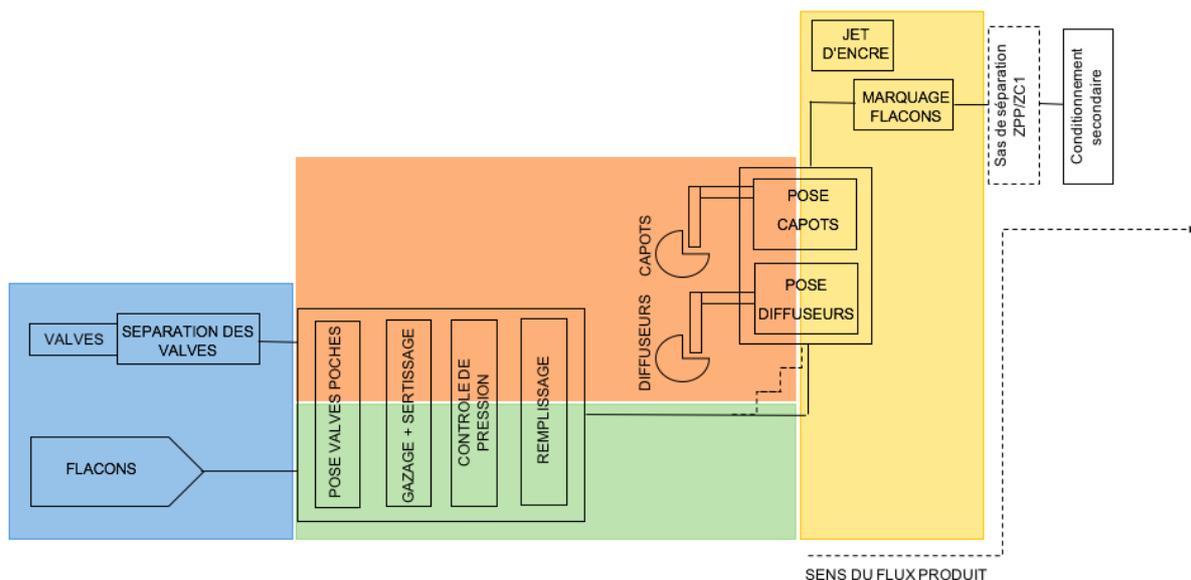


Figure 10: Représentation schématisée des blocs fonctionnels de la ligne 4

Un bloc sera de couleur bleue. Il regroupera 21 points de contrôle pour les éléments de la machine suivants :

- Table d'accumulation des flacons avec tapis automatique (remplissage manuel) ;
- Trieur et séparateur automatique des valves poches ;
- Convoyeur de distribution automatique des flacons jusqu'à la zone de pose valves automatique ;
- Trémie de remplissage manuel des valves poches et girafe de distribution automatique associée ;
- Circuit d'acheminement des valves poches jusqu'à la zone de pose valves automatique.

Un second bloc est défini par la couleur verte et dénombre 26 points de contrôle impactant les éléments techniques ci-dessous :

- Tourelle avec têtes de pose automatique des valves poches aux flacons (face avant de la machine) ;
- Tourelle avec têtes de sertissage automatique des valves poches aux flacons (face avant de la machine) ;
- Tourelle avec têtes de gazage automatique des flacons à l'azote (face avant de la machine) ;
- Tourelle avec têtes de contrôle de pression automatique des flacons (face avant de la machine) ;
- Tourelle avec têtes de remplissage des flacons par la solution (face avant de la machine) ;
- Convoyeurs d'acheminement automatique des flacons associés à ces étapes de conditionnement.

Un bloc de couleur jaune regroupe 28 zones de rétention. Il implique quant à lui les parties suivantes de la machine :

- Partie supérieure de la girafe de distribution automatique des diffuseurs ;
- Tourelle avec têtes de pose diffuseurs automatique sur les flacons (face avant de la machine) ;
- Tourelle avec têtes de pose capots automatique sur les flacons (face avant de la machine) ;
- Système de marquage des mentions variables par impression à l'encre ;
- Convoyeurs d'acheminement automatique des flacons associés à ces étapes de conditionnement.

Un dernier bloc fonctionnel rassemble 27 points de contrôle concernés lors du vide de ligne. Ce bloc porte la couleur orange et correspond aux éléments suivants :

- Tourelle avec têtes de pose automatique des valves poches aux flacons (face arrière de la machine) ;
- Tourelle avec têtes de sertissage automatique des valves poches aux flacons (face arrière de la machine) ;
- Tourelle avec têtes de gazage automatique des flacons à l'azote (face arrière de la machine) ;
- Tourelle avec têtes de contrôle de pression automatique des flacons (face arrière de la machine) ;
- Tourelle avec têtes de remplissage des flacons par la solution (face arrière de la machine) ;
- Trémie de remplissage manuel des diffuseurs et partie inférieure de la girafe de distribution automatique associée ;
- Trémie de remplissage manuel des capots et girafe de distribution automatique associée ;
- Tourelle avec têtes de pose diffuseurs automatique sur les flacons (face arrière de la machine) ;
- Tourelle avec têtes de pose capots automatique sur les flacons (face arrière de la machine).

La machine est très longue mais également large c'est pourquoi il a été décidé de la découper dans sa longueur mais aussi dans sa largeur. En divisant la machine de cette façon, cela permet de contrôler chaque élément de l'équipement et zone de rétention sous plusieurs angles de vue afin de limiter le risque de contamination croisée.

### *c) Création de parcours de vide de ligne*

La machine de conditionnement est scindée en quatre blocs fonctionnels avec chacun sa propre couleur. Un cinquième bloc est dédié à l'ensemble de l'environnement de l'équipement.

A partir de ces cinq blocs, il est décidé de définir une nouvelle méthodologie de vide de ligne basée sur le suivi de parcours de vide de ligne. En effet, deux parcours sont à distinguer : le parcours de vide de ligne de la machine de conditionnement et le parcours de vide de l'environnement de conditionnement.

Les fins de lot sont très souvent programmées en fin de poste des collaborateurs. Il faut prendre en compte le niveau de fatigue de celui corrélé à une baisse de concentration. L'objectif premier est de rendre les opérations de vide de ligne instinctives et plus faciles pour le personnel de Production tout en standardisant la méthode. Réaliser un vide de ligne conforme du premier coup tout en simplifiant les opérations, en rendant les étapes spontanées pour les conducteurs ; c'est le maître-mot du travail.

En tenant compte du niveau de concentration d'un être humain, il n'est pas aberrant de penser qu'un individu est toujours plus vigilant et assidu au début d'une tâche plutôt qu'à la fin.

Afin de définir un ordre de priorité entre les deux parcours et au sein d'un même parcours, l'expérience des équipes est essentielle. En effet, les collaborateurs sont unanimes pour affirmer que les tourelles de pose diffuseurs et de pose capots sont les plus critiques à vider (partie intégrante du bloc fonctionnel jaune). C'est d'ailleurs toujours au niveau de ces éléments techniques que sont retrouvés des articles lors des vérifications de vide de ligne. Aussi, le système de marquage des mentions variables étant relié à la machine de conditionnement mais restant un équipement indépendant, le risque d'oubli de faire le vide est non négligeable avec des conséquences critiques.

Pour toutes ces raisons, il est décidé que les opérations de vide de ligne de la machine débutent par le bloc fonctionnel de couleur jaune.

En comparant au sens du flux produit, ce bloc fonctionnel jaune regroupe les dernières étapes du conditionnement primaire ; il s'agit des derniers éléments avant le passage du produit semi-conditionné au conditionnement secondaire.

Le parcours de vide de ligne de la machine se fera donc en sens inverse du flux produit. C'est pourquoi, le vide de ligne se fera dans l'ordre suivant :

- Bloc n°1 : bloc fonctionnel de couleur jaune ;
- Bloc n°2 : bloc fonctionnel de couleur verte ;
- Bloc n°3 : bloc fonctionnel de couleur bleue ;
- Bloc n°4 : bloc fonctionnel de couleur orange.

Le bloc n°5, correspondant à l'ensemble de l'environnement de conditionnement, sera vidé tout à la fin, une fois le vide de ligne de la machine achevé.

La figure 11 illustre le parcours du vide de ligne de l'intégralité de l'équipement de conditionnement et démontre le sens du parcours à suivre.

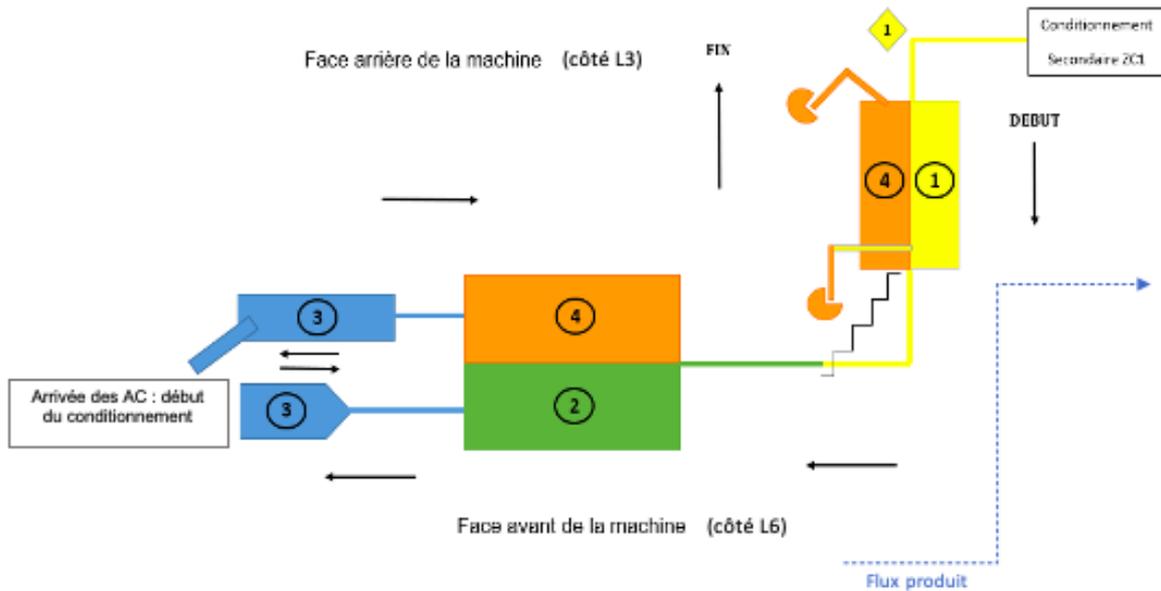


Figure 11: Schéma du parcours de vide de ligne de l'équipement de conditionnement

L'ordre du parcours étant établi, il est alors essentiel de définir comment rendre instinctif les étapes de vide de ligne au sein même de chaque bloc fonctionnel. La réflexion doit également porter sur l'enchaînement des blocs les uns après les autres.

Au sein de chaque bloc, un parcours chronologique est installé avec pour objectif que le personnel suive les numéros par ordre croissant, chaque numéro correspondant à un élément technique précis ou à une zone de la machine. Chaque point de contrôle est donc illustré par un numéro autocollant apposé sur la machine. Un autre signe visuel peut également accompagner les numéros : un pictogramme « main ». Ce dernier impose le sens du toucher pour certaines zones de rétention où la vue uniquement ne suffit pas pour s'assurer qu'il ne reste aucun élément contaminant coincé par exemple.

Les équipes de Production doivent ainsi suivre le parcours chronologique allant du point numéro un au point numéro x, inférieur à 30 comme expliqué dans le paragraphe D) 2) b) de cette même partie (p55).

Afin de marquer la fin du vide du bloc en cours et donc de signaler au personnel qu'il est inutile de chercher un numéro suivant croissant, un autre outil visuel est utilisé. En effet, un pictogramme « pouce en l'air » est apposé à côté du dernier numéro du bloc. Ainsi, les équipes sont averties qu'il faut désormais poursuivre le parcours au numéro un du bloc fonctionnel suivant. Et ce, ainsi de suite jusqu'au dernier point de contrôle du dernier bloc fonctionnel de couleur orange. Lorsque les 102 zones appartenant aux quatre blocs sont contrôlées, la réalisation du vide de ligne de la machine de conditionnement est alors terminée.

Concernant le vide de ligne de l'environnement, celui débutera au niveau du dernier point du parcours de la machine. En effet, afin de ne pas perdre de temps, le personnel repart du dernier point de la machine qu'il vient de vider et fait le parcours en sens inverse. Il revient sur ses pas mais cette fois en vidant tous les éléments de l'environnement de conditionnement. Le sens du parcours à suivre pour vider l'environnement de conditionnement est visible sur la figure 12.

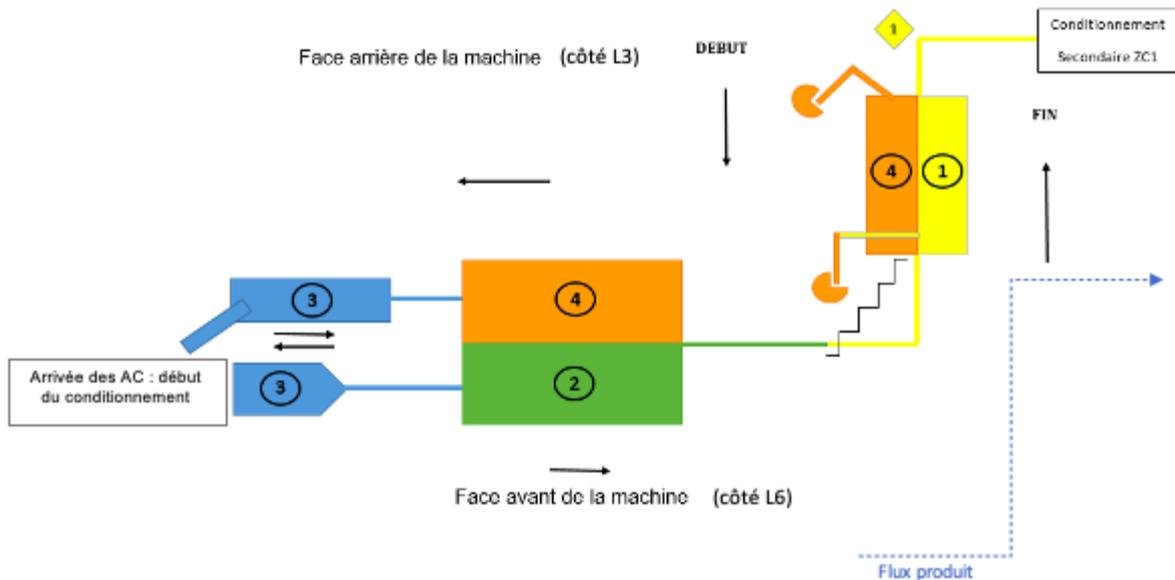


Figure 12: Schéma du parcours à suivre pour vider l'environnement de conditionnement

L'environnement correspond à un bloc à part entière, le numéro cinq. Il regroupe environ une dizaine d'éléments entrant indirectement dans le processus de conditionnement cités entre autres ci-dessous :

- Les poubelles ;
- Les zones de stockage des AC primaires ;
- Les bacs de produits mis au rebut considérés comme non conformes aux exigences Qualité ;
- Les bacs de prélèvements des échantillons destinés au laboratoire de contrôle Qualité ;
- Le(s) poste(s) de travail des équipes : tables, pupitres où sont déposés les documents Qualité et le dossier de lot et où sont effectués les contrôles en cours de conditionnement.

En plus de ces parties à vider, environ 30 points de contrôle se situent au sol du local, sous et autour de la machine.

Pour créer le parcours de vide de l'environnement, le principe du suivi des numéros par ordre chronologique est appliqué à l'identique que pour la machine. La couleur définie pour l'unique bloc environnement est le jaune. Des pictogrammes d'indication visuelle sont aussi utilisés. Le pictogramme « main » est conservé pour tous les éléments où l'action de toucher/vider/retourner est concernée. Un pictogramme « œil » est collé pour les zones de l'environnement où la vue est simplement sollicitée.

En ce qui concerne les points de contrôle au sol, des « pas de chaussure » numérotés sont collés au sol. Dès lors qu'il est impossible de contrôler la zone à hauteur d'Homme, un pictogramme « individu à quatre pattes » est collé afin d'indiquer au personnel qu'il est indispensable de se baisser pour s'assurer qu'il ne reste aucun contaminant. Le dernier « pas de chaussure » numéroté est accompagné d'un pictogramme « pouce en l'air » pour signaler que le parcours de vide de l'environnement est terminé.

L'ensemble des pictogrammes utilisés et des couleurs choisies fait partie intégrante du management visuel permettant au personnel de se repérer et de savoir ce qu'il doit faire d'un simple coup d'œil. Des exemples de pictogrammes utilisés dans ce projet sont illustrés au travers de la figure 13 ci-dessous.



*Figure 13: Pictogrammes utilisés en management visuel*

C'est une fois que les deux parcours, machine et environnement, sont réalisés que le collaborateur a terminé le vide de ligne.

#### *d) Identification des améliorations techniques*

Le groupe de travail a permis d'établir une nouvelle méthodologie de vide de ligne. Il a également permis d'identifier des améliorations techniques et des outils qui permettraient d'optimiser et faciliter les opérations de vide de ligne ; toujours dans le but ultime de prévenir toute contamination croisée. Au total, cinq améliorations ont été requises.

Cette étape du projet a été menée en étroite collaboration avec les équipes du service Technique.

### **Amélioration technique n°1**

Tout d'abord, un manque de visibilité à l'intérieur de la girafe de distribution des diffuseurs est critique. La girafe est en forme de « L » renversé avec une partie verticale et une horizontale. La cartérisation de l'intégralité de la girafe est indispensable pour la protection des équipes de Production ; il y a des carters transparents pour la visibilité et des carters en inox. La partie horizontale de la girafe est placée en hauteur avec un faible espace d'environ 15 centimètres entre son carter transparent de protection et le plafond du local. Une girafe de distribution est composée d'un tapis roulant automatique avec des pâles en plastique ; ces dernières retiennent régulièrement des diffuseurs.

Cet équipement étant en hauteur, malgré un carter transparent sur la face supérieure, il est impossible pour le personnel de visualiser l'intérieur. Une solution est alors trouvée : fixer un miroir au plafond. Cette installation permet alors au personnel d'identifier s'il ne reste aucun diffuseur coincé et susceptible de se retrouver dans le flux produit du prochain lot et ainsi déclencher une contamination croisée.

La figure 14 illustre l'amélioration apportée par un miroir.



*Figure 14: Visualisation des diffuseurs, installation d'un miroir*

### **Amélioration technique n°2**

Exactement pour ces mêmes raisons, un miroir identique a été installé au-dessus de la girafe de distribution automatique des capots cette fois. En revanche, à l'inverse des diffuseurs qui eux sont petits et coudés, les capots plastiques sont des AC plus imposants et moins

susceptibles de rester coincer entre les pâles et les carters. Toutefois, il est obligatoire de s'en assurer. Le miroir améliorant la visibilité des capots est montré en figure 15.



*Figure 15: Visualisation des capots, installation d'un miroir*

### **Amélioration technique n°3**

Une autre demande a été faite au service Technique. En effet, outre le fait de gagner en visibilité sur la girafe des diffuseurs grâce au miroir, il faut également gagner en accessibilité. Il est tout aussi indispensable de pouvoir voir s'il reste un article que de pouvoir sortir ce dernier. Faciliter l'accès des équipes à l'intérieur de la girafe est donc nécessaire dans le cas où un ou plusieurs diffuseurs y séjourneraient.

Pour cela, après avis du service Technique, il est alors décidé de créer une ouverture sur une face latérale de la girafe. Il s'agit alors de découper le carter actuel en inox afin de fixer une trappe ouvrable au besoin par la Production dès lors que la machine est à l'arrêt. En accord avec le service Sécurité, cette ouverture serait obligatoirement équipée d'une cellule de sécurité permettant de couper immédiatement l'alimentation électrique de la machine dès lors qu'un individu tenterait d'ouvrir la trappe en cours de conditionnement.

La mise en place de cette amélioration requiert des travaux non négligeables qui imposent d'intervenir lorsque la machine ne produit pas. Le service Technique étant tributaire de la charge de Production planifiée, les travaux n'ont pu avoir lieu dans l'immédiat. La figure 16 représente la position de la trappe souhaitée qui sera installée pendant un arrêt de production.



Ouverture du carter envisagée

Figure 16: Accessibilité à la girafe diffuseurs, ouverture du carter en inox

#### Amélioration technique n°4

D'autre part, une quatrième amélioration technique a été identifiée. En effet, deux zones de rétention sont repérées à deux endroits différents au niveau des convoyeurs de circulation des flacons. Ces zones ne peuvent retenir des flacons d'un volume supérieur à 50 millilitres. En revanche, les flacons inférieurs à 50 millilitres sont régulièrement retrouvés en position allongés. Il s'agit de zones de rétention sous des plaques en plastique noir le long du convoyeur. Il est impossible de voir un flacon couché à cet endroit ; seul le passage de la main permet de sentir un éventuel flacon qui serait passé à l'horizontal lors du conditionnement.

Afin de limiter le risque d'oubli du contrôle de ces zones par le toucher, il est décidé de remplacer les plaques noires par des plaques en plexiglas transparentes. Ainsi, les flacons colorés sont immédiatement repérés sans effort.

La photographie en figure 17 montre le flux normal des flacons sur le convoyeur.



*Figure 17: Installation de plaques transparentes*

La figure 18 permet quant à elle de montrer la visibilité obtenue par la mise en place d'un matériel transparent ; un flacon couché logé sur les côtés du convoyeur est ainsi immédiatement repéré par les équipes.



*Figure 18: Illustration de la visibilité apportée par l'amélioration technique*

## Amélioration technique n°5

Enfin, une autre modification de la machine repose sur ce même principe de transparence pour un gain en visibilité mais au niveau du trieur/séparateur des valves poches cette fois.

En effet, le trieur de valves est une zone très compartimentée avec de nombreuses alvéoles de séparation des valves poches. Cette zone est protégée par un carter en inox où il est impossible de visualiser des valves coincées à l'arrière du séparateur. Cela est uniquement possible en se plaçant sur la face avant de la machine. Pour pallier cela, il est décidé de remplacer le carter en inox par une protection transparente.

Cette modification technique est représentée sur la figure 19 ci-dessous.



*Figure 19: Visualisation des valves poches, installation d'un carter de protection transparent*

Au cours de ce projet, d'autres améliorations techniques ont été identifiées mais sans conséquence sur les opérations de prévention des contamination croisées.

Pour en citer un exemple, il s'agit notamment de modifications visant à améliorer la sécurité comme le renforcement d'un garde-corps. Le vide de ligne étant le sujet central de cet écrit, les modifications d'ordre sécuritaire, ergonomique et appliquées au processus de conditionnement ne seront pas détaillées.

e) *Mise en place de la méthodologie*

La nouvelle méthodologie est basée sur le suivi de parcours de vide de ligne. Ces parcours sont jalonnés par des numéros permettant aux équipes d'être guidées. Toutes les décisions en termes de définition de l'intégralité des points de contrôle et améliorations techniques nécessaires ont été prises collégalement avec l'ensemble des membres du groupe de travail. Il en est de même pour la délimitation des blocs fonctionnels ainsi que pour le choix des pictogrammes visuels et des couleurs. L'ensemble de la nouvelle méthode est alors établi. Il est possible d'observer une partie de l'équipement sur les figures 20 et 21. La figure 20 illustre une partie du bloc fonctionnel n°1 jaune ; la figure 21 montre quant à elle quelques points de contrôle du bloc n°2 vert.



Figure 20: Bloc fonctionnel n°1 jaune



*Figure 21: Bloc fonctionnel n°2 vert*

Une étape très importante consiste à mettre en application le suivi des parcours. En effet, les conducteurs de ligne appartenant au groupe de travail ont alors testé un par un ce nouveau vide de ligne.

L'objectif était de valider toutes les propositions, de tester la pertinence et la cohérence des parcours définis et éventuellement apporter de nouvelles modifications.

Aussi, le but était d'estimer un temps moyen nécessaire pour réaliser l'intégralité des opérations. En faisant réaliser un vide de ligne à un personnel seul sur ligne, nous nous plaçons dans le cas le plus critique. Il arrive la plupart du temps sur cette ligne que le conducteur de ligne ne puisse recevoir l'aide d'un autre collègue par soucis d'affectation du personnel. Ce critère doit être pris en compte.

Le calcul des temps est indispensable en industrie afin de mesurer la productivité et anticiper les planifications. Il doit être communiqué à la Direction, au service Production ainsi qu'au service Planning. Les temps de vide de ligne entre chaque lot sont intégrés dans le planning ; il est primordial de les considérer dans l'organisation de Production pour gérer au mieux les enchainements de lot et l'affectation du personnel.

Les quatre membres de Production ont alors réalisé chacun un vide de ligne. La moyenne des quatre temps a conclu à un temps égal à 50 minutes pour la réalisation d'un vide de ligne.

En revanche, la vérification du vide de ligne nécessite quant à elle que 30 minutes. Ce temps est naturellement inférieur car à l'étape de vérification, tous les éléments ont déjà été évacués de la ligne et de l'environnement. Le vérificateur doit simplement vérifier que le réalisateur n'a rien oublié.

Enfin, un énième vide de ligne a également été testé à partir d'un collaborateur innocent du travail réalisé pendant le projet. De plus, il n'a lui-même jamais conduit la ligne de conditionnement n°4 ; il est totalement neutre et novice sur la machine. L'objectif ici était de vérifier la fluidité des parcours et surtout valider le caractère instinctif de la méthode. Le test est réussi car l'intégralité des articles a été sorti de la ligne et le ressenti de l'opérateur a acquiescé la spontanéité de la méthode du début à la fin.

Ces simulations de vide de ligne ont permis de figer définitivement la nouvelle méthodologie.

### 3. Amélioration continue documentaire

L'amélioration continue des pratiques de vide de ligne passe également par une refonte de la documentation. Au cours de ce projet, l'intégralité des opérations de vide de ligne a été repensé, il a donc fallu adapter tous les documents associés au vide de ligne de la ligne 4, notamment l'instruction et le document d'enregistrement.

#### a) *Modification de l'instruction*

L'instruction en application relative à l'ancienne méthode n'était plus adaptée aux nouvelles pratiques. Un travail de fond a permis de la faire évoluer vers une version supérieure adaptée.

L'instruction est le document de référence pour la formation d'un conducteur ; c'est le guide détaillé de toutes les opérations. Il est indispensable qu'aucun élément nécessaire à la compréhension ne soit oublié. En effet, l'instruction est pensée sous forme d'entonnoir.

Elle explique tout d'abord les principes généraux de la nouvelle méthode : les responsabilités de chacun, les attentes opérationnelles, les pictogrammes choisis, les moyens et outils à disposition. De nombreux schémas sont utilisés pour expliquer le principe des parcours et notamment l'ordre qui doit être suivi.

En revanche, une seconde partie de l'instruction détaille précisément le vide de ligne appliqué à la ligne 4. Chaque bloc fonctionnel est décrit dans son intégralité avec les différents éléments techniques qui le composent.

Les 102 points de contrôle sur la machine sont détaillés.

Il est indispensable que n'importe quel personnel de Production puisse se référer à l'instruction pour faire taire un doute ou en cas d'oubli.

Afin que le document ne soit pas rébarbatif, les photographies sont le pilier de la rédaction.

Pour faciliter la compréhension et permettre à chacun de trouver l'information très rapidement, tous les points sont repérés individuellement sur des photographies. Retrouver un point et savoir le localiser sur la machine doit être très simple et accessible à tous, peu importe le niveau d'expérience sur la ligne.

Les photographies sont placées dans l'ordre du parcours à suivre pour une compréhension logique. Deux extraits issus de l'instruction apparaissent en figures 22 et 23 ; il s'agit respectivement d'une partie des points de contrôle du bloc jaune et du bloc bleu.

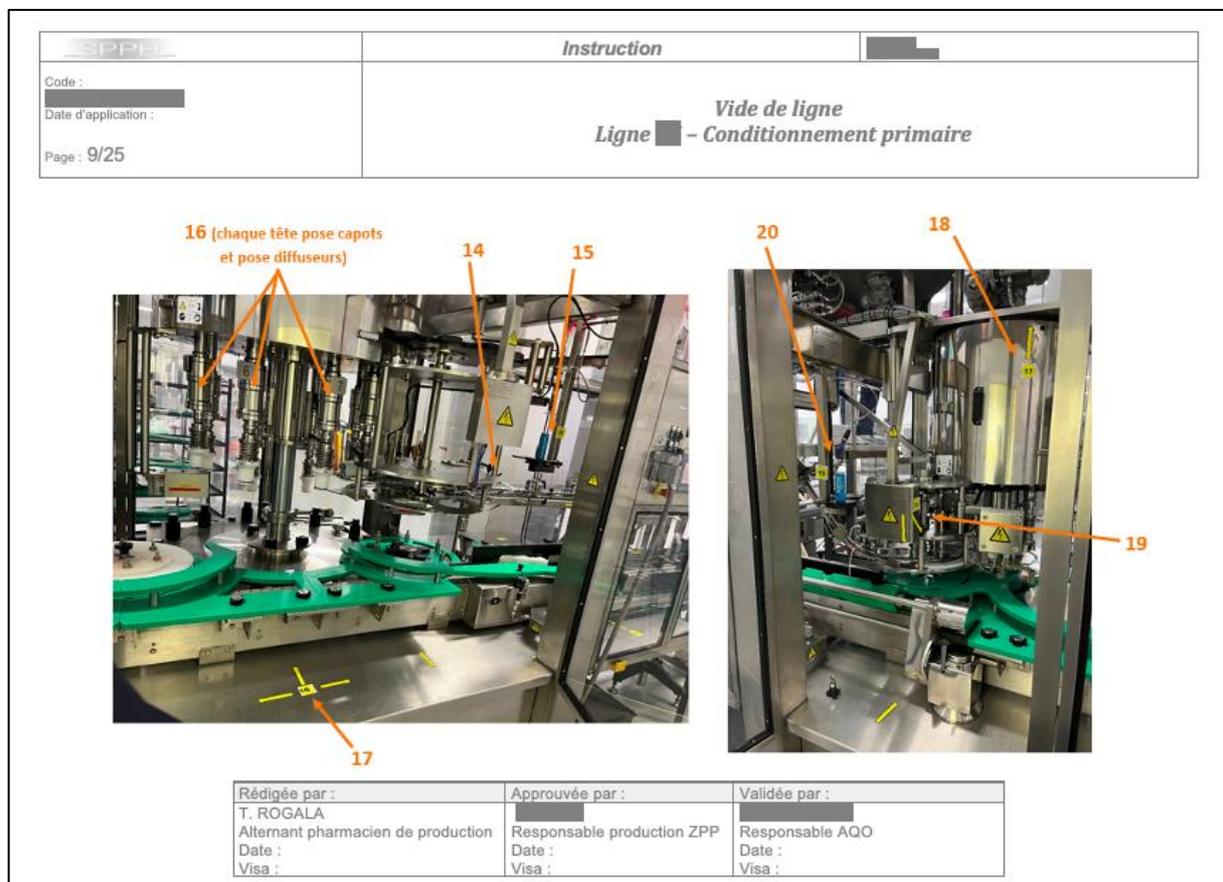


Figure 22: Extrait de l'instruction illustrant des points de contrôle du bloc n°1 jaune

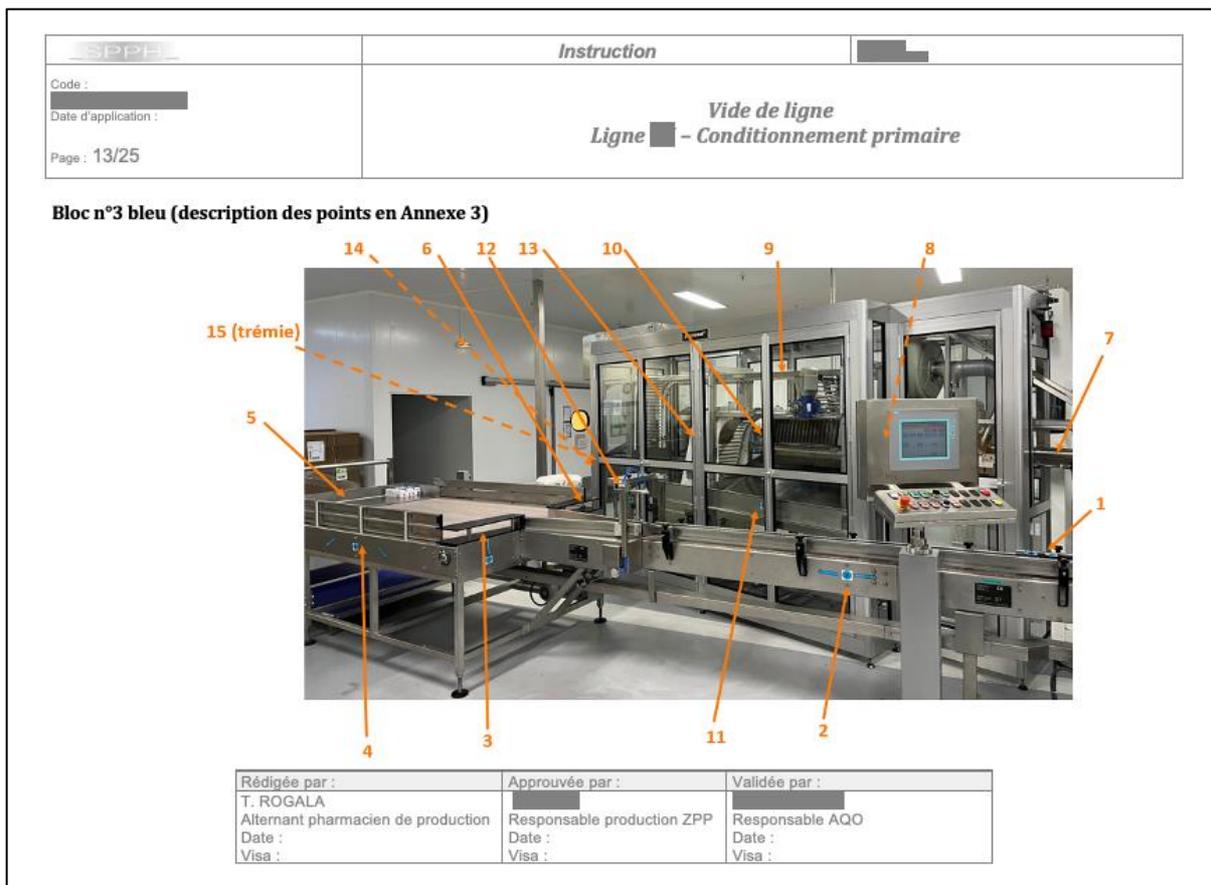


Figure 23: Extrait de l'instruction illustrant des points de contrôle du bloc n°3 bleu

Outre le fait que tous les points sont repérables visuellement, ils sont aussi tous décrits littéralement à la fin de l'instruction en annexe.

Enfin, les points de contrôle de l'environnement sont quant à eux décrits dans un unique tableau où chaque élément est décrit et associé à l'action qu'il doit subir (contrôler visuellement/vider/déplacer/retourner).

### *b) Modification de l'enregistrement*

Le document d'enregistrement fait aussi parti des documents à modifier. Il doit être en corrélation avec l'instruction à laquelle il est relié. L'objectif de celui-ci est d'enregistrer les opérations de vide de ligne et de conserver une traçabilité dans le dossier de lot.

Il doit être facile à remplir par les équipes, permettre de démontrer que toutes les étapes ont été respectées sans trop détailler les opérations.

Le document est divisé en deux parties : une partie pour tracer le vide de ligne de la machine, une autre pour le vide de l'environnement.

Les équipes doivent apposer leur visa personnel et valider les opérations à chaque fin de bloc fonctionnel. Dès lors qu'il vise, le conducteur engage sa responsabilité.

Concernant le vide de l'environnement, il faut cette fois apposer un visa à chaque étape les unes après les autres.

Le document prévoit de tracer la réalisation du vide de ligne mais aussi la vérification. Il prévoit également d'enregistrer un vide de ligne non conforme et la conduite à tenir dans ce cas. Aussi, chaque opération, que ce soit la réalisation ou la vérification, est horo-datée avec l'enregistrement de la date et l'heure de début et de fin de l'opération.

## IV. PARTIE III : PROCESSUS DE FORMATION ET D'HABILITATION DU PERSONNEL AU VIDE DE LIGNE

Cette partie s'implique pleinement dans la continuité du projet. Il s'agit de la dernière partie d'action d'amélioration des opérations de vide de ligne : la formation et l'habilitation du personnel.

Aujourd'hui, les BPF ne consacrent aucune partie à la notion d'habilitation ; ce terme n'est pas expliqué et les éventuelles attentes du référentiel ne sont pas développées. En revanche, la notion de formation apparaît plus fréquemment dans le guide du médicament. En effet, le paragraphe 2.7 du chapitre 2 « Personnel » de la Partie 1 évoque le fait que chaque collaborateur doit recevoir une formation initiale et continue adaptée à ses besoins. Cela signifie que les personnes nouvellement recrutées ou déjà recrutées mais non qualifiées à la tâche doivent recevoir une première formation appropriée ainsi qu'une formation continue dont l'efficacité pratique doit être évaluée périodiquement. (3)

Au cours de ce travail, toute la stratégie de formation et d'habilitation du personnel au vide de ligne en zone de conditionnement a été repensée. Les paragraphes suivants décrivent la stratégie nouvellement adoptée ainsi que d'autres possibilités qui auraient pu être choisies et qui ont servi de points de réflexion.

La stratégie présentée dans cette troisième partie est celle adoptée actuellement et peut être modulée et adaptée à chaque entreprise.

### A. INCLUSION DES COLLABORATEURS

#### 1. Critères d'inclusion des formateurs

Tout d'abord, une étape essentielle est de définir qui est destiné à former les équipes. Comme à de nombreuses reprises au cours de ce projet, il faut maintenir la réflexion en suivant le principe de l'entonnoir.

En effet, avant même de nommer expressément des formateurs, il faut déjà réfléchir au(x) service(s) le(s) plus adéquat(s) à former aux opérations de vide de ligne au niveau du conditionnement.

Deux services apparaissent comme évidents. Tout d'abord, le service expert des équipements de conditionnement est bien évidemment le service Production. Ce dernier ressort naturellement comme le plus apte à former des collaborateurs sur le terrain en enseignant la pratique des étapes. Les formateurs peuvent être des responsables de conditionnement ou bien le Directeur de Production par exemple. En revanche, il est aussi tout à fait possible de désigner des conducteurs de ligne considérés comme aptes à transmettre une méthodologie précise au reste du personnel.

De plus, un second service a également une place incontestable dans le processus de formation ; il s'agit de l'Assurance Qualité. En effet, la Qualité est le garant du respect des BPF. C'est à ce service de veiller à transmettre et enseigner toutes les notions essentielles pour ne pas s'écarter des bonnes pratiques et garantir un produit de santé efficace et sûr. Le service Qualité joue un rôle crucial principalement au moment de la partie théorique de la formation ; mais pas seulement.

D'autre part, certaines entreprises peuvent aussi choisir de confier la formation de ses collaborateurs à un prestataire externe. Cette solution de délégation permet de bénéficier de personnes expertes et dédiées à la formation de cette opération critique.

Chaque groupe pharmaceutique est libre de construire le processus de formation au vide de ligne qui lui semble le plus adapté. Aucune méthode ni aucun parcours d'habilitation n'est imposé dans les référentiels du médicament. Les BPF imposent uniquement aux sites de production de garantir la prévention des contaminations croisées par des opérations de vide de ligne efficaces et enseignées régulièrement par des personnes qualifiées.

Néanmoins, les formateurs doivent regrouper un certain nombre de qualités pour être inclus comme référents dans le processus. En effet, un formateur doit obligatoirement être une personne experte des opérations qu'il doit enseigner. Maîtriser le sujet transmis n'est pas suffisant. En plus de « savoir-faire », un formateur doit être capable de « savoir-faire faire ». C'est une qualité inéluctable. Il doit être patient, pédagogue et s'adapter au niveau de compréhension du collaborateur en cours de formation.

## 2. Critères d'inclusion du personnel à habiliter

Outre le fait de délimiter un périmètre de formateurs compétents, le processus de formation implique également de réfléchir sur les critères d'inclusion des collaborateurs à former au vide de ligne en conditionnement.

Divers critères peuvent être pris en compte. Les principaux critères à considérer sont les suivants :

- **Le type de contrat de travail** (durée indéterminée, durée déterminée, intérimaire, stagiaire) : selon le besoin de l'entreprise, il peut être décidé de confier les opérations de vide de ligne uniquement aux personnels sédentaires ou bien également aux collaborateurs en durée déterminée mais considérée comme longue période (supérieure à six mois par exemple). Il est aussi tout à fait possible de décider de former tout le personnel de conditionnement, peu importe la nature de son contrat ;
- **L'ancienneté au poste** : ce critère peut aussi être considéré dans la réflexion, il peut refléter un niveau de compétences de la personne et d'expertise de cette dernière pour les équipements de conditionnement ;
- **La fonction occupée** : différentes fonctions cohabitent au sein d'un secteur de conditionnement. Nous pouvons citer les principales comme le Directeur de Production, les responsables de conditionnement, des conducteurs de ligne, des opérateurs de conditionnement mais aussi du personnel support au conditionnement comme le personnel logistique chargé d'approvisionnement par exemple. Il faut ici définir précisément et judicieusement le périmètre de collaborateurs à inclure selon la fonction occupée ;
- **La compétence** : au-delà des critères très factuels cités ci-dessus, il faut aussi considérer le niveau de compétence de la personne. Le vide de ligne représente l'opération la plus critique au conditionnement pour un produit de santé, il est donc indispensable de confier cette tâche à des collaborateurs compétents et de confiance ;
- **Une évaluation préalable** : la compétence peut être un critère subjectif basé sur le ressenti de l'équipe managériale vis-à-vis des collaborateurs. Néanmoins, il est tout à fait possible de tenter de mesurer les compétences et les connaissances de chaque membre de l'équipe au travers d'une évaluation au préalable, en amont de l'inclusion des collaborateurs au processus de formation. Cette évaluation peut être sous plusieurs formes tels qu'un questionnaire ou bien un entretien avec un manager. L'objectif ici est d'établir un état des lieux pré-formation concernant les connaissances des risques liés au vide de ligne ainsi que les connaissances générales relatives aux BPF. En dessous du score minimal attendu, la personne est exclue du processus ;

- **Les prérequis physiques** : ce critère n'est pas le plus intuitif au premier abord. Toutefois, le vide de ligne est une succession d'étapes demandant de l'énergie et une condition physique adaptée. L'objectif est de s'assurer qu'il ne reste aucun élément de la production précédente, il faut donc vérifier chaque espace de la machine et de son environnement nécessitant parfois de se baisser, de s'accroupir, de déplacer des charges. Il est indispensable de veiller à former des personnes capables de réaliser chaque étape conformément à la méthodologie définie ;
- **Le nombre de collaborateurs par ligne** : ce critère est essentiellement de l'ordre de l'organisation en Production. Un nombre suffisant de personnes doivent être formées pour assurer un vide de ligne dès lors qu'il en est nécessaire afin de ne pas créer d'interruption en Production.

Des critères d'exclusion sont aussi à prendre en compte avec par exemple un refus du manager pour une raison précise donnée ou bien même un refus de la personne formée faisant l'objet d'une situation particulière à traiter au cas par cas.

## B. PROCESSUS DE FORMATION

Pour rappel, cette partie est en continuité des actions d'amélioration continue mises en place et s'implique pleinement dans la partie « Do » (faire) du processus d'amélioration « Plan-Do-Act-Check » de la roue de Deming. Au cours de ce projet, l'intégralité du processus de formation et d'habilitation a été retravaillé afin d'améliorer la formation des collaborateurs et gagner en performance.

La formation est définie comme une action permettant d'acquérir, de réviser ou d'approfondir des connaissances et des compétences. Les connaissances sont assimilables à la formation théorique alors que les compétences font davantage référence à la formation pratique.

Décrivons ensemble les notions essentielles attendues dans chacun des modules.

### 1. Formation théorique

Le module de formation théorique doit être complet afin d'apporter les connaissances essentielles relatives aux BPF et aux enjeux du vide de ligne. De façon général au sein de la plupart des industries pharmaceutiques, la formation théorique est pensée et enseignée par l'Assurance Qualité.

Chaque entreprise décide de construire le module selon sa convenance et lui donner la forme qu'il souhaite. Toutefois, des points incontournables doivent figurer pour garantir une formation complète ; ces notions sont citées ci-dessous :

- Les obligations réglementaires attendues et les référentiels appliqués au périmètre de Production ;
- Les définitions piliers du module à savoir celle du vide de ligne et celle d'une contamination croisée ;
- Les enjeux du vide ligne ainsi que les risques d'une contamination croisée ;
- Les situations rencontrées applicables au vide de ligne illustrées par des exemples concrets ;
- Les éléments impliqués au cours du vide de ligne devant être retirés ;
- Les responsabilités engagées dans cette opération ;
- La présentation des équipements ;
- L'enseignement de la méthodologie de vide de ligne mise en place avec les consignes générales et spécifiques ;
- La traçabilité du vide de ligne avec une présentation des documents Qualité et un rappel des bonnes pratiques de rédaction ;
- L'enseignement de la conduite à tenir en cas de vide de ligne non conforme.

En amont de l'enseignement intégral du module, il est intéressant de présenter dans un premier temps les modalités de formation et d'habilitation aux collaborateurs concernés.

En effet, rappeler le cadre de la formation est important. Il faut aussi expliquer le déroulement du processus jusqu'à habilitation en décrivant les étapes à venir ainsi que les requis à valider pour poursuivre le processus et obtenir l'habilitation finale.

Comme évoqué dans le paragraphe A.1. de cette partie III, l'entreprise peut choisir de déléguer cette partie du processus de formation à un prestataire extérieur, spécialisé dans les formations en industries pharmaceutiques.

## 2. Formation pratique

La formation théorique est suivie d'une formation pratique. A l'inverse de la première, la formation pratique est quant à elle encadrée par le service de Production, en collaboration étroite avec l'Assurance Qualité. Les membres de la Production désignés comme formateurs sont les experts de ces opérations. Ils sont continuellement au cœur du terrain faisant d'eux des experts des équipements.

La formation pratique, se déroulant en zone de Production sur les lignes de conditionnement hors activité, est scindée en plusieurs étapes. Ces dernières sont énoncées ci-dessous :

1. **Lecture de la documentation Qualité en autonomie** : le collaborateur prend le temps d'appréhender seul les documents dédiés aux opérations de vide de ligne (procédure générale, instruction spécifique à la ligne de conditionnement, formulaire d'enregistrement associé) ;
2. **Lecture commentée de la documentation Qualité** : le formateur doit reprendre l'intégralité de l'instruction de vide de ligne en décrivant chaque étape de celle-ci. Concernant le document d'enregistrement, la même démarche est à suivre en faisant un rapprochement étroit avec l'instruction associée. Il faudra aussi expliquer l'objectif du formulaire d'enregistrement et comment le remplir conformément aux règles de bonnes pratiques de rédaction ;
3. **Explication orale de la méthodologie à suivre** : le formateur décrit la stratégie choisie pour les opérations de vide de ligne. Il doit évoquer les règles générales à suivre mais aussi les consignes spécifiques si besoin. Il convient d'ores et déjà que les fondamentaux sont assimilés par le collaborateur ;
4. **Observation de vide de ligne réalisés par le formateur** : le formateur simule un ou plusieurs vide(s) de ligne sur l'équipement hors activité et dans son environnement. Il utilise des objets cachés et explique chaque étape. Il doit insister lourdement sur les points critiques et les zones de rétention. Cette étape de démonstration peut être répétée autant de fois que jugé nécessaire par le formateur vis-à-vis de son apprenti ;
5. **Réalisation de vide de ligne réalisés sous observation du formateur** : l'étape de démonstration est suivie d'étape(s) de vide de ligne sous tutorat. Le personnel en cours de formation réalisera un ou plusieurs vides de ligne simulés en compagnie de son formateur afin d'assimiler et de mettre en pratique toutes les étapes conformément à la méthodologie définie ainsi que de respecter le temps imparti pour cette opération.

Le nombre de vide de ligne nécessaires supervisés par le formateur est fixé en moyenne à deux. Toutefois, le formateur et/ou le collaborateur peut ressentir le besoin de renouveler cette étape une énième fois. Le vide de ligne est une opération critique exclusivement humaine dépendante ; il est indispensable de prendre en compte les capacités d'apprentissage de chacun afin de ne laisser aucune faille dans la méthode.

Une fois le module de formation pratique achevé, le collaborateur passera en processus d'évaluation pour habilitation.

### C. PROCESSUS D'HABILITATION

Cette partie s'implique pleinement dans la troisième étape de la roue de Deming. La phase d'action « Do » regroupant notamment l'amélioration de la stratégie de vide de ligne (partie II de ce récit) et la refonte intégrale du processus de formation (paragraphe A et B de cette partie III) sont achevées. L'étape suivante consiste alors à évaluer l'efficacité de toutes ces actions correspondant au « Check » de l'outil d'amélioration continue.

A la suite de la formation, le collaborateur doit être évalué pour obtenir son habilitation aux opérations de vide de ligne conformément à la méthode définie.

Une habilitation est une donnée de sortie d'un processus de formation (théorique et pratique dans ce cas appliqué) avec évaluation des acquis. L'habilitation autorise alors un collaborateur à réaliser une activité en autonomie.

#### 1. Modalités d'évaluation

L'évaluation est définie comme étant une action de mesure et de vérification de l'état des connaissances ou des compétences des personnes formées. Les deux paragraphes suivants, a) et b), décrivent les deux types d'évaluation pratiquées pour obtenir l'habilitation au vide de ligne : une évaluation théorique et une évaluation pratique.

##### *a) Évaluation théorique*

De la même façon que la formation théorique est conçue par le service Qualité, l'évaluation du module théorique l'est aussi en toute logique. A la suite de l'enseignement du module, les collaborateurs sont soumis à une évaluation permettant de vérifier que toutes les notions abordées sont comprises.

Les modalités d'évaluation peuvent être sous plusieurs formes librement choisies par chaque entreprise. L'évaluation la plus pratiquée pour une formation théorique est le questionnaire à choix multiples. Il permet, au travers de plusieurs questions, de balayer les divers points évoqués.

Aussi, le questionnaire à réponse ouverte courte peut être utilisé. Un mélange de ces deux types de questionnaires semble le plus adapté. En effet, le questionnaire à choix multiples permet au formateur de s'assurer que des notions subtiles avec parfois tendance à confusion

sont assimilées ; le questionnaire à réponse courte permet quant à lui de laisser place à une réflexion ouverte par exemple pour évaluer une conduite à tenir en cas de non-conformité.

D'autres modalités peuvent être employées comme un entretien individuel avec l'évaluateur où ce dernier vérifie l'apprentissage par un échange oral.

Lors de la conception de l'évaluation, le formateur/évaluateur doit définir un score minimal à acquérir pour valider le module. Outre le fait de quantifier des points, l'évaluateur peut juger d'une ou plusieurs questions considérée(s) comme critique(s) ; dès lors que la réponse n'est pas celle attendue, l'évaluation est statuée comme invalidée. Le collaborateur devra obtenir à minima la note minimale requise ou le statut d'évaluation validée pour passer au module suivant qu'est le module de formation pratique, dans lequel il sera à nouveau évalué.

#### *b) Évaluation pratique*

La formation pratique est suivie de l'évaluation pratique. Cette dernière peut être conçue par le service Production, formateur de ce module, ou bien par le service Qualité.

L'évaluation pratique est basée sur la réalisation de vide de ligne par le collaborateur.

Deux possibilités sont envisagées. En effet, la première consiste à réaliser un vide de ligne sur l'équipement hors activité avec des leurres cachés dans la machine et son environnement. Ces objets cachés sont identifiés et le nombre exact de leurres doit être retenu par l'évaluateur. Le collaborateur doit retrouver l'intégralité des objets pour valider son évaluation. A la fin de celle-ci, l'évaluateur réalise une réconciliation des objets pour s'assurer qu'il n'en reste aucun qui risquerait d'engendrer une contamination croisée au redémarrage du conditionnement.

La deuxième possibilité est d'évaluer le collaborateur en condition réelle. En effet, il s'agit ici de réaliser un véritable vide de ligne sur l'équipement en activité. Dans ce cas de figure, il conviendra à l'évaluateur de vérifier le vide de ligne de son apprenti en réalisant lui-même un vide de ligne après ce dernier. Il est de la responsabilité de l'évaluateur de s'assurer qu'il ne reste aucun élément sur la ligne susceptible de contaminer la production.

Le nombre d'évaluations pratiques validées pour obtenir l'habilitation est discutable. Il est essentiel de s'assurer que la méthode est acquise et durable dans le temps. Une seule évaluation à chaud, c'est-à-dire immédiatement après la formation, n'est pas suffisante pour une habilitation à une opération critique tel que le vide de ligne.

C'est pourquoi, il est conseillé de réaliser plusieurs évaluations espacées de quelques semaines, une à deux minimums par exemple.

La pratique la plus courante est la validation de trois évaluations pratiques conformes consécutives pour considérer un collaborateur comme habilité.

## 2. Attribution de l'habilitation initiale

Pour rappel, l'habilitation repose sur l'évaluation des acquis à la suite d'un processus de formation. Le collaborateur doit être habilité pour être autorisé à réaliser seul une opération critique.

L'habilitation est la plupart du temps accordée ou non par le service Qualité ; c'est lui qui décide de l'attribuer ou non à l'issu des résultats des évaluations. Il est aussi possible que ce rôle soit confié au service Production par le Directeur de Production, par les responsables de conditionnement ou bien par le formateur/évaluateur pratique si différent du corps managérial par exemple. La collaboration entre Assurance Qualité et Production est indispensable dans ce type de parcours de formation.

Au cours de ce projet retraçant toute la refonte du processus d'habilitation, nous avons décidé des modalités d'évaluation suivante :

- **Évaluation théorique** : validée si la note obtenue par le collaborateur est  $\geq 14/20$  à l'issu d'un questionnaire mixte choix multiples/réponses courtes ouvertes de 20 questions.
- **Évaluation pratique**
  - Collaborateur ayant participé au groupe de travail redéfinissant la nouvelle méthodologie de vide de ligne : évaluation pratique validée si un vide de ligne réalisé conforme.
  - Collaborateur n'ayant pas participé au groupe de travail : évaluation pratique validée si trois vides de ligne réalisés conformes consécutivement.

Le logigramme de synthèse en figure 24 ci-dessous permet de visualiser la stratégie choisie par l'entreprise. Ce schéma d'habilitation n'est en rien exhaustif. Il est perfectible et adaptable à chaque industrie pharmaceutique selon ses ressources et ses besoins.

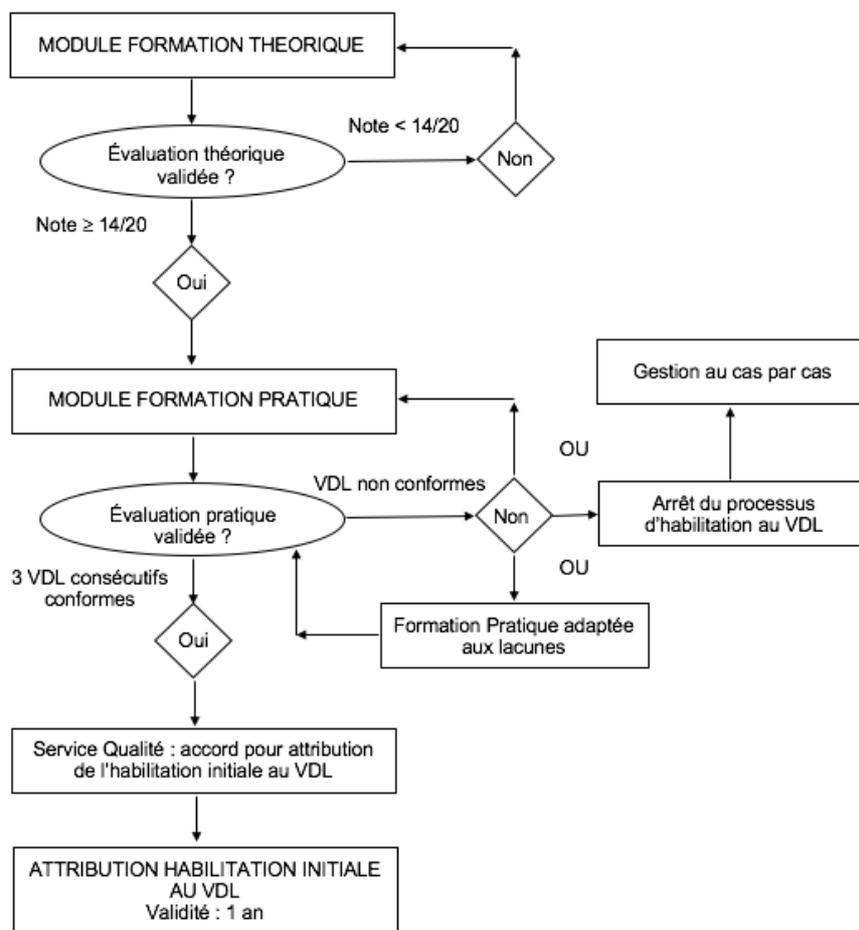


Figure 24: Logigramme correspondant au processus d'attribution de l'habilitation initiale

Un tel processus est relativement chronophage, les temps inter-évaluations pratiques sont à respecter pour s'assurer de la maîtrise de la méthode au cours du temps. Selon les modules mis en place, le nombre d'évaluations à valider et l'écart temps entre chacune d'elles choisis par l'entreprise, l'attribution de l'habilitation peut prendre aisément entre un mois et un trimestre. De plus, il ne faut pas négliger la difficulté à prendre en compte quant à la disponibilité des effectifs et des lignes de conditionnement qui freine parfois l'avancée du processus et entrave le planning projeté.

### 3. Enregistrement et traçabilité de l'habilitation

Lorsque l'habilitation est attribuée à un collaborateur, il est important que celle-ci soit tracée, archivée et consultable à n'importe quel moment.

L'habilitation finale regroupe plusieurs éléments faisant preuve du suivi de l'intégralité du processus de formation.

Décrivons les différents types de documents pouvant constituer un dossier d'habilitation. Les principaux éléments sont listés ci-après :

- Les attestations de présence du collaborateur en formation (date de formation, durée de formation, nom du formateur) ;
- Les feuilles d'émarginement renseignées ;
- Les programmes de formation et supports pédagogiques utilisés ;
- Les résultats des évaluations ;
- Les documents Qualité ayant supporté la formation (versions en vigueur lors de l'habilitation) ;
- Le document Qualité attribuant officiellement l'habilitation.

Tous ces éléments ne sont pas exhaustifs, chaque entreprise peut choisir de ne pas tous les inclure au dossier d'habilitation ou bien d'en rajouter d'autres.

La traçabilité peut être gérée par plusieurs acteurs. Il est très important de définir qui conserve quoi ? qui suit quoi et de quelle façon ? tout cela afin d'assurer un suivi des habilitations au conditionnement.

Différents acteurs paraissent évidents pour cela :

- Le service Production :
  - Le Directeur de Production ;
  - Les responsables de conditionnement ;
- Le service Assurance Qualité ;
- Le service Ressources Humaines ;
- Le service Formation.

Tous ces acteurs peuvent également se répartir les rôles. En effet, il est tout à fait possible que les éléments d'habilitation soient archivés par un service, le service des Ressources Humaines par exemple, mais que l'habilitation soit suivie par un autre service, la Production secteur conditionnement notamment.

Il est aussi tout à fait possible que soit le service Ressources Humaines soit le service Production, soit la Qualité archive et suive seul les habilitations tout en maintenant une collaboration interservices.

Aucun schéma n'est préférable. Il suffit simplement de définir une stratégie précise distribuant précisément les rôles de chacun dans le but de ne perdre aucune donnée afin de suivre au mieux les formations et habilitations du personnel.

De plus, divers supports peuvent être choisis quant à l'archivage et au suivi des habilitations. En effet, que ce soit via des logiciels informatiques, des tableurs comme Excel ou bien en format papier imprimé, tout moyen est possible dès lors qu'il est validé et qu'il respecte l'intégrité des données.

#### 4. Non attribution de l'habilitation : impact(s)

A l'issue de l'intégralité du processus de formation, il est possible que le collaborateur ne remplisse pas toutes les modalités d'évaluation et ne se voit pas décrocher l'habilitation. La conduite à tenir dans cette situation doit être définie.

Tout d'abord, si l'évaluation théorique n'est pas validée, le collaborateur et le formateur s'entretiendront afin de comprendre les points non acquis. Le collaborateur sera formé une seconde fois au module théorique afin de valider les connaissances et pouvoir passer au module pratique.

D'autre part, si le collaborateur ne parvient pas à réaliser le nombre de vide(s) de ligne conforme(s) requis pour valider son module pratique, il faudra ici aussi faire un état des lieux des lacunes. Il est essentiel de comprendre ce qui n'est pas assimilé et en quoi la formation pourrait être améliorée pour le collaborateur en échec. Reprendre le module de formation pratique depuis le départ peut aussi être envisagé.

Les situations de refus d'attribution d'habilitation doivent être gérées au cas par cas ; des solutions de rattrapage sont possibles mais un refus strict de l'attribution peut aussi être décidé par l'équipe de formation/évaluation au vu des résultats aux évaluations.

### D. SUIVI DE L'HABILITATION

Le processus d'habilitation initiale est décrit dans les paragraphes A, B et C de cette partie III. Désormais, nous allons aborder le suivi de l'habilitation avec notamment trois cas concrets qui sont le maintien de l'habilitation initiale mais aussi les situations où le retrait de l'habilitation sera de rigueur et la réhabilitation si elle est applicable.

#### 1. Maintien de l'habilitation

Le maintien de l'habilitation consiste à reconduire l'habilitation initiale. Il s'agit d'un processus permettant de confirmer que le collaborateur est toujours apte à réaliser les

opérations conformément à la méthode définie. On cherche ici à ce que le personnel refasse ses preuves afin de reconduire l'autorisation de réaliser les vides de ligne en autonomie.

Cette étape est essentielle afin de s'assurer qu'il n'y ait aucune dérive des pratiques au cours du temps. Une dérive pouvant provenir de lassitude et négligence par effet de répétition des opérations, par excès de confiance dans la réalisation des tâches par exemple.

Le maintien de l'habilitation est un processus qui est périodique. En effet, le collaborateur est soumis à évaluation régulièrement. La fréquence de réévaluation est à définir sur chaque site de production pharmaceutique et pour chaque type d'opération selon la stratégie retenue. La pratique la plus courante pour reconduire une habilitation au vide de ligne en conditionnement est fixée à un an. Toutefois, il est tout à fait cohérent de décider qu'elle ait lieu tous les six mois, tous les deux ans ou même tous les cinq ans.

La fréquence choisie doit être justifiée et compatible avec les ressources disponibles et en collaboration avec le personnel en charge de suivre le statut d'habilitation de chaque collaborateur.

Au cours de ce travail, nous avons choisi de procéder à un recyclage annuel des équipes habilitées au vide de ligne. Il faudra à chaque collaborateur habilité revalider une évaluation pratique, c'est-à-dire effectuer un vide de ligne conforme, pour conserver son habilitation.

La stratégie choisie par l'entreprise est représentée par la figure 25 au travers d'un logigramme.

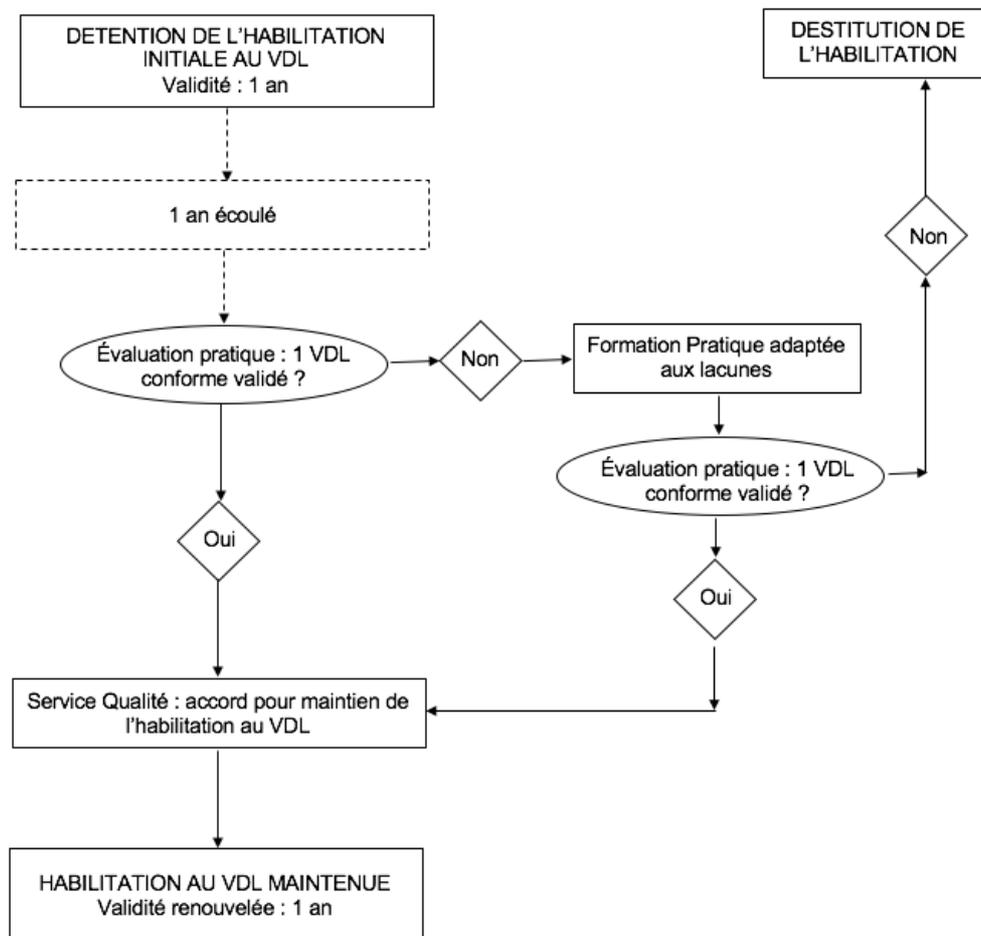


Figure 25: Logigramme correspondant au processus de maintien de l'habilitation

## 2. Destitution de l'habilitation

La destitution de l'habilitation est aussi appelée la déshabilitation. Cette dernière correspond au processus de suspension temporaire ou de retrait définitif de l'habilitation d'un collaborateur pour une activité ou bien une fonction. Dans notre cas pratique, il s'agit ici d'ôter l'autorisation d'intervenir lors des opérations de vide de ligne.

Cette décision peut être envisagée dans plusieurs circonstances. En effet, deux raisons majeures peuvent être citées ; il s'agit des causes les plus fréquentes permettant de remettre en cause l'habilitation. Les deux critères sont cités ci-dessous :

- Absence de réalisation de l'opération de vide de ligne pendant une période donnée ;
- Déviations Qualité : vides de ligne non conformes avec risque de contamination croisée.

Le premier critère de déshabilitation correspond à l'absence de réalisation de la tâche sur un temps précis. Ce paramètre est selon deux versions. En effet, le collaborateur n'a pas réalisé

les opérations pendant x temps parce qu'il était absent de l'entreprise ou du secteur de Production pendant cette période. Néanmoins, il se peut aussi que le collaborateur n'est été affecté sur cette opération tout en continuant de travailler dans ce même secteur de Production. Il arrive que les affectations aux postes sur les lignes de conditionnement ou l'enchaînement des lots par exemple fassent que le collaborateur n'a pas été amené à devoir réaliser un vide de ligne pendant x temps.

Le temps minimum d'absence de réalisation de la tâche, peu importe la cause racine, doit être défini en interne de l'entreprise. Cette durée peut par exemple être fixée à six mois considérant qu'au-delà d'une demi-année sans pratiquer cette opération, le collaborateur n'est plus apte à la réaliser en autonomie. La durée d'absence définie doit être adaptée au niveau de difficulté et de récurrence de pratique que requiert les opérations.

Le second critère concerne les déviations Qualité. Ce point est crucial dans la remise en cause d'une habilitation. Il traduit une baisse de performances accompagnée d'un risque pour la Santé Publique. Un nombre de déviations précis doit être défini pour placer un niveau de Qualité acceptable. Au-delà de ce curseur, on considère alors que le collaborateur démontre une faiblesse dans la qualité de réalisation des vides de ligne ; et met donc en péril la Qualité des produits de santé.

Le nombre de déviations ouvertes pour vides de ligne non conformes peut être appliqué à une période donnée ou non. En effet, prenons l'exemple avec un curseur de Qualité fixé à deux ou plus de deux déviations pour vides de ligne non conformes. On peut alors considérer qu'à partir de deux écarts Qualité, peu importe la période totale de réalisation, le collaborateur est destitué de son habilitation. En revanche, il est aussi tout à fait envisageable de fixer ce nombre d'écarts sur une période définie, par exemple sur un an. Dans ce cas, c'est à partir de deux déviations ouvertes sur seulement un an que le collaborateur se verra retiré son habilitation. S'il réalise un vide de ligne non conforme pendant l'année, ce compteur d'erreur est remis à zéro pour l'année suivante.

Cette appréciation du risque est propre à chaque entreprise selon la difficulté des opérations et selon sa Politique Qualité de celle-ci.

Outre ces deux critères majeurs de destitution, il peut exister d'autres causes de retrait de l'habilitation suite à :

- Un audit inopiné relevant un écart de pratique ;
- Un changement de poste ;
- Une demande personnelle du collaborateur ne souhaitant plus réaliser les opérations de vide de ligne ;
- Une inaptitude médicale.

### 3. Réhabilitation

La réhabilitation correspond au processus de réévaluations pour obtenir de nouveau l'autorisation de réaliser une opération en autonomie. Deux cas de figures peuvent être définis. En effet, soit il est décidé que le parcours de réhabilitation est identique peu importe la cause de destitution, soit il est convenu de faire une différence de processus en fonction du motif de retrait de l'habilitation.

De la même façon que dans les paragraphes précédents, la stratégie suivie est propre à chaque groupe. Il peut être défini que pour tout collaborateur perdant son habilitation, il devra alors repasser en processus de formation intégral ; similaire au processus d'habilitation initiale. En revanche, on peut aussi choisir qu'un collaborateur ayant perdu son habilitation pour quelque raison devra revalider simplement l'étape d'évaluation pratique par exemple.

Au cours de ce projet et aux vues de notre Politique Qualité, nous avons opté pour le schéma suivant :

- Retrait de l'habilitation suite à une absence de réalisation de la tâche pendant une période  $\geq 6$  mois, toute cause confondue
  - Processus de réhabilitation :
    - Formation théorique ;
    - Évaluation théorique conforme ;
    - Formation pratique adaptée ;
    - Une seule évaluation pratique conforme.
  
- Retrait de l'habilitation suite à  $\geq 2$  déviations ouvertes par an pour vides de ligne non conformes
  - Processus de réhabilitation :
    - Formation théorique ;
    - Évaluation théorique conforme ;
    - Formation pratique adaptée ;
    - Trois évaluations pratiques consécutives conformes.

## V. CONCLUSION

La réglementation pharmaceutique impose aux industries du médicament de s'affranchir de tout risque de contamination croisée lors des étapes de fabrication d'un produit, c'est-à-dire de la contamination d'un produit par un autre. Celle-ci doit obligatoirement être maîtrisée puisqu'elle impacte directement la Qualité du produit, et par conséquent son Efficacité ainsi que la Sécurité du patient.

Néanmoins, une opération est dédiée à la prévention de cet événement accidentel : le vide de ligne. Il s'agit d'un examen minutieux permettant de s'assurer qu'il ne reste aucun élément non requis sur les équipements et dans l'environnement de travail du lot précédent ; tout cela au préalable du démarrage des activités de conditionnement. Le vide de ligne doit être conformément réalisé par le personnel formé et habilité de façon répétable. S'agissant d'une opération critique, celle-ci doit être réalisée en double avec une étape de réalisation suivie d'une vérification par deux personnes différentes.

Dans une démarche d'amélioration continue, mon travail a débuté par l'identification d'une ligne de conditionnement qui serait le pilote du projet appliqué par la suite aux dix autres lignes de la zone. Ce choix, initialement prévu selon les résultats d'une analyse de risque pour chacune des lignes du parc, s'est finalement porté sur la ligne de conditionnement la plus complexe et qui était disponible pour réaliser ce projet.

La mise en place de l'outil d'amélioration continue PDCA a débuté par la phase « P » pour « Plan » visant à définir les objectifs et le plan d'action à suivre.

Les objectifs opérationnels consistent à améliorer la méthode de vide de ligne pour gagner en performance, réduire la difficulté des opérations de vide de ligne, standardiser les pratiques et faciliter la formation. De plus, les objectifs de performance projettent de tendre vers une absence d'ouverture de déviation pour vide de ligne non conforme ainsi qu'un objectif fixé à zéro réclamation client et zéro rappel de lot à long terme.

Pour répondre à ces objectifs et entrer dans la phase d'action « D » de « Do », un groupe de travail a été formé mêlant des collaborateurs de six services à savoir l'AQ Opérationnelle, la Production, l'Amélioration Continue, la Technique, le Planning et le service Formation. La phase d'action a permis de définir toutes les zones de contrôles, avec une attention particulière sur les zones de rétention les plus critiques. Des améliorations techniques ont été apportées sur l'équipement de conditionnement. Deux parcours de vides de ligne intuitifs ont été créés : un pour l'équipement et l'autre pour l'environnement de travail.

Le principe de management visuel accompagne le personnel via des pictogrammes colorés et chronologiques guidant les collaborateurs sur l'ensemble des parcours. L'équipement a été

scindé en plusieurs blocs fonctionnels pour apporter un rythme et une organisation visuelle aux opérations ; chaque bloc est repéré facilement par sa propre couleur.

Toute cette nouvelle méthodologie est précisément détaillée dans une instruction spécifique complétée de photos montrant chaque point de contrôle. Celle-ci est lisible et compréhensible par tous. Le document d'enregistrement a donc été retravaillé afin d'être en corrélation avec son instruction.

La phase d'action s'est poursuivie par la refonte intégrale de la stratégie de formation aux opérations de vide de ligne. Deux modules ont été créés pour les collaborateurs : un module théorique sur la réglementation au sujet des contaminations croisées et la méthodologie de vide de ligne ; un module de formation pratique pour accompagner les collaborateurs sous tutorat.

L'intégralité du processus d'habilitation au vide de ligne est également repensée. Tous les critères concernant l'attribution de l'habilitation initiale, l'enregistrement de l'habilitation, le refus d'attribution d'habilitation, le maintien de l'habilitation ainsi que la destitution de l'habilitation sont redéfinis.

De plus, le travail a continué par la troisième phase du PDCA à savoir le « C » de « Check » pour vérifier l'efficacité des actions. Cette phase se traduit par une phase d'évaluation des collaborateurs à la suite des modules de formation : une évaluation théorique pour tester les connaissances et des évaluations pratiques pour vérifier les compétences. A l'issue de cette phase d'évaluations, le collaborateur est donc jugé comme apte ou non à réaliser conformément un vide de ligne.

Enfin, la méthode PDCA doit s'achever par la mesure d'efficacité des actions avec un réajustement de ces dernières si besoin ; cela correspond au « A » pour « Act ». Cette étape vise à vérifier la pertinence et l'efficacité de l'ensemble des améliorations dans le temps. Ce bilan doit être réalisé plusieurs mois après la mise en place des actions. Pour cette raison, ce travail ne peut évoquer cette phase et boucler la roue de Deming ; mon travail s'est alors achevé sur la mise en place de toutes les actions prévues.

En revanche, l'entreprise poursuivra le projet en dressant un état des lieux quelques mois plus tard par le biais d'indicateurs Qualité. Le ressenti des collaborateurs sur les nouvelles pratiques sera également à prendre en compte. La méthodologie n'est pas figée. Elle pourra éventuellement se voir subir des ajustements en supprimant ou modifiant les actions mises en place ou bien en ajoutant d'autres actions d'amélioration si cela est nécessaire.

La poursuite du projet vise à étendre cette stratégie d'amélioration continue des opérations de vide de ligne aux autres lignes du service.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. BILLIAUX C. Recherche d'une solution aux défaillances de vide de ligne dans le secteur du conditionnement. Thèse de doctorat en pharmacie. Bordeaux. Université de Bordeaux, 2020, 115p.
2. ICH - International Council For Harmonisation. Official web site [En ligne]. Disponible sur : <https://www.ich.org/>. (Consulté le 6 juin 2022)
3. ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication, version mai 2019. [En ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf> (Consulté le 17 mai 2022)
4. Gouvernement du Canada Agence canadienne d'inspection des aliments. La prévention de la contamination croisée [En ligne]. Disponible sur : <https://inspection.canada.ca/contrôles-preventifs/contamination-croisee/fra/1511370338415/1528206744716> (Consulté le 6 juin 2022)
5. TREHEL C. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Thèse de doctorat en pharmacie. Bordeaux. Université de Bordeaux, 2015, 115p.
6. LAROUSSE Dictionnaire de français. Le petit Larousse. Larousse Ed. France. 2010, 1952p.
7. LE ROBERT Dictionnaire de français. Le Robert Ed. France, 2021, 1600p.
8. LADET M. Maîtrise du risque de contamination croisée sur un site pharmaceutique multi produits injectables. Thèse de doctorat en pharmacie. Angers. Université de Angers, 2016, 111p.
9. ANSM - Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Signaler un défaut qualité sur un médicament [En ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/patient/signaler-un-defaut-qualite-sur-un-medicament> (Consulté le 10 juillet 2022)
10. ANSM - Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Actualité, Rappel du lot LC67239 du médicament losartan / hydrochlorothiazide BGR 100 mg/25 mg en raison d'une erreur d'impression sur le blister [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-du-lot-lc67239-du-medicament-losartan-hydrochlorothiazide-bgr-100-mg-25-mg-en-raison-dune-erreur-dimpression-sur-le-blister> (Consulté le 12 juin 2022)
11. ANSM - Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Information de sécurité, Covid-19 Vaccine Janssen, suspension [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/covid-19-vaccine-janssen-suspension-injectable-laboratoire-janssen-cilag> (Consulté le 12 juin 2022)

12. ANSM - Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé. Information de sécurité, Ropivacaïne Kabi 2 mg/ml, solution injectable [En ligne]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/ropivacaine-kabi-2-mg-ml-solution-injectable-en-ampoule-boite-de-5-ampoules-plastique-de-10-ml-laboratoire-fresenius-kabi-France> (Consulté le 12 juin 2022)
13. WAYDEN. Quels outils et méthodes pour une démarche d'amélioration continue ? [En ligne]. Disponible sur : <https://www.wayden.fr/quels-outils-et-methodes-pour-une-demarche-damelioration-continue/> (Consulté le 20 juillet 2022)
14. ISO - International Organization for Standardization. ISO 9001 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.iso.org/fr/standard/62085.html> (Consulté le 25 juillet 2022)
15. POLLEUX A. Des outils de l'amélioration continue à la culture de l'excellence opérationnelle au sein d'un atelier de fabrication de formes sèches. Thèse de doctorat en pharmacie. Amiens, Université Picardie Jules Verne, 2016, 118p.
16. C-QSE - Certification Qualité, Sécurité et Environnement. Cycle PDCA [En ligne]. Disponible sur : <https://www.certification-qse.com/cycle-pdca-roue-de-deming/> (Consulté le 27 juillet 2022)
17. LEEM - Les Entreprises du Médicaments. Conditionnement des médicaments : pourquoi est-il si important pour le patient ? [En ligne]. Disponible sur : <https://www.leem.org/media/pourquoi-le-conditionnement-des-medicaments-est-si-important-pour-le-patient> (Consulté le 10 décembre 2022)

**N° d'identification :**

**TITRE**

VIDE DE LIGNE : AMELIORATION CONTINUE, FORMATION DES COLLABORATEURS  
ET PROCESSUS D'HABILITATION  
APPLICATION A UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE EN INDUSTRIE  
PHARMACEUTIQUE

**Thèse soutenue le 10 février 2023  
Par Tiffany ROGALA**

**RESUME :**

Le conditionnement est une opération essentielle dans la production des médicaments. Il permet de garantir l'intégrité du produit pour assurer sa conservation dans le temps en toute sécurité. Certains éléments de conditionnement jouent aussi un rôle dans l'administration du médicament au patient.

Une contamination croisée au cours de cette étape compromet la Qualité et la Sécurité du produit ; elle représente donc un risque pour la Santé Publique.

En prévention de cet écart, une étape préalable permettant de retirer l'ensemble des éléments du produit précédent avant de conditionner le produit suivant est nécessaire : le vide de ligne. Il s'agit d'une opération critique puisqu'elle est directement en lien avec la Qualité du produit. Le vide de ligne doit donc être réalisé puis vérifié par un second collaborateur comme imposé par les Bonnes Pratiques de Fabrication.

L'Amélioration Continue, ou Lean Management, est une démarche très répandue en industrie pharmaceutique permettant de gagner en performance. Ce principe est ici appliqué aux opérations de vide de ligne. L'objectif de ce projet est d'améliorer les méthodes de travail pour éloigner autant que possible le risque de contamination croisée.

Le projet est initié sur une ligne de conditionnement primaire d'aérosols. Un groupe de travail est dédié à redéfinir la méthode de réalisation et de vérification du vide de ligne en apportant des améliorations de pratiques mais aussi des améliorations techniques et documentaires.

L'Amélioration Continue est aussi appliquée aux stratégies de formation et d'habilitation des collaborateurs. Le parcours de formation est intégralement repensé en scindant la notion de « connaissances » au travers d'un module théorique et les « compétences » transmises via un module pratique. Il est en de même pour le processus d'habilitation initiale au vide de ligne.

Les principaux paramètres à considérer quant à la redéfinition de telles stratégies internes à une entreprise sont exposées dans ce travail.

Les notions de maintien de l'habilitation, destitution de l'habilitation et réhabilitation sont également abordées.

**MOTS CLES :** Contamination croisée - Vide de ligne – Amélioration continue – Formation - Habilitation

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme. Sabrina TOUCHET	Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire (L2CM) – UMR 7053	<b>Expérimentale</b> <input type="checkbox"/> <b>Bibliographique</b> <input type="checkbox"/> <b>Thème</b> <input checked="" type="checkbox"/>

**Thèmes**    **1 – Sciences fondamentales**    **2 – Hygiène/Environnement**  
**3 – Médicament**    **4 – Alimentation – Nutrition**  
**5 – Biologie**    **6 – Pratique professionnelle**

