

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	3
REMERCIEMENTS	7
TABLE DES MATIERES	9
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION.....	15
CHAPITRE 1 : INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE	17
1 DEFINITIONS.....	18
1.1 <i>L'industrie pharmaceutique.....</i>	<i>18</i>
1.2 <i>Le management de la qualité</i>	<i>19</i>
2 LES 8 PRINCIPES DE MANAGEMENT DE LA QUALITE.....	21
2.1 <i>Principe 1 : l'orientation client.....</i>	<i>21</i>
2.2 <i>Principe 2 : le leadership</i>	<i>22</i>
2.3 <i>Principe 3 : l'implication du personnel.....</i>	<i>22</i>
2.4 <i>Principe 4 : l'approche processus.....</i>	<i>23</i>
2.5 <i>Principe 5 : le management par approche système.....</i>	<i>24</i>
2.6 <i>Principe 6 : l'amélioration continue.....</i>	<i>24</i>
2.7 <i>Principe 7 : l'approche factuelle pour la prise de décision</i>	<i>25</i>
2.8 <i>Principe 8 : les relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs</i>	<i>25</i>
3 MANAGEMENT DE LA QUALITE ET REFERENTIELS PHARMACEUTIQUES	27
3.1 <i>Management de la qualité selon les BPF.....</i>	<i>27</i>
3.2 <i>Management de la qualité selon les normes ICH</i>	<i>29</i>
3.2.1 <i>La norme ICH Q9</i>	<i>29</i>
3.2.2 <i>La norme ICH Q10</i>	<i>31</i>

4	FOCALISATION SUR L'AMELIORATION CONTINUE	34
4.1	<i>Définition</i>	34
4.2	<i>Concept et objectifs</i>	34
4.3	<i>Le modèle de la roue de Deming/PDCA</i>	35
4.3.1	Planifier : « plan »	36
4.3.2	Faire : « do »	37
4.3.3	Contrôler : « check »	37
4.3.4	Agir/Ré-agir : « act »	38
4.4	<i>Les outils qualité</i>	38
4.5	<i>Différentes applications du cycle PDCA dans l'industrie pharmaceutique.....</i>	40
	CHAPITRE 2 : LA METHODE PDCA, APPLICATION A L'AMELIORATION DE LA ROBUSTESSE DES NETTOYAGES MANUELS	42
1	LE PROJET : CONTEXTE ET OBJECTIFS	43
2	LA METHODE PDCA APPLIQUEE AU PROJET AU SEIN DE L'UNITE DE CONDITIONNEMENT	44
2.1	<i>Planifier : « plan »</i>	45
2.1.1	Rassembler l'équipe	45
2.1.2	Identifier le problème	45
2.1.3	Analyser les causes racines (Ishikawa)	47
2.1.4	Définir les objectifs et le plan d'action	47
2.2	<i>Faire : « do », mettre en œuvre le plan d'action.....</i>	49
2.2.1	Standardiser	49
2.2.1.1	Structure d'un mode opératoire de nettoyage.....	50
2.2.1.2	Structure d'une annexe de nettoyage	55
2.2.1.3	Hiérarchie des documents	56
2.2.2	Rédaction et approbation des documents	59
2.2.2.1	Les référentiels à respecter	59
2.2.2.2	Analyse des pratiques terrain	59
2.2.2.3	La rédaction	60
2.2.2.4	Les relectures	62
2.2.2.5	L'intégration des documents	62
2.2.3	La formation du personnel	63
2.2.3.1	Préparer la formation : « plan »	63
2.2.3.2	Réaliser la formation : « do »	64
2.2.3.3	Evaluer la formation : « check »	65
2.2.3.4	Comblar les écarts : « act »	65

2.2.4	Gestion des consommables.....	66
2.3	<i>Contrôler : « check »</i>	67
2.3.1	Définition des indicateurs	67
2.3.2	Mesurer les résultats et comparer à la situation de base	67
2.3.3	Identifier les écarts liés à la non atteinte des objectifs et supprimer les causes de réapparition	68
2.4	<i>Agir/Ré-agir : « act »</i>	69
2.4.1	Analyser les causes de non performance	69
2.4.2	Surveiller d'éventuelles dérives	69
2.4.3	Pérenniser les changements	70
2.4.4	Cibler les nouvelles actions	71
CONCLUSION.....		72
BIBLIOGRAPHIE		73
LISTE DES ANNEXES		77

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Modèle d'une cartographie de processus dans l'industrie pharmaceutique	23
Figure 2. Exemple d'un procédé de gestion du risque qualité	30
Figure 3. Présentation des principales caractéristiques du SQP et de son périmètre d'application	32
Figure 4. Le cycle PDCA ou Roue de Deming	36
Figure 5. Cycle PDCA appliqué au projet d'amélioration de la robustesse des nettoyages manuels au sein de l'unité de conditionnement.	44
Figure 6. Diagramme d'Ishikawa ou 6M	47
Figure 7. Hiérarchie et définitions des types de documents	50
Figure 8. Etat des lieux documentaire	56
Figure 9. Hiérarchie documentaire après identification complète des documents à réviser	58
Figure 10. Le PDCA gigogne : « formation » inscrit au PDCA « amélioration de la robustesse des nettoyages manuels »	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Principaux outils de résolution de problème utilisés en amélioration continue	39
Tableau 2. Exemples d'applications de différents cycles PDCA dans l'industrie pharmaceutique	41
Tableau 3. Identification du problème à l'aide de l'outil QQQCCP	46
Tableau 4. Exemple d'un tableau : types, fréquences et traçabilité du nettoyage.....	52
Tableau 5. Comparatif de description du nettoyage d'une presse avant et après le changement de pratique.....	61

LISTE DES ABREVIATIONS

5S : Seiri (débarasser), Seiton (ranger), Seiso (nettoyer), Seiketsu (ordonner), Shitsuke (rigueur)

6M : Matière, Matériel, Main d'œuvre, Milieu, Méthode, Management

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

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AQ : Assurance Qualité

BMS : Bristol-Myers Squibb

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action and Preventive Action

CLC : Conducteurs/trices de Ligne de Conditionnement

CPC : Conducteurs/trices de Procédé de Conditionnement

CPF : Conducteurs/trices de Procédé de Fabrication

CSP : Code de la Santé Publique

HAZOP : HAZard and OPerability analysis

ICH : International Conference on Harmonisation

ISO : International Organization for Standardization

Mgt : Management

PDAC : Plan, Do, Check, Act

QQOQCCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi

SMED : Single Minute Exchange of Die

SMQ : Système de Management de la Qualité

SQP : Système Qualité Pharmaceutique

TPM : Totale Productive Maintenance

TRS : Taux de Rendement Synthétique

UPSA : Union de Pharmacologie Scientifique Appliquée

VSD : Vendredi, Samedi, Dimanche

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est un secteur dynamique et en constante évolution. Aux cours des dernières décennies, le monde pharmaceutique a connu d'importants changements avec l'essor des médicaments génériques, le développement des biotechnologies, l'accroissement de la mondialisation, l'apparition de nouveaux marchés et l'évolution des réglementations.

D'un côté, les exigences réglementaires évoluent avec l'objectif de sécuriser le circuit du médicament, de sa conception à sa distribution. De l'autre côté, le marché économique international oblige les entreprises pharmaceutiques à maîtriser leurs coûts de production. Face à cet environnement complexe, les laboratoires se doivent d'être en recherche constante de l'excellence opérationnelle. Il convient de mettre en place des méthodes optimisant les performances, la qualité des produits et la rentabilité, tout en réduisant les coûts.

Le déploiement d'une démarche de management de la qualité permet de maîtriser les processus de l'entreprise. Cette démarche facilite la mise en place d'un système qualité pharmaceutique (SQP) qui garantit la qualité des médicaments fabriqués au sein d'un établissement pharmaceutique (1) (2). L'instauration d'une seconde démarche, le Lean management, permet quant à elle d'éliminer les gaspillages, de minimiser les activités non créatrices de valeur et de maîtriser les coûts de production (3) (4).

Ces deux démarches de management, basées sur l'amélioration continue, sont complémentaires et participent toutes deux à l'amélioration qualitative et quantitative de la performance de l'entreprise.

Mon travail, et les résultats détaillés dans cette thèse, portent uniquement sur l'amélioration continue appliquée à la mise en place d'une démarche de management de la qualité. Le premier chapitre de ce document est une synthèse de trois référentiels (ISO, BPF, ICH) permettant de garantir la qualité des produits fabriqués dans l'industrie pharmaceutique. Nous présentons des outils d'analyse et de résolution de problèmes ainsi que l'implémentation et les enjeux d'une démarche d'amélioration de la qualité.

Le second chapitre expose la méthodologie suivie pour répondre à un besoin d'amélioration de la robustesse des pratiques de nettoyage. La maîtrise des opérations de nettoyage est indispensable dans l'industrie pharmaceutique. Ces opérations garantissent la qualité des produits de santé fabriqués et évitent les risques de contaminations croisées. Nous étudierons dans cette deuxième partie les différentes phases du projet réalisé en suivant une démarche d'amélioration continue et l'utilisation d'outils qualité.

CHAPITRE 1 : INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

1 DEFINITIONS

1.1 L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est un secteur qui regroupe des activités de recherche, de développement, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine et animale. L'ensemble de ces activités se déroule sous un haut niveau d'assurance de la qualité et dans un cadre réglementaire très strict.

Le haut niveau d'assurance de la qualité est régulièrement évalué par les autorités compétentes qui sont en charge de vérifier la sûreté, l'efficacité et la qualité des produits de santé fabriqués. Pour cela, elles s'appuient sur des référentiels et des textes de loi.

En France, les activités pharmaceutiques sont encadrées par le Code de la Santé Publique (CSP) qui précise que la fabrication des médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières doit être réalisée en conformité avec les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (5) (6).

L'article L.5111-1 du CSP définit ainsi le médicament : *« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »* (5).

L'article L5124-3 du CSP impose que la fabrication des médicaments soit réalisée au sein d'un établissement pharmaceutique. Chaque laboratoire doit effectuer une demande d'ouverture d'établissement auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Cette dernière traite la demande d'ouverture et réalise une première inspection de l'établissement. L'inspection est conduite afin de déterminer le respect des dispositions législatives, réglementaires et sécuritaires. Ces dispositions

seront régulièrement évaluées durant toute la durée de vie de l'établissement pharmaceutique afin d'assurer leur application et leur respect (7).

De plus, pour fabriquer et commercialiser un médicament, les laboratoires pharmaceutiques doivent posséder une autorisation de mise sur le marché (AMM). Elle garantit que le médicament a été évalué par les autorités compétentes afin d'assurer sa sécurité, sa qualité et son efficacité.

D'autres référentiels dits « non obligatoires » peuvent être appliqués au sein des industries pharmaceutiques :

- Les normes ICH (International Conference on Harmonisation) sont vivement recommandées. Les normes ICH sont divisées en 4 domaines (Qualité, Sécurité, Efficacité et Multidisciplinaire) chacun détaillé en lignes directrices. Bien que non obligatoires, ces normes permettent d'anticiper la réglementation de demain. En effet, dans un futur plus ou moins proche, les normes ICH seront sûrement le référentiel à appliquer. En France, le ministère des affaires sociales et de la santé a d'ores et déjà débuté la transition en intégrant l'ICH Q9 : Gestion du risque Qualité et l'ICH Q10 : système qualité pharmaceutique à sa version 2014 des BPF (6).
- Les normes ISO (International Organization for Standardization) sont une série de standards internationaux à adhésion volontaire. La norme ISO 9001 est couramment appliquée au sein des industries pharmaceutiques. Cette norme sert de méthode à la mise en place d'un système de management de la qualité (SMQ).

1.2 Le management de la qualité

Le management de la qualité ou système de management de la qualité (SMQ), est la mise en œuvre des objectifs et de la politique qualité, nécessaire à la maîtrise et à l'amélioration des processus de l'entreprise. Ce travail sur les divers processus génère l'amélioration des résultats et des performances.

L'objectif du SMQ est de fournir un produit conforme aux exigences des clients et aux exigences réglementaires tout en assurant une traçabilité complète de la matière première jusqu'au produit fini commercialisé.

La norme ISO 9000 : 2005 définit un système de management de la qualité comme un "système de management permettant d'orienter et de contrôler un organisme en matière de qualité". Cette norme s'appuie sur 8 principes pour mettre en place un SMQ au sein d'une entreprise (1).

2 LES 8 PRINCIPES DE MANAGEMENT DE LA QUALITE

2.1 Principe 1 : l'orientation client

La satisfaction des clients est la base de tout SMQ. L'écoute et la compréhension des besoins, présents et futurs des clients, sont indispensables pour satisfaire leurs exigences et aller au-devant de leurs attentes. L'orientation client, se traduit par la mise en place de processus de communication avec eux, l'analyse prospective de leurs besoins, l'évaluation régulière de leur niveau de satisfaction et le traitement de leurs réclamations (1) (8).

L'industrie pharmaceutique doit s'orienter vers différents types de clients : ceux dits commerciaux, correspondant aux marchés nationaux et internationaux et les clients dits réglementaires, correspondant aux instances légales des activités pharmaceutiques. Les attentes et les satisfactions seront bien différentes entre ces deux types de clients, tout comme les avantages pour l'entreprise.

D'un point de vue commercial, les avantages de l'écoute, de la souplesse et de la rapidité d'approvisionnement face aux opportunités sont une augmentation du chiffre d'affaire, des bénéfices et des parts de marché. Une fidélisation des clients et la stabilité des échanges sont également recherchées en se mettant à l'écoute du client.

D'un point de vue réglementaire, les avantages sont une amélioration de la qualité et de la sécurité des produits de santé. L'objectif est aussi d'obtenir la confiance des autorités de santé.

2.2 Principe 2 : le leadership

Dans tout système de management de la qualité, les dirigeants établissent la finalité et les orientations stratégiques. Il faut définir des objectifs réalisables et établir une vision claire. Les dirigeants créent et maintiennent un environnement interne de confiance dans lequel les collaborateurs peuvent pleinement s'impliquer dans la réalisation des objectifs. Au cours de leurs réalisations, le personnel doit être soutenu et encouragé par la hiérarchie et les contributions des individus doivent être reconnues (1) (9).

2.3 Principe 3 : l'implication du personnel

Le personnel est le cœur d'une entreprise et donc l'un des maillons principaux du système de management de la qualité. L'implication des collaborateurs et la mobilisation de leurs aptitudes sont indispensables à la progression d'une entreprise. Il est important de faire comprendre à chacun son rôle, son importance, et sa contribution au sein de l'établissement de santé (1) (9). Chaque opération a une influence sur la qualité des médicaments qui seront délivrés au patient. La responsabilisation du personnel facilitera l'auto-résolution des problèmes, incitera à la prise d'initiative, tout en privilégiant la qualité des produits de santé.

De plus, l'implication du personnel est favorable à l'identification des obstacles grâce à leur présence sur le terrain et à leur expérience. La levée de ces freins permet une amélioration de la performance et stimule les employés à accroître leurs compétences et leurs connaissances (8). L'ensemble du personnel devient acteur de l'amélioration continue.

2.4 Principe 4 : l'approche processus

La mise en place d'un système de management de la qualité nécessite une approche processus. Celle-ci consiste à identifier les processus de l'entreprise, leurs interactions et les critères de surveillance. Grâce à cette approche, il sera possible de piloter chaque processus, d'analyser ses performances, de faire des propositions d'amélioration puis de les mettre en œuvre afin de contribuer aux objectifs stratégiques de l'entreprise (1) (9).

Comme le montre la figure 1, un laboratoire pharmaceutique est composé de nombreux processus en raison de la diversité des services qui le compose. L'approche processus permet d'identifier, de maîtriser et d'améliorer les processus interdépendants.

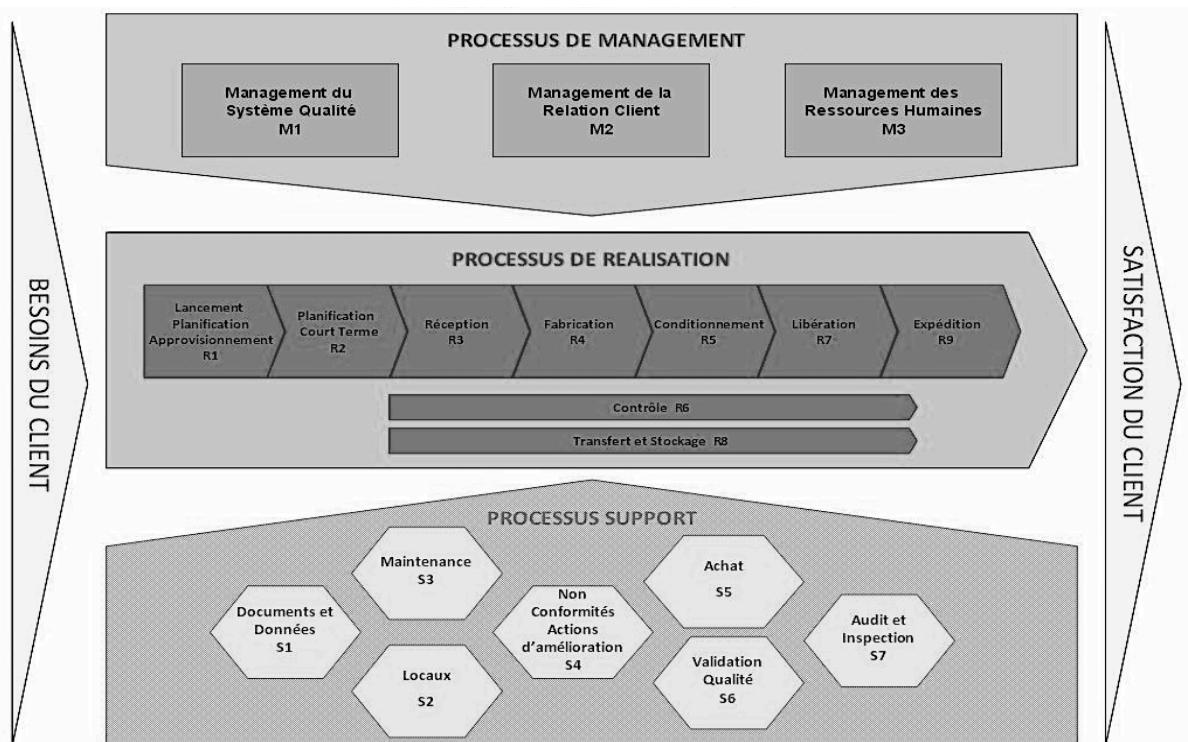


Figure 1. Modèle d'une cartographie de processus dans l'industrie pharmaceutique (10).

2.5 Principe 5 : le management par approche système

L'approche système permet de structurer l'ensemble des processus. Cette structuration des processus interdépendants permet d'améliorer la capacité de l'entreprise à tendre vers ses objectifs stratégiques. Ce principe permet de clarifier le mode de fonctionnement de l'industrie, d'identifier les activités doublons et les zones d'ombres. La mise en place de ce principe permet de connaître rapidement les processus défaillants sur lesquels il faudra s'améliorer mais aussi les processus clés sur lesquels les efforts doivent être maintenus (1) (9).

2.6 Principe 6 : l'amélioration continue

L'amélioration continue d'un système de management de la qualité consiste à augmenter la performance globale de l'entreprise et la satisfaction des clients. L'amélioration continue comprend principalement les éléments suivants :

- l'établissement des objectifs pour orienter l'amélioration continue,
- la recherche et la mise en œuvre des actions d'amélioration,
- la mesure et l'évaluation des résultats à l'aide d'indicateurs,
- l'analyse des résultats pour identifier les pistes d'amélioration,
- la formalisation des changements.

Les retours d'information des clients, les audits et la revue du système de management de la qualité sont utilisés pour identifier des opportunités d'amélioration.

Cette dynamique de recherche d'amélioration et de performance doit être continue. Elle confère une certaine souplesse à l'entreprise et une rapidité d'action face aux opportunités. L'amélioration continue doit être un objectif permanent de l'entreprise (1) (11).

2.7 Principe 7 : l'approche factuelle pour la prise de décision

Une prise de décision efficace s'appuie nécessairement sur des données et des informations fiables. Ces informations doivent donc être disponibles sous une forme permettant leur analyse et leur compréhension. Cette approche permet de démontrer l'efficacité des décisions actuelles et antérieures par référence à des données factuelles enregistrées (1).

L'approche factuelle est un outil indispensable pour la prise de décision du pharmacien libérateur. La libération d'un lot de médicament doit s'appuyer sur une analyse factuelle des éléments du dossier de lot. Cette approche permet au pharmacien de conforter sa décision, celle-ci ayant un impact économique fort ainsi qu'un impact sanitaire primordial.

2.8 Principe 8 : les relations mutuellement bénéfiques avec les fournisseurs

L'entreprise et ses fournisseurs sont interdépendants et des relations mutuellement bénéfiques permettront d'augmenter leurs capacités à créer de la valeur. Pour cela, il est nécessaire de comprendre les intérêts de chaque partenaire, de définir clairement leurs obligations et d'évaluer régulièrement leurs performances (1) (8).

Ces éléments permettent aux organismes d'améliorer leurs performances de façon continue, tout en répondant aux besoins des parties prenantes (clients, personnel, actionnaires, fournisseurs, partenaires, etc.). L'importance des relations avec les fournisseurs est issue de pratiques reconnues et de l'expérience d'un grand nombre d'organismes de renommée internationale. On peut citer pour exemple l'entreprise Toyota qui fut une des premières à comprendre les enjeux de relations mutuellement bénéfiques avec ses fournisseurs. Toyota a mis en place très tôt des stratégies d'associations avec ses fournisseurs afin d'innover, d'augmenter les capacités, de créer de la valeur et de baisser les prix. Pour maintenir cette relation de confiance, Toyota a toujours soutenu ses fournisseurs même dans les périodes de crise, allant jusqu'à leur

accorder des prêts ou investir dans leur capital. C'est en partie, grâce à l'ensemble de ces actions que Toyota est une entreprise très compétitive, leader mondial du marché de l'automobile en 2014 (12) (13).

Dans le secteur pharmaceutique, un des enjeux de ces relations mutuellement bénéfiques est d'établir conjointement des spécifications strictes pour des matières premières et de fidéliser les échanges. L'objectif est d'obtenir des matières premières de qualité constante pour les quantités souhaitées, sans qu'il y ait de rupture d'approvisionnement.

3 MANAGEMENT DE LA QUALITE ET REFERENTIELS PHARMACEUTIQUES

3.1 Management de la qualité selon les BPF

Le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique doit s'assurer que les médicaments sont fabriqués en conformité avec les BPF et les exigences du dossier d'AMM déposé. Son objectif est de s'assurer que la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments mis sur le marché sont respectées.

L'atteinte de cet objectif passe par la mise en place d'un système qualité pharmaceutique correctement conçu et intégrant les bonnes pratiques de fabrication et la gestion du risque qualité.

Ce système qualité doit bénéficier d'une documentation complète, à jour, et son efficacité doit faire l'objet d'une surveillance régulière. Chaque poste du système qualité pharmaceutique doit être doté en personnel compétent, qualifié et en nombre suffisant. Les locaux, matériels et installations doivent également être suffisants et adéquats à l'activité.

La gestion de la qualité est un concept large, qui couvre tout ce qui peut influencer la qualité du produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour garantir la qualité requise, pour un usage adapté des médicaments. La gestion de la qualité intègre donc les bonnes pratiques de fabrication.

Les concepts fondamentaux de la gestion de la qualité, des bonnes pratiques de fabrication et de la gestion du risque qualité sont étroitement liés et sont décrits ci-dessous :

- les médicaments sont conçus et développés en tenant compte des exigences des BPF,
- les opérations de production et de contrôle sont clairement décrites,

- la connaissance du produit et du procédé est maîtrisée pendant toutes les étapes du cycle de vie,
- des dispositions sont prises pour que la fabrication, l'approvisionnement, le stockage et l'utilisation des matières premières ainsi que ceux des articles de conditionnement soient conformes aux spécifications,
- la mise en place de processus permet d'assurer la gestion des activités externalisées,
- des systèmes efficaces de surveillance et de contrôle de la performance des procédés et de la qualité du produit doivent être mis en place. Les résultats de cette surveillance sont pris en considération pour la libération des lots, à travers l'investigation des déviations, et en vue de mettre en place des actions préventives pour éviter des déviations futures,
- des contrôles sur les validations, les produits intermédiaires, en cours de fabrication, et sur les produits finis doivent être réalisés,
- l'amélioration continue facilite la mise en place d'améliorations de la qualité du procédé et du produit,
- après la mise en œuvre de changement, une évaluation est entreprise pour confirmer que les objectifs de qualité ont été atteints et qu'il n'y a pas eu d'impact négatif sur la qualité du produit,
- les médicaments ne sont ni vendus ni distribués tant qu'une personne qualifiée n'a pas certifié que chaque lot de production a été produit et contrôlé conformément aux exigences de l'AMM et de toute autre réglementation portant sur la production, le contrôle et la libération des médicaments,
- des dispositions sont prises pour garantir que les médicaments sont stockés, distribués puis manipulés, de façon à en préserver la qualité pendant toute leur période de validité,
- il doit être mis en place un processus d'auto-inspection qui évalue l'efficacité et la mise en application du système qualité pharmaceutique,

- la gestion du risque qualité est un processus prospectif ou rétrospectif. Il évalue, maîtrise et permet la revue des risques qualité du médicament. Ce système doit garantir que :
 - l'évaluation du risque qualité est basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et a pour but de protéger le patient
 - le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionnel au niveau du risque (14).

3.2 Management de la qualité selon les normes ICH

Lors de la révision récente des BPF (version N°2014/1bis), une réelle tendance au rapprochement vers les normes ICH apparaît. Outre l'intégration d'ICH Q9 et Q10 en partie III, une évolution des pratiques et de la gestion globale de la qualité en direction des normes internationales est perceptible à la lecture du document (6). C'est un pas en avant supplémentaire dans l'harmonisation mondiale des pratiques pharmaceutiques préparant un potentiel remplacement des BPF. A travers les deux paragraphes suivants nous allons nous intéresser au management de la qualité à travers les normes ICH Q9 et Q10.

3.2.1 La norme ICH Q9

L'ICH Q9 décrit le management du risque qualité et différents outils de gestion du risque pouvant permettre une prise de décision plus efficace et cohérente quant à l'impact sur les médicaments.

L'objectif d'ICH Q9 est de mettre en place un système efficace de la gestion du risque qui permet de garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient, en donnant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise d'éventuelles dérives pendant le développement et la fabrication.

Il faut déployer une approche systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long de son cycle de vie. Un modèle de gestion du risque qualité est présenté ci-après:

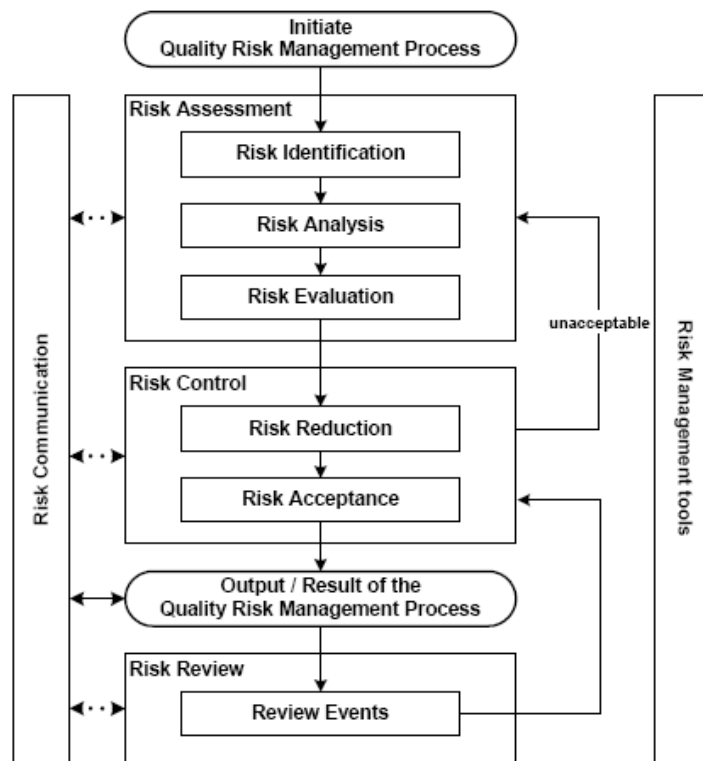


Figure 2. Exemple d'un procédé de gestion du risque qualité (15).

Deux grands principes sont mis en avant pour la gestion du risque qualité :

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

Pour répondre à ces principes de gestion du risque qualité, de nombreux outils sont à la disposition des industriels. Toutefois, il est préférable d'utiliser des outils reconnus et qui ont fait leurs preuves en termes de gestion du risque qualité tels que :

- l'AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité,
- l'arbre des défaillances,

- des méthodes de base pour faciliter la gestion du risque (diagrammes, formulaires de vérification, etc.),
- l'analyse des risques et maîtrise des points critiques,
- l'analyse de risques et d'opérabilité (HAZOP),
- le classement et filtration des risques.

Cette norme ICH Q9 permet une harmonisation internationale partagée de la gestion du risque et permet une meilleure utilisation des ressources.

Globalement, par son application, elle accroît la confiance réciproque entre les industries et les autorités de santé en apportant la preuve d'une meilleure gestion et maîtrise des risques (15) (16).

3.2.2 La norme ICH Q10

L'ICH Q10 illustre le soutien de l'industrie et des autorités réglementaires au développement d'un Système Qualité Pharmaceutique (SQP) efficace, destiné à améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments à travers le monde, ceci tout au long du cycle de vie du produit et dans l'intérêt de la santé publique. Les exigences de cette norme s'appliquent dès le développement pharmaceutique comme l'illustre la figure 3. Son application au sein des établissements pharmaceutiques devrait donc faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer les liens entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication.

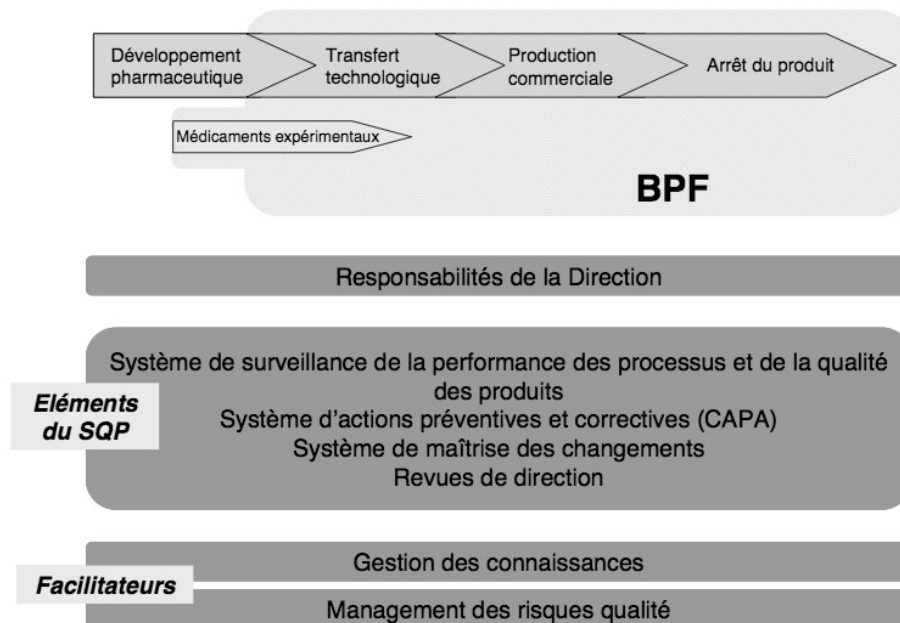


Figure 3. Présentation des principales caractéristiques du SQP et de son périmètre d'application (2).

L'ICH Q10 pose trois objectifs qui peuvent être lus comme des niveaux de maturité vers l'excellence :

- assurer la réalisation d'un produit conforme à ses attributs qualité et répondant aux attentes du patient, des professionnels de la santé, des autorités et des clients internes ou externes,
- établir et maintenir un état de maîtrise et de contrôle de la performance du procédé et de la qualité des médicaments,
- permettre et faciliter l'amélioration continue des procédés, de la qualité des produits de santé, de l'innovation et du SQP.

La mise en place de ce SQP, au sein d'une industrie pharmaceutique, nécessite obligatoirement un engagement et une responsabilisation de la part de la direction. Une fois la volonté affichée de mettre en place un tel système, il est indispensable de rédiger le manuel qualité qui décrit le système qualité pharmaceutique. Le contenu du SQP est détaillé ci dessous :

- la conception, l'organisation et la documentation du SQP doivent être claires et convenablement structurées afin de faciliter la compréhension et une application cohérente,

- l'application doit être appropriée et proportionnée à chaque étape du cycle de vie de chacun des produits,
- le SQP doit inclure, de manière appropriée, les processus, ressources et responsabilités nécessaires à l'assurance de la qualité,
- les responsabilités de la direction doivent être identifiées,
- la performance du procédé et la surveillance de la qualité du produit, les actions préventives et correctives (CAPA), la gestion des changements et la revue de direction doivent être incluses dans le SQP,
- les indicateurs de performance doivent être identifiés et utilisés pour surveiller l'efficacité des processus (2) (17).

4 FOCALISATION SUR L'AMELIORATION CONTINUE

4.1 Définition

L'amélioration continue est un processus de mise en valeur du système de management de la qualité permettant d'améliorer les performances globales, de satisfaire aux exigences et d'être à l'écoute des clients. Cette démarche est constante, graduelle et implique tous les acteurs de l'entreprise (1) (18).

4.2 Concept et objectifs

Pour survivre dans le marché compétitif des produits de santé, les industries doivent établir une stratégie leur permettant de générer de meilleurs produits, plus vite et moins chers que leurs concurrents.

Le processus d'amélioration du système de management de la qualité est un ensemble d'activités structurées qui doit être appliqué à toutes les parties de l'entreprise. Les actions d'amélioration doivent provenir des décisions prises lors de l'établissement de la stratégie et de la définition des objectifs. L'objectif principal reste toujours le même : l'amélioration de la performance globale de l'entreprise, celle-ci ayant des répercussions internes et externes.

En interne, l'amélioration continue permet d'être plus productif, plus rentable, d'apporter plus de confort aux collaborateurs, de leur donner un objectif commun dans le but de les motiver et de les rendre acteurs. La satisfaction du travail accompli est très importante et permet aux acteurs d'apprécier à leur juste valeur les progrès réalisés. Pour cela, il faut les accompagner et les former aux outils et aux méthodes d'amélioration continue (cf. § 4.4 Les outils qualités).

Vis-à-vis des fournisseurs, améliorer le fonctionnement avec ces derniers permet d'optimiser le travail, d'être plus productif, de gagner en termes d'efficacité, de délais, et de qualité.

Vis-à-vis des clients, on touche directement leur satisfaction et donc la pérennité des échanges avec l'entreprise, ce qui est fondamental. Etre plus performant est nécessairement un atout considérable face à ses clients et à ses concurrents.

Mettre en place des projets d'amélioration continue nécessite de réaliser régulièrement un rétrocontrôle, afin d'évaluer les progrès accomplis ainsi que le travail restant à effectuer dans le cadre d'un plan d'action. L'amélioration ne doit plus être réalisée de façon ponctuelle face à des contraintes. Elle doit être permanente, structurée et omniprésente, afin d'améliorer de façon continue l'efficacité des processus de l'entreprise.

Par conséquent, le besoin en amélioration perd son caractère curatif pour devenir correctif dans un premier temps, et préventif à plus long terme.

Le processus d'amélioration continue se réalise en quatre étapes, selon le modèle de la roue de Deming :

- planifier et identifier les produits et les processus à améliorer à l'aide d'outils adaptés,
- réaliser et mettre en place les actions,
- évaluer l'efficacité des actions engagées et le bouclage des processus,
- agir et/ou réagir en fonction des résultats obtenus (11).

4.3 Le modèle de la roue de Deming/PDCA

William Edwards Deming est un qualicien américain qui a, en 1950, introduit la dynamique de l'amélioration continue à l'aide du « cycle PDCA » : Plan-Do-Check-Act ou « roue de Deming » (19). Ce principe de conduite managériale est universel, puissant et relativement simple à mettre en œuvre.

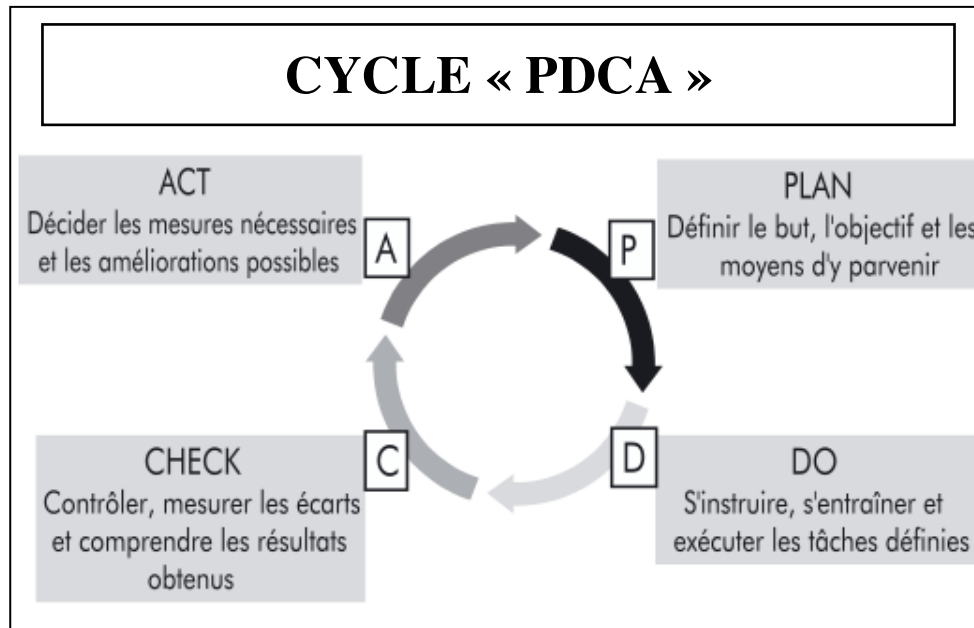


Figure 4. Le cycle PDCA ou Roue de Deming (19).

Le terme de « cycle » suggère qu'à l'issue du contrôle des résultats, si l'objectif n'est pas atteint, il y a lieu d'interpréter et de comprendre les écarts et les tendances. Le cycle s'enclenche alors une nouvelle fois avec un nouvel objectif et ce, jusqu'à atteindre les résultats souhaités. On parle également de cercle vertueux.

4.3.1 Planifier : « plan »

L'étape initiale du processus est la phase « plan ».

Elle consiste à identifier les caractéristiques du problème. Tout d'abord, il est essentiel de constituer un groupe de travail dans lequel les rôles et les responsabilités sont clairement établies. Ce groupe de travail doit formaliser le problème et, dans l'idéal, mesurer la situation problématique à l'aide d'indicateurs représentatifs. Une fois la situation et la problématique clairement établies, il faut définir un ou plusieurs objectifs. Attention, les objectifs doivent être mesurables, atteignables, réalisables et définis dans le temps afin de ne pas décourager les équipes et d'être capable de mesurer facilement les progrès réalisés.

Ensuite, les causes racines du problème doivent être recherchées en remontant le processus cause – effet (Ishikawa) (20). Les causes seront hiérarchisées et les plus importantes seront validées et traitées. De la hiérarchisation des causes découle la

recherche de solutions. Cette première phase se termine par la planification des solutions au travers d'un plan d'action qui détermine la période et les acteurs du projet (11) (19) (21).

4.3.2 Faire : « do »

La seconde étape est la phase « do ». Elle consiste à mettre en œuvre les solutions retenues selon les modalités définies dans le plan d'action. Préalablement au début de cette étape, les moyens et les ressources nécessaires doivent être mobilisés pour éviter que les actions d'amélioration soient ralenties ou abandonnées. Les acteurs du projet doivent recevoir une habilitation et une formation adaptées afin de garantir le succès de cette étape.

Les actions mises en œuvre sont observées et mesurées régulièrement pour dynamiser le déploiement du plan d'action et également pour prévenir d'éventuelles dérives (11) (19) (21).

4.3.3 Contrôler : « check »

La phase « check » relève du contrôle, du suivi de la réalisation des actions définies dans le plan et de la mesure des résultats. Il faut s'assurer que l'objectif fixé au départ est bien atteint, et que la mise en œuvre de ces actions guide bien l'organisme vers ses objectifs stratégiques. Les deux outils principaux permettant le contrôle des actions sont l'analyse des indicateurs (de performances, de tendances,...) et la réalisation d'audits internes.

Si un écart est enregistré entre les performances attendues et les performances réelles, un nouveau problème survient. Il devra être traité à l'aide d'un nouveau cycle PDCA jusqu'à l'atteinte des objectifs initiaux.

Lorsqu'aucun écart significatif n'apparaît, la solution peut alors être validée et ainsi voir son domaine d'application élargi. On entame alors la dernière phase du cycle (11) (19) (21).

4.3.4 Agir/Ré-agir : « act »

L'ultime phase du processus est la phase « act ». Cette étape doit en premier lieu assurer l'efficacité dans le temps des actions mises en place, puis dans un second temps, permettre leur généralisation. Il s'agit d'étendre à un service, un secteur, voire une entreprise les solutions trouvées et validées lors de la phase « check ». Par la suite, il convient de les formaliser et de les rendre pérennes à travers le déploiement d'un processus de mises à jour régulières.

A la fin de cette étape, on valorisera le groupe de travail et l'ensemble des collaborateurs qui auront été mobilisés sur le projet. Il est important d'exprimer de la reconnaissance pour les efforts réalisés auprès des personnes concernées. Enfin, la liste hiérarchisée des problèmes, établie en phase « plan » indique le prochain point d'amélioration et donc le nouveau tour de roue (11) (19) (21).

4.4 Les outils qualité

Pour appliquer une démarche d'amélioration continue, de nombreux outils existent. Les outils et méthodes de résolution de problèmes fréquemment utilisés sont présentés dans le tableau ci-dessous :

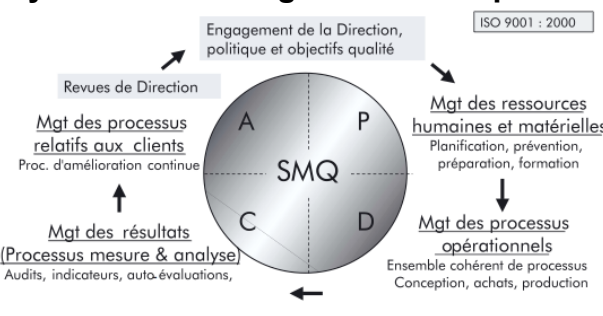
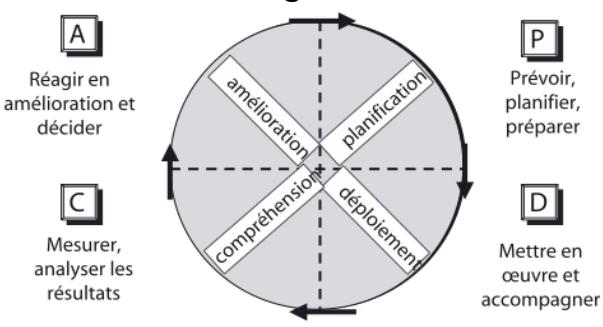
Outils/ Méthodes	Finalité	Description
QQOQCCP	Accélérer la compréhension des problèmes	Le QQOQCCP permet de bien poser un problème afin d'en faciliter sa résolution. Il consiste à se poser les questions : Qui est concerné, de Quoi s'agit-il, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi ?
DIAGRAMME DE PARETO	Classer les problèmes par ordre d'importance	Il se présente sous forme d'histogramme de distribution permettant de repérer aisément la fréquence des problèmes ainsi que leur importance

Outils/ Méthodes	Finalité	Description
5 « POURQUOI »	Identifier la ou les causes premières d'un problème	Version simplifiée de l'arbre des causes qui consiste à se poser plusieurs fois de suite la question : « Pourquoi ? » jusqu'à ne plus pouvoir répondre. En général, un problème est cerné au bout de cinq « pourquoi ? ».
ISHIKAWA (6M)	Identifier les causes d'un problème de manière structurée et complète	Arbre des causes qui permet une représentation structurée de l'ensemble des causes qui produisent un effet à l'aide des 5 termes : Matière, Matériel, Main d'œuvre, Milieu, Méthode et Management.
5S	Maintenir la productivité d'une activité en évitant le désordre naturel qui s'installe dans son environnement	Seiri : débarrasser, Seiton : ranger, Seiso : nettoyer, Seiketsu : propreté personnelle/ordre, Shitsuke : discipline/rigueur. L'outil 5S ne se limite pas à l'application de règles élémentaires de propreté et de rangement, mais se positionne également comme un outil de maintenance élémentaire, créant les conditions propices à la mise en place de futures actions d'amélioration.
SMED	Accélérer l'exécution d'une activité	Single Minute Exchange of Die est une méthode d'organisation qui cherche à réduire de façon systématique le temps de changement de série, en mettant en évidence les tâches qui peuvent être exécutées en temps masqués.
POKA YOKE	Faire bien du premier coup	Cet outil permet d'analyser un poste de travail et de l'équiper ensuite de « détrompeurs » destinés à éviter certaines erreurs lorsque l'activité est répétitive.

Tableau 1. Principaux outils de résolution de problème utilisés en amélioration continue
(8) (20) (23).

4.5 Différentes applications du cycle PDCA dans l'industrie pharmaceutique

L'application de la méthode PDCA est aussi bien adaptée à un usage quotidien permettant la réalisation de petites missions qu'à la mise en place de projets de vastes envergures. Lors d'importants projets, la démultiplication du cycle PDCA (cf. tableau 2) est fréquemment utilisée. Le tableau ci-dessous présente trois exemples d'application du cycle PDCA dans l'industrie pharmaceutique (24).

Types d'applications	Utilisation
Outils d'aide à la mise en place d'un système de management de la qualité 	• <u>« Plan »</u> Le comité de direction définit la politique, les objectifs stratégiques et alloue les ressources nécessaires. Il doit y avoir un engagement écrit. • <u>« Do »</u> C'est la phase de réalisation. La direction doit inciter, communiquer, accompagner et suivre les activités. • <u>« Check »</u> La direction vérifie et contrôle régulièrement l'avancée de la réalisation en conformité avec les objectifs. • <u>« Act »</u> Cette phase correspond à la prise de décision lors d'une revue de direction à l'aide de résultats et de synthèses.
Outils d'aide aux activités de management 	• <u>« Plan »</u> Le manager doit prévoir, planifier et préparer en fonction des activités, ressources, moyens et objectifs de management. • <u>« Do »</u> Il met en œuvre, déploie, accompagne les actions de formation, de réalisation du produit, de mise en œuvre des actions de progrès. • <u>« Check »</u> Il mesure, analyse, comprend à l'aide de données factuelles, des résultats, des indicateurs (qualité, rendements, progrès, gestion) et permet le passage à la phase suivante. • <u>« Act »</u> Il agit dans un souci d'amélioration, décide les objectifs par rapport aux enjeux et décide les ressources par rapport aux résultats.

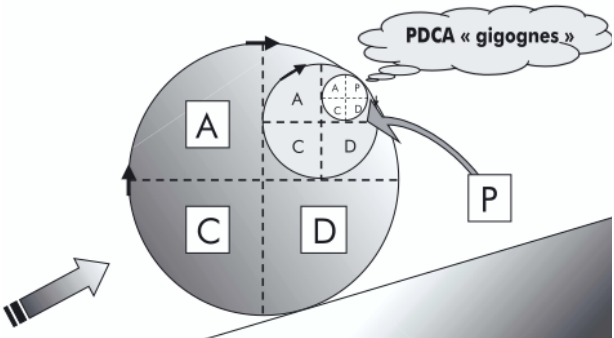
<u>Types d'applications</u>	<u>Utilisation</u>
Un modèle de démultiplication 	Dans un PDCA de grande envergure, il est possible d'inscrire d'autres PDCA venant s'insérer dans chacune des parties, à l'image des « poupées gigognes ». Chaque petit PDCA contribue à un PDCA plus grand. Le petit PDCA est un engrenage « moteur ». L'exemple de l'autonomie répond bien à ce principe. Dans une équipe autonome, le fonctionnement s'appuie sur des activités déléguées aux « animateurs ». Un animateur est chargé de faire vivre l'activité qui lui est déléguée et de la promouvoir au sein de l'équipe. Son PDCA « animation » entraîne le bon fonctionnement du cycle PDCA « équipe autonome », ce dernier assurant la marche régulière du PDCA « unité de production » pour la réalisation des produits conformément aux objectifs.

Tableau 2. Exemples d'applications de différents cycles PDCA dans l'industrie pharmaceutique.

Ces exemples d'application illustrent la démarche d'amélioration continue qui est un pilier de la démarche de management de la qualité.

Nous avons exposé la démarche de management de la qualité qui demande un important investissement matériel et humain de la part de l'entreprise. Son implémentation nécessite la formation de l'ensemble des collaborateurs afin d'instaurer un mode de pensée et une culture propre à l'entreprise. Il convient, pour les dirigeants, de trouver le juste milieu entre la qualité, la productivité et la rentabilité.

Cette synthèse des référentiels applicables aux industries pharmaceutiques, des outils et méthodes qualité permet d'évaluer les difficultés et les enjeux auxquels les industriels sont confrontés.

Nous allons maintenant suivre la mise en place d'un projet d'amélioration de la robustesse des nettoyages manuels, illustrée par différents principes de la démarche de management de la qualité.

CHAPITRE 2 : LA METHODE PDCA,
APPLICATION A L'AMELIORATION
DE LA ROBUSTESSE DES
NETTOYAGES MANUELS

1 LE PROJET : CONTEXTE ET OBJECTIFS

Les usines BMS/UPSA d'Agen appartiennent aux laboratoires américains Bristol-Myers Squibb (BMS). Comme préconisé dans le chapitre 9 des BPF, des opérations d'auto-inspection, également appelées audit interne, sont régulièrement réalisées par le service d'assurance qualité des sites agenais. Les actions d'auto-inspections peuvent aussi être conduites par les équipes du groupe auquel appartient le site industriel, on parle alors d'audit « corporate ».

Le projet décrit dans ce paragraphe fait suite à un audit « corporate » réalisé, au printemps 2013, par le service d'assurance qualité de la direction américaine. Lors de cet audit, les pratiques de nettoyages sur les équipements et les locaux de zone blanche ont fait l'objet de différentes remarques de la part des auditeurs. Ces remarques sont présentées ci-dessous :

- les réalisations de certaines opérations de nettoyage ne font pas l'objet d'une traçabilité écrite,
- la fréquence et la méthodologie du nettoyage des locaux sont à redéfinir,
- l'entretien du matériel de nettoyage est non satisfaisant,
- la description des méthodes et du détail de la gestuelle de nettoyage est insuffisante.

Ces éléments ont été identifiés sur différents services de production (fabrication et conditionnement) des sites BMS/UPSA d'Agen. Ils ont été rédigés dans un compte rendu d'audit duquel ont découlé des actions correctives et préventives (CAPA). En fonction de ses activités et de ses pratiques, chaque service s'est vu attribuer des CAPA respectives à mettre en place, ainsi qu'une date limite avant laquelle elles doivent être effectuées.

Le périmètre de ce projet s'étend donc aux trois usines d'Agen que sont Gascogne 1, Gascogne 2 et Guyenne avec un objectif commun : l'augmentation de la robustesse des nettoyages manuels.

Nous nous concentrerons par la suite sur les CAPA à déployer au sein du service conditionnement de l'usine de Gascogne 1.

2 LA METHODE PDCA APPLIQUEE AU PROJET AU SEIN DE L'UNITE DE CONDITIONNEMENT

Au sein de l'unité de conditionnement, nous avons choisi d'appliquer la méthode PDCA à la réalisation du projet d'augmentation de la robustesse des nettoyages manuels. Dans la figure 5 sont présentées les 4 phases PLAN-DO-CHECK-ACT et leurs axes de développement au sein de l'unité de conditionnement.

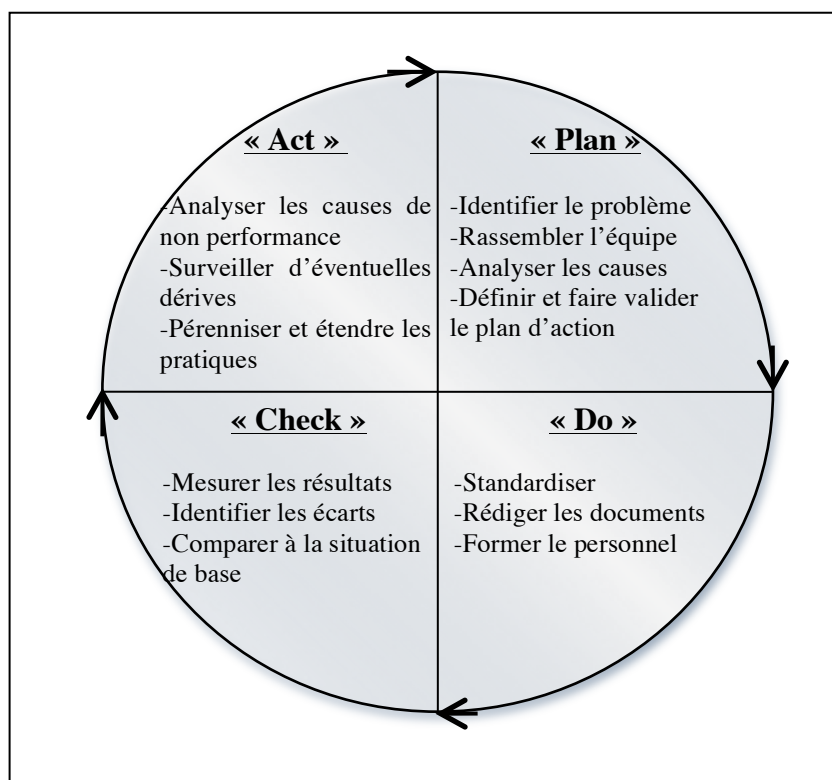


Figure 5. Cycle PDCA appliqué au projet d'amélioration de la robustesse des nettoyages manuels au sein de l'unité de conditionnement.

2.1 Planifier : « plan »

2.1.1 Rassembler l'équipe

La réalisation d'un tel projet implique de travailler de manière transverse entre les services. Des membres des services de Production, de Validation et d'Assurance Qualité sont mobilisés.

Les actions de rédaction documentaire, formation du personnel et la mise en place des pratiques sont réalisées par le service de Production, avec l'appui du service Validation, qui évalue la faisabilité et l'impact des solutions, et propose un planning de validation. L'Assurance Qualité aide à la rédaction en formalisant les documents ainsi qu'en transmettant l'ensemble des nouvelles mesures à appliquer. Elle supervise les documents et s'assure du respect et de la cohérence entre les différentes réglementations en vigueur (BPF, normes internes, rapport d'audit) et les descriptions des opérations de nettoyage.

2.1.2 Identifier le problème

L'outil QQQQCCP permet d'avoir des informations élémentaires afin d'identifier les aspects essentiels du problème et d'envisager parallèlement certaines solutions.

QQQQCCP	Nature du problème	Nature des solutions envisagées
Quoi ?	Les locaux, le matériel et les pratiques de nettoyages manuels	
Qui ?	Le personnel travaillant au service conditionnement	<u>Membres permanents du projet</u> : -3 personnes du service conditionnement -1 personne du service d'assurance qualité documentaire <u>Membres support</u> : -1 personne du service d'assurance qualité approbation -1 personne du service d'assurance qualité validation -1 consultant extérieur en nettoyage
Où ?	Usine de Gascogne 1, service conditionnement (zone blanche)	

QOOQCCP	Nature du problème	Nature des solutions envisagées
Quand ?	Problème soulevé en semaine 16 (2013)	Les CAPA doivent être réalisées avant le 31 décembre 2014
Comment ?	Mise en évidence lors d'un audit « corporate » et traduit sous forme de CAPA à mettre en place.	Mettre à jour la documentation (modes opératoires et suivis de nettoyage) Caractériser les nettoyages manuels (paramètres physiques, chimiques,...) Définir une fréquence et une méthodologie de nettoyage des locaux Former le personnel Changer le matériel de nettoyage
Combien ?	Environ 200 personnes sont concernées	
Pourquoi ?	Améliorer les pratiques actuelles Améliorer la traçabilité Diminuer le risque de contamination croisée	Améliorer les pratiques actuelles Améliorer la traçabilité Diminuer le risque de contamination croisée Etre plus performant lors des validations de nettoyage Instaurer une démarche d'amélioration continue Démontrer la capacité à répondre aux attentes de la direction

Tableau 3. Identification du problème à l'aide de l'outil QOOQCCP.

2.1.3 Analyser les causes racines (Ishikawa)

Le diagramme d'Ishikawa permet de catégoriser les causes par famille (les 6M : Milieu, Méthodes, Matières, Main d'œuvre, Matériel, Management). Il prend la forme d'une arête de poisson, comme le montre la figure 6. La réalisation de ce diagramme permet d'avoir une représentation structurée de l'ensemble des causes de la faible robustesse des nettoyages manuels.

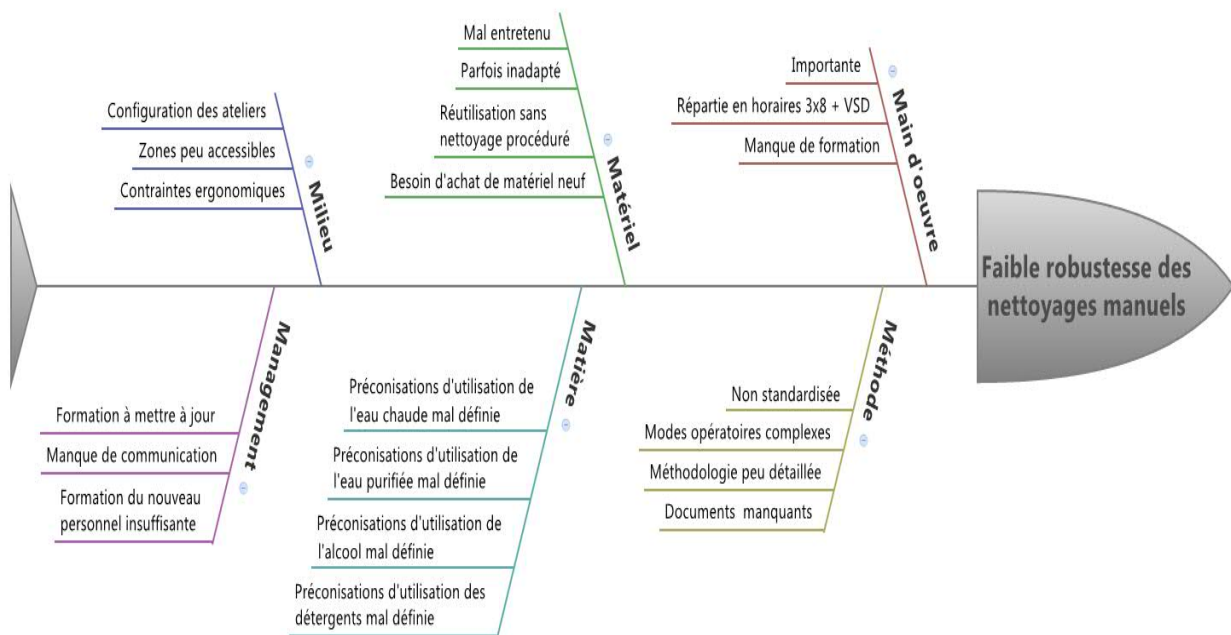


Figure 6. Diagramme d'Ishikawa ou 6M.

2.1.4 Définir les objectifs et le plan d'action

A l'aide des outils utilisés précédemment, il convient de lister les objectifs à atteindre ainsi qu'un plan d'action définissant l'ordre des opérations et leur durée dans le temps. L'objectif global du projet étant l'amélioration de la robustesse de nettoyages manuels, une des premières actions entreprises par l'équipe projet des sites fut la révision de la procédure générale de nettoyage. Les préconisations, les exigences, ainsi que les révisions des fréquences de nettoyage ont été définies de manière détaillée, claire et non interprétable. La révision puis la diffusion de ce document ont permis aux différents

services d'avoir une base commune sur laquelle s'appuyer dans le but de mener à bien ses missions respectives.

Afin de répondre à l'objectif global du site, nous avons établi, au sein du service conditionnement, les (sous-)objectifs suivants :

- établir une liste exhaustive des documents de nettoyage manuel nécessitant une mise à jour,
- rechercher de nouveaux matériels adaptés,
- caractériser les nettoyages manuels (les paramètres physiques, géométriques, et chimiques),
- standardiser la hiérarchie et la structure des documents (modes opératoires et annexes),
- mettre à jour la documentation de nettoyage en intégrant le niveau de détail requis pour assurer la reproductibilité des nettoyages,
- former le personnel aux nouvelles pratiques,
- informer et former les services annexes impactés par les modifications.

Pour répondre aux objectifs, nous les avons planifiés dans un diagramme de Gantt disponible en Annexe 1. La date finale d'atteinte des objectifs est fixée au 31 décembre 2014. La planification et les délais ont été présentés au service d'assurance qualité « corporate » qui les ont contrôlés et approuvés.

Avant de débiter la phase de mise en oeuvre des actions, il est important de mesurer l'impact financier que peut engendrer des modifications de pratiques de nettoyage. En effet, les exigences qualité doivent être compatibles avec le suivi opérationnel. La durée des opérations de nettoyage a des répercussions sur les plannings et les volumes de production. Si cette durée venait à augmenter significativement, il serait nécessaire de recalculer le coût de revient du médicament et son influence sur les décisions financières et stratégiques de l'entreprise.

L'amélioration de la qualité implique aussi de maîtriser les coûts pour demeurer entreprise rentable et compétitive.

2.2 Faire : « do », mettre en œuvre le plan d'action

2.2.1 Standardiser

La standardisation des tâches est un des piliers de l'amélioration continue. Utiliser des méthodes stables, d'un service à l'autre, d'une chaîne de production à une autre, permet de créer une atmosphère homogène et sereine pour les collaborateurs. Elle permet, en cas d'extension, d'accélérer et de faciliter la mise en place des pratiques à un autre service ou un autre site.

De plus, les opérations et les procédés critiques réalisés dans l'industrie pharmaceutique doivent être validés. La standardisation est un élément de travail permettant de faciliter la reproductibilité des opérations et donc d'assurer la conformité des validations réalisées.

L'intérêt est d'intégrer dans les standards, la manière et les moyens que l'on souhaite utiliser dans la mise en place des nouvelles pratiques de nettoyage. La standardisation permet d'exposer les grandes lignes des documents qui doivent être, comme préconisé au chapitre 4 : « Documentation » des BPF, soigneusement conçus, préparés, compréhensibles de tous, bien documentés et non interprétables (25).

Tout d'abord, nous avons identifié les différents types de documents dans lesquels sont décrites les opérations de nettoyage. Quatre types ont été identifiés : une procédure générale, des modes opératoires, des annexes et des guides utilisateurs. Les trois premiers sont intégrés et gérés dans un logiciel de gestion électronique des documents alors que les guides utilisateurs sont gérés indépendamment au sein du service conditionnement.

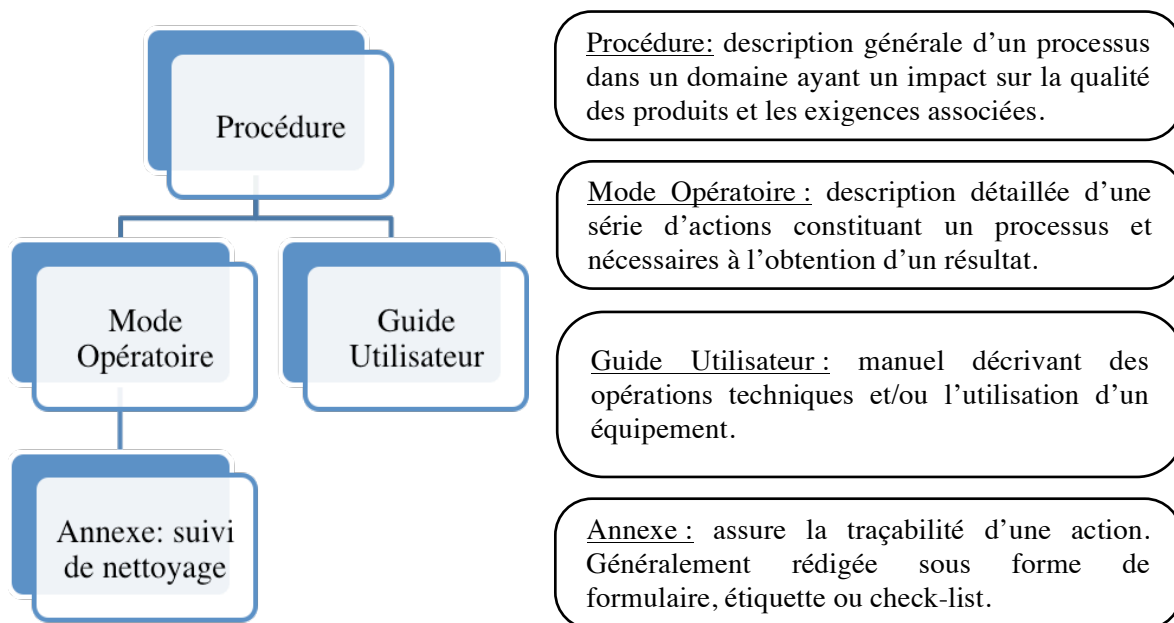


Figure 7. Hiérarchie et définitions des types de documents.

La gestion séparée et non informatisée des documents « guide utilisateur » est problématique. En effet, ces documents sont moins fréquemment révisés que les modes opératoires, ce qui engendre un risque d'erreur plus important. Nous avons également remarqué des redondances et des incohérences entre les modes opératoires et les guides utilisateurs. Enfin certains contenus n'étaient pas gérés dans le type de document adéquat. Des pratiques décrites dans des guides utilisateurs devraient être rédigées dans les modes opératoires afin d'être gérées sous un système de gestion documentaire électronique.

Dans le but de simplifier cette gestion des documents, nous avons fait le choix de supprimer les guides utilisateurs tout en intégrant les éléments essentiels de ces derniers aux modes opératoires correspondants. Par la suite, nous allons nous intéresser à la construction des modes opératoires et des annexes.

2.2.1.1 Structure d'un mode opératoire de nettoyage

Un mode opératoire est un document qui décrit de manière détaillée une action ou une série d'actions constituant un processus et nécessaire à l'obtention d'un résultat. Il décrit le déroulement des opérations effectuées sur un poste de travail et peut être illustré de

schémas, photos et logigrammes. Le mode opératoire doit répondre aux questions : « de quoi parle-t-on ? » ; « que dois-je faire ? »

Pour y répondre, nous avons standardisé la structure des modes opératoires de la manière suivante :

❖ 1 OBJET

Décrire le mode opératoire de nettoyage.

❖ 2 DOMAINE D'APPLICATION

Préciser le site, le service, l'atelier, ou l'équipement concerné par le processus de nettoyage décrit par le mode opératoire.

❖ 3 RESPONSABILITES/ SERVICE CONCERNE

Le respect et l'application de ce mode opératoire sont placés sous la responsabilité du service conditionnement.

Ce mode opératoire est applicable par « intitulés des postes/fonction ».

❖ 4 DEFINITION

Le vocabulaire et les termes spécifiques doivent être expliqués le plus clairement possible de façon à ne pas créer d'ambiguïté.

Des définitions, issues de textes réglementaires pourront être également utilisées.

❖ 5 ABREVIATION

Toutes les abréviations utilisées dans le texte doivent avoir leurs correspondances littérales.

Utiliser les abréviations réglementaires quand celles-ci existent.

❖ 6 MISE EN ŒUVRE

Décrire les types de nettoyage abordés dans le mode opératoire. Ce paragraphe doit contenir les éléments suivants :

➤ **Type, Fréquence et Traçabilité du nettoyage**

Décrire dans quel contexte le nettoyage doit s'effectuer : changement de produit, changement d'équipe, arrêt atelier, avant ou après un événement, etc....

Le nettoyage peut aussi être réalisé dans le cas d'un arrêt de production, suite à un vide de ligne, une intervention maintenance, une décision qualité ou autres.

Dans la mesure du possible, faire un tableau reprenant le type de nettoyage, la fréquence associée et la traçabilité des actions. Un exemple est présenté ci-dessous :

<u>FREQUENCES</u> <u>TYPES</u>	Changement de produits non compatibles	Taille campagne maxi atteinte	Arrêt atelier
Nettoyage partiel			
Nettoyage complet			
<u>TRAÇABILITE</u>			

Tableau 4. Exemple d'un tableau : types, fréquences et traçabilité du nettoyage.

➤ **Chronologie du nettoyage :**

Les étapes du nettoyage doivent s'effectuer dans l'ordre ci-dessous :

- Démontez les équipements. Les amener à la laverie. Nettoyer les pièces dans la laverie pendant le dépoussiérage de la ligne.
- Dépoussiérer les équipements de l'atelier en commençant chronologiquement haut/intérieur/extérieur/dessous.
- Aspirer le sol.
- Nettoyer les plafonds, grilles et luminaires.
- Nettoyer les équipements chronologiquement : haut/intérieur/extérieur/dessous.
- Remonter les pièces des équipements.
- Nettoyer les vitres, les cloisons et les portes.
- Nettoyer le mobilier.
- Nettoyer le sol.

➤ **Localisation / Matériels utilisés / Produits utilisés / Méthodes**

Décrire précisément la localisation d'exécution du nettoyage, pour cela distinguer le matériel qui est nettoyé sur chaîne de celui qui est amené à la laverie manuelle ou automatique.

Décrire le matériel utilisé pour réaliser le nettoyage en décrivant pour chaque type d'opération, les différentes conditions opératoires :

- Opération de lavage :
 - Les paramètres physiques :
 - Lavage automatique, semi-automatique, manuel
 - Température d'utilisation de l'eau (consigne +/- 5°C)
 - Volume d'eau utilisé
 - Durée de l'action
 - Description précise du matériel de nettoyage: brosse en matière plastique, goupillon, lingettes microfibres, ...
 - Les paramètres géométriques :
 - Sens du mouillage : de haut en bas, de gauche à droite, dans le sens des aiguilles d'une montre, oscillations ...
 - Trempage : oui / non. Si oui, quelle durée ?
 - Description de l'action mécanique
 - Les paramètres chimiques :
 - Type d'eau utilisé pour nettoyer : eau chaude, eau purifiée, eau de ville
 - Utilisation d'un détergent ou d'un désinfectant : oui / non
 - Quantité à utiliser
 - Concentration
 - Mode d'incorporation
 - Temps de contact
 - Agitation : oui / non

- Utilisation d'alcool : oui / non
 - Quantité à utiliser
 - Dilution (30%, 70% ou 96%)
 - Mode d'incorporation
- Opération de rinçage :
 - Les paramètres physiques :
 - Durée de l'action
 - Description précise du matériel de nettoyage : brosse en matière plastique, goupillon, lingettes microfibres, ...
 - Les paramètres géométriques :
 - Sens du rinçage : de haut en bas, de gauche à droite, dans le sens des aiguilles d'une montre, oscillations,...
 - Description de l'action mécanique
 - Les paramètres chimiques :
 - Type d'eau utilisé pour rincer : eau chaude, eau purifiée, eau de ville
 - Vérification d'absence de désinfectant ou de détergent résiduel (par exemple : mousse dans l'eau de rinçage, clarté de l'eau de rinçage, test avec papier pH, ...)
- Opération de séchage :
 - Les paramètres physiques :
 - Mode de séchage : à l'air libre, air comprimé, essuyage,...
 - Si essuyage : privilégier l'utilisation d'essuie tout résistant, absorbant, et non relarguant
 - Sens d'égouttage du matériel (vertical)
 - Temps de séchage

- Stockage :

Le matériel propre et sec doit être filmé ou protégé, étiqueté et stocké dans des conditions appropriées, limitant tous risques de contamination.

La durée du stockage du matériel propre est définie dans le cadre de la validation.

➤ **Exigences particulières**

Décrire les exigences particulières si applicables (matériel dangereux, consignes de sécurité ou toute autre recommandation)

➤ **Enregistrement / traçabilité**

Le type d'enregistrement est un support papier (annexe).

Devront figurer :

- La réalisation des différentes tâches dans un ordre logique et le visa associé
- La vérification : pour toutes les opérations (vérification de la propreté visuelle, dater et viser le document annexe.)

❖ **7 LIEN DOCUMENTAIRE**

Indiquer les références des documents (procédures, mode opératoire, annexe) citées dans le mode opératoire ainsi que leurs titres pour mettre en évidence les liens entre les documents.

2.2.1.2 Structure d'une annexe de nettoyage

L'annexe est un document qui sert à la traçabilité des actions. C'est le seul document qui est rempli et signé par le personnel lors de la réalisation des opérations de nettoyage. L'annexe doit comporter un maximum de détails sur la méthodologie. Le niveau de détail doit être suffisant pour que le nettoyage soit réalisé de manière identique à la lecture du document, et ce quel que soit le personnel.

Ce document doit répondre à la question : « comment dois-je procéder ? »

L'annexe de nettoyage est une check-list présentée sous forme de tableau dans lequel doit impérativement figurer :

- l'action à réaliser
- le visa de la personne ayant effectué l'action sous l'intitulé « effectué par »
- le visa d'un vérificateur sous l'intitulé « vérifié par »
- la date de réalisation de l'action et de la vérification

2.2.1.3 Hiérarchie des documents

Suite à la standardisation des documents, nous avons réalisé un état des lieux des documents existants, de leur contenu ainsi que la nécessité de les remettre à jour. Au sein du service conditionnement, 16 documents ont été identifiés, 9 modes opératoires et 7 annexes. La procédure générale de nettoyage, commune à l'ensemble des sites d'Agen, a également été identifiée comme document à revoir. Cette dernière action a été confiée au service d'assurance qualité.

La hiérarchie documentaire présentée en figure 8 correspond aux documents existants et ciblés pour la révision.

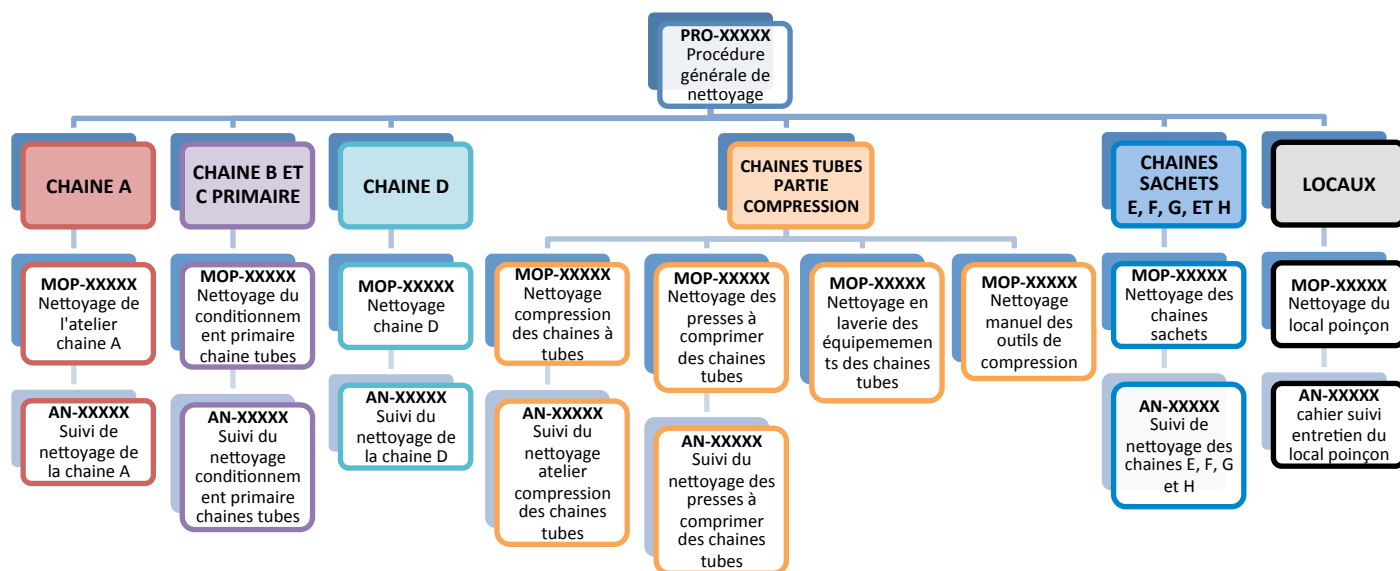


Figure 8. Etat des lieux documentaire.

Cependant, lors de leur lecture nous avons estimé qu'il était nécessaire d'apporter des améliorations de traçabilité, d'homogénéité entre les documents et des simplifications

de structure. Certains documents sont denses, volumineux et complexes à lire. Afin de faciliter leur modification nous avons fait le choix de créer de nouveaux modes opératoires et de nouvelles annexes. Le choix de ces créations s'est également décidé afin d'assurer la traçabilité écrite d'opérations de nettoyage, notamment pour les zones périphériques aux ateliers de production.

Des annexes complémentaires, les vides de ligne, ont également été incorporées à la liste des documents à revoir. Ce choix a été fait pour améliorer la traçabilité du nettoyage partiel et diminuer le risque d'erreur lors du remplissage des documents par le personnel des lignes de conditionnement. Enfin, le mode opératoire et les annexes de nettoyage des zones de conditionnement secondaire et tertiaire seront révisés. Ces documents ne font pas initialement partie de ceux à revoir car lors des opérations de conditionnement secondaire et tertiaire il n'y a pas de contact direct avec le médicament. Ces documents n'étaient pas intégrés au périmètre de l'audit « corporate ». Toutefois, afin d'avoir une homogénéité des pratiques ainsi qu'une homogénéité de structure documentaire, nous avons intégré ces documents à la révision. Au total, nous sommes passés de 9 modes opératoires à revoir à 12, et de 7 annexes à 19 soit un total de 31 documents contre 16 auparavant. La nouvelle hiérarchie documentaire est présentée dans la figure 9.

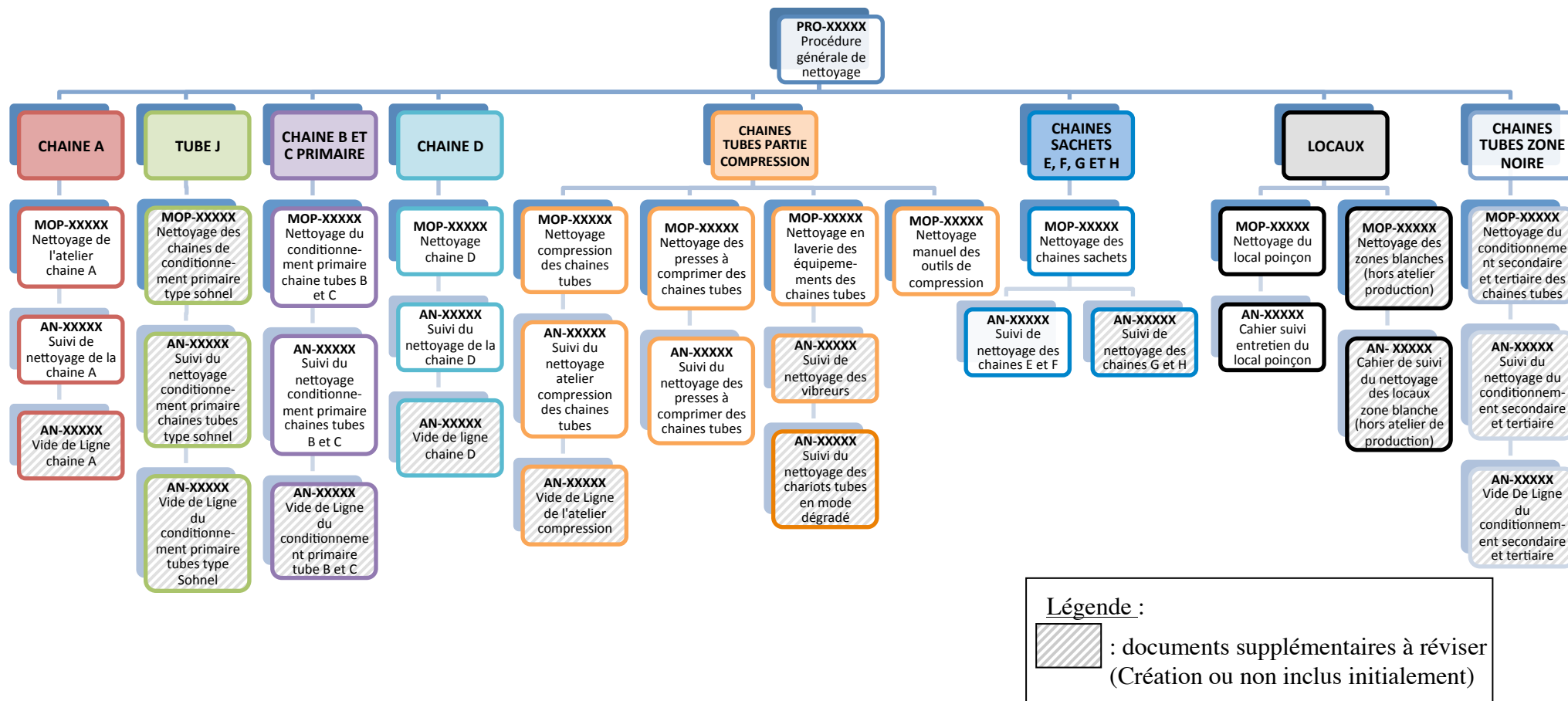


Figure 9. Hiérarchie documentaire après identification complète des documents à réviser.

2.2.2 Rédaction et approbation des documents

Lors de la rédaction documentaire, il est important de toujours avoir à l'esprit le premier principe de management de la qualité : l'orientation client. Dans ce contexte, nos clients sont dans un premier temps le personnel travaillant sur les chaînes de conditionnement. Dans un second temps, nos clients sont le service assurance qualité du siège de l'entreprise ayant réalisé l'audit « corporate » et indirectement les autorités réglementaires des produits de santé. La rédaction des documents est détaillée en 5 étapes.

2.2.2.1 Les référentiels à respecter

La première étape consiste à identifier et intégrer les référentiels en vigueur. Dans notre cas, nous nous appuyons sur le chapitre 4 : « documentation » des bonnes pratiques de fabrication, les procédures internes de rédaction documentaire ainsi que les règles de standardisation établies au paragraphe 2.2.1.

2.2.2.2 Analyse des pratiques terrain

Avant de débiter la rédaction, une phase d'observation et d'analyse est nécessaire. Il s'agit d'être présent lors des opérations de nettoyage afin d'évaluer la méthodologie et les pratiques. Il faut s'imprégner du terrain, observer et questionner les opérateurs pour recueillir le maximum d'informations et connaître les difficultés auxquelles ces derniers font face. Ce sont les opérateurs qui connaissent le mieux les contraintes de leurs outils de travail. De surcroît, ils partagent leurs avis sur les améliorations proposées et suggèrent de nouvelles idées. Les attentes du service d'assurance qualité peuvent parfois être délicates à mettre en place et nous savons qu'imposer des changements de pratiques sans concertation du personnel sera plus difficile à faire appliquer. De plus, sans concertation, le risque de dérive dans le temps sera plus important. La sollicitation du personnel, l'écoute et l'intégration de ses propositions faciliteront la mise en place des changements. Enfin, ces échanges permettent d'intégrer le personnel au projet et de lui faire ressentir qu'au travers de ses propositions, il est écouté, reconnu et acteur de l'amélioration continue. Cette démarche

est l'application du troisième principe: « implication du personnel » de management de la qualité selon les normes ISO présenté dans le chapitre 1.

2.2.2.3 La rédaction

Après les phases d'observations, d'analyses des pratiques, et d'échanges avec les opérateurs, la rédaction documentaire débute dans le respect des référentiels en vigueur. Lors de la rédaction, il faut également tenir compte des contraintes de sécurité afin d'être cohérent entre les nouvelles pratiques de nettoyage à appliquer et les normes de sécurité. Le port des équipements de protection individuel doit être précisé et respecté.

Les modes opératoires doivent répondre aux questions : « de quoi parle-t-on ? » ; « que dois-je faire ? »

Ces derniers peuvent être illustrés de photos permettant d'expliquer précisément la dénomination des pièces, leur position sur la chaîne et la vue des pièces démontées. Un document illustré est plus agréable à lire, à comprendre et facilite la formation du nouveau personnel. Dans ces modes opératoires, nous avons porté une attention particulière aux fréquences de nettoyage et à la traçabilité des opérations. La traçabilité est assurée grâce aux annexes « suivi de nettoyage » ainsi qu'au cahier de route dans lequel est notifié le nettoyage des ateliers. L'Annexe 2 présente des extraits d'un mode opératoire rédigé en vue d'améliorer la robustesse des nettoyages manuels. Un mode opératoire fait référence à une annexe et il est primordial d'avoir une parfaite cohérence entre les pratiques décrites dans chaque document.

L'annexe correspond à une check-list détaillant les opérations décrites dans le mode opératoire. Elle doit répondre à la question : « comment dois-je procéder ? »

Pour ce faire, le niveau de détail doit être suffisant pour que le nettoyage soit réalisé de manière identique à la lecture du document, et ce quel que soit le personnel. Afin d'assurer la reproductibilité du nettoyage d'un opérateur à un autre, une durée minimum de nettoyage est à respecter lors du nettoyage des pièces en contact direct avec le produit. L'annexe doit être visée par la personne effectuant l'opération ainsi que par un vérificateur qui s'assure de la propreté avant le redémarrage de l'atelier. Le vérificateur s'assure également que l'annexe de nettoyage et le cahier de route sont correctement complétés. Des extraits d'un suivi de nettoyage sont présentés en Annexe 3.

Le tableau ci-dessous compare la description du nettoyage manuel d'un équipement en contact direct avec le médicament avant et après la mise à jour des pratiques. On remarque l'importance du détail de la gestuelle, la séparation des actions et une durée indicative afin d'assurer la reproductibilité des opérations effectuées par le personnel.

Description du nettoyage d'une presse à comprimer (matrices et poinçons démontés)	
<u>Avant la mise à jour documentaire</u>	<u>Après la mise à jour documentaire</u>
Nettoyer avec un chiffon humide et du détergent, rinçage à l'eau et au papier absorbant : -corps de tourelle haut et bas -logement des poinçons supérieurs et inférieurs -colonnes des presses -carters de protection -le bâti machine -vitres plexiglass	Nettoyer la tourelle avec le générateur vapeur et rincer à l'eau purifiée avec un chiffon et du papier absorbant: -les logements de matrices et son plateau -les logements des poinçons supérieurs -les logements des poinçons inférieurs -les logements des vis de maintien matrices <u>Temps de nettoyage de la tourelle : environ 180 minutes</u> Nettoyer avec un chiffon humide, un pinceau, du détergent puis rincer à l'eau chaude : -la colonne de pré-compression du haut vers le bas sur le tour complet -la colonne de compression du haut vers le bas sur le tour complet - les galets supérieurs sur le tour complet/côté gauche/côté droit - les galets inférieurs sur le tour complet/côté gauche/côté droit - la rampe inférieure sur un tour complet dessus/dessous - le spray de paraffine sur toutes ses faces - les aspirations du bâti - le bâti supérieur intérieur/extérieur du haut vers le bas - le bâti inférieur intérieur/extérieur du haut vers le bas - les carters de droite à gauche et du haut vers le bas <u>Temps de nettoyage: environ 120 minutes</u>

Tableau 5. Comparatif de description du nettoyage d'une presse avant et après le changement de pratique.

2.2.2.4 Les relectures

Après la rédaction des documents, ces derniers ont été présentés et relus conjointement avec le personnel travaillant sur les chaînes de conditionnement. Chaque corps de métier a relu les modes opératoires et les annexes correspondant à leurs pratiques de nettoyage. Les conducteurs/trices de procédé de fabrication (CPF) ont été mobilisés pour la relecture des documents traitant de la compression, les conducteurs/trices de procédé de conditionnement (CPC) l'ont été pour les documents en rapport avec les chaînes sachets et les conducteurs/trices de ligne de conditionnement (CLC) l'ont été pour les documents traitant du conditionnement primaire, secondaire et tertiaire. Les coordinateurs d'équipes ont également participé à l'ensemble de ces relectures. L'objectif de ce travail commun est de s'assurer que les améliorations de nettoyage proposées sont réalisables et seront réalisées en pratique.

Une deuxième relecture des documents se déroule en présence du responsable du secteur conditionnement et des services d'assurance qualité documentaire et validation. Lors de cette relecture, les services d'assurance qualité vérifient que toutes les recommandations ont été prises en compte et intégrées dans les documents. Ils mesurent également l'impact des modifications sur les validations actuelles et analysent les propositions afin de définir un planning pour de futures validations.

L'ultime relecture est réalisée avec le service d'assurance qualité « approbation ». Il supervise les documents et s'assure que les opérations décrites sont en parfait accord avec les différentes réglementations.

2.2.2.5 L'intégration des documents

La dernière étape consiste à intégrer les documents dans le logiciel de gestion documentaire électronique. Avant intégration, chaque document doit être relu, validé et signé par le responsable du secteur, le service validation et enfin par le service d'assurance qualité. L'approbateur AQ est la dernière personne à valider le document, il s'engage à faire appliquer un document répondant à l'ensemble des critères et des normes exigés au sein d'un établissement pharmaceutique. L'intégration dans le système documentaire implique l'effectivité et l'application immédiates des documents sur les chaînes de conditionnement.

Au regard des nombreuses modifications apportées, la formation du personnel aux nouvelles pratiques de nettoyage est indispensable.

2.2.3 La formation du personnel

Pour préparer et réaliser les formations du personnel avec succès, le modèle de démultiplication du cycle PDCA, présenté au chapitre 1, paragraphe 4.4. a été utilisé. Comme présenté dans la figure 10, un PDCA gigogne : « formation » a été intégré à la phase « do » du PDCA père : « amélioration de la robustesse de nettoyages manuels ».

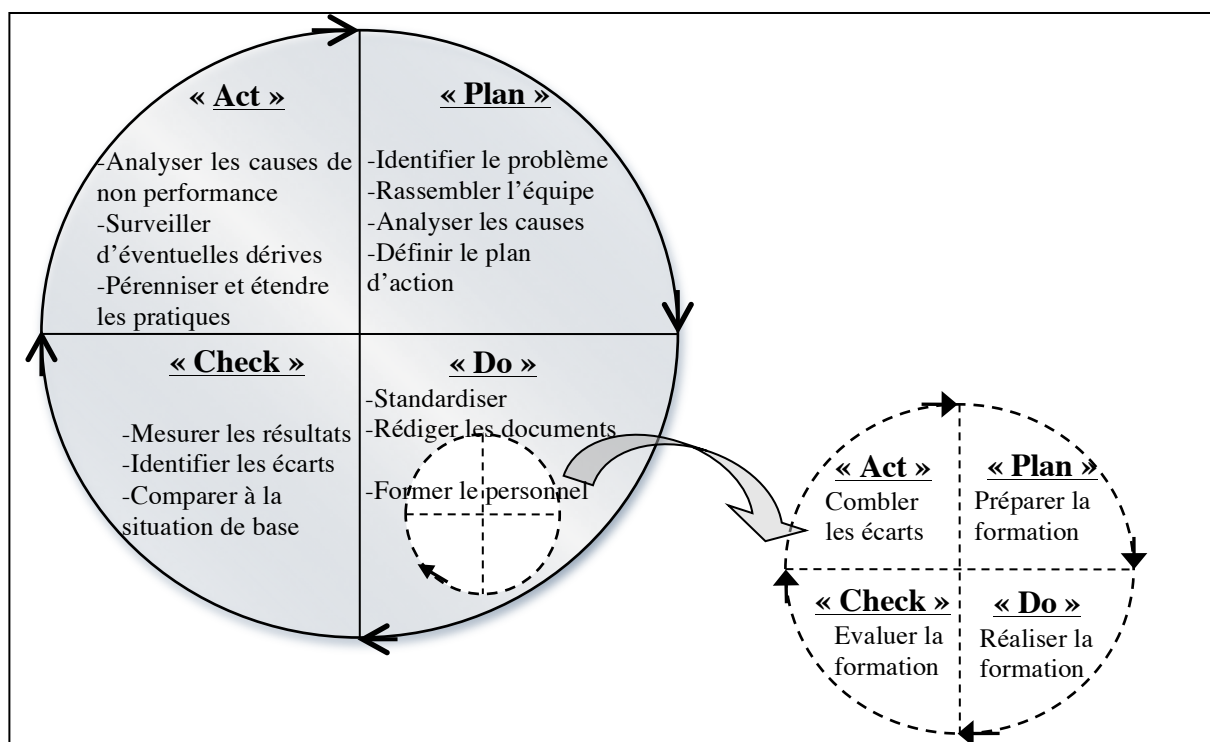


Figure 10. Le PDCA gigogne : « formation » inscrit au PDCA « amélioration de la robustesse des nettoyages manuels ».

2.2.3.1 Préparer la formation : « plan »

Comme expliqué au chapitre 2 : « Personnel » des BPF, tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production doit être formé. Les formations doivent être répétées et couvrir l'ensemble des actions effectuées par le personnel.

Pour le projet, la réalisation des formations s'est déroulée dans l'ordre ci-dessous :

- tout d'abord, il nous faut former les cadres et les animateurs d'équipe du service conditionnement. L'objectif de les former en premier, est d'avoir leur appui et leur soutien lors de la formation du personnel et de la mise en place des nouvelles pratiques de nettoyage. L'initiation des changements est une phase critique qui nécessite une présence terrain importante et une surveillance particulière par les membres de l'encadrement,
- dans un second temps, il nous faut former les techniciens et le personnel travaillant sur les chaînes de conditionnement,
- enfin, nous présentons les supports de formation à l'ensemble des services d'assurances qualité validation et libération.

Le support de formation doit clairement exprimer l'objectif. Il faut rappeler les causes des changements et exposer ce vers quoi nous voulons tendre, notre but final. L'implication du personnel est primordiale à la réussite de la mise en place des nouvelles pratiques.

Devant l'ampleur des modifications, nous avons construit un support pédagogique favorisant la compréhension entière et pleine en insistant sur les modifications majeures.

2.2.3.2 Réaliser la formation : « do »

La réalisation des formations s'est étalée sur plusieurs semaines. Nous avons dû former des équipes de journées, des équipes de nuits ainsi que des équipes travaillant le week-end.

Pour réaliser les formations, nous avons fait le choix d'arrêter les chaînes de production. Elles se sont déroulées en salle, par groupe de 5 à 10 personnes. Afin de ne pas pénaliser la production et la productivité, nous avons formé le personnel en duo. Les chaînes de conditionnement sont constituées essentiellement de 2 corps de métiers : les conducteurs/trices de ligne et les conducteurs/trices de procédé.

Une personne formait les conducteurs/trices de ligne tandis que la seconde formait les conducteurs/trices de procédé.

Un extrait d'un support de formation est joint en annexe 4. Ce dernier présente la manière dont sont décrites les pratiques dans le mode opératoire et comment elles doivent être réalisées et tracées dans l'annexe « suivi de nettoyage ». Le suivi de nettoyage est systématiquement présent sur les chaînes de conditionnement lors des opérations de nettoyage, cependant il est important de rappeler au personnel que les règles générales et des supports visuels sont présentés dans le mode opératoire. Ce dernier étant géré à l'aide d'un système documentaire informatisé, le personnel y a accès à tout moment grâce aux ordinateurs présents sur les chaînes de conditionnement. Enfin, à l'aide d'accroches visuelles nous avons insisté sur les changements et les messages essentiels tel que, la reproductibilité du nettoyage, l'importance de porter les équipements de protection individuel (EPI) pour éviter tout risque de contamination, l'utilisation de nouveau matériel, le rinçage systématique à l'eau purifiée des pièces en contact produit ou encore l'intérêt de l'identification du matériel.

2.2.3.3 Evaluer la formation : « check »

Les formations sont programmées sur des plages horaires d'une heure. Quarante minutes sont dédiées à la projection et aux explications tandis que les vingt minutes restantes servent d'échange et d'évaluation de la formation.

L'évaluation de la formation est une étape importante, elle permet aux participants de s'exprimer sur le contenu et au formateur d'évaluer ce qui a été compris et retenu. De plus, elle permet d'évaluer les réticences à l'application de certaines pratiques tout en apportant des précisions sur des points abordés précédemment.

2.2.3.4 Combler les écarts : « act »

Suite à l'évaluation de la formation, des modifications sont apportées. Le formateur intègre les remarques des participants. S'il n'est pas en mesure de répondre instantanément, il s'engage à revenir au plus vite vers le personnel pour lui apporter des réponses. Lors des formations futures, il intègre directement les modifications pour clarifier et faciliter la compréhension. Le formateur se doit de revoir et améliorer son discours autant de fois que nécessaire.

2.2.4 Gestion des consommables

Pour améliorer les pratiques de nettoyage, la révision des documents a été effectuée, le personnel du conditionnement a été formé et du nouveau matériel a été déployé. Dans un premier temps, il nous a fallu évaluer les besoins qualitatifs et quantitatifs des matériels de nettoyage. Durant quelques semaines, plusieurs matériels ont été testés sur des chaînes de conditionnement. Successivement à la phase d'essai, la généralisation du matériel à l'unité de conditionnement a été effectuée.

La constitution de stock et la gestion des commandes du nouveau matériel, en amont de la mise en place, sont des étapes importantes du déploiement des nouvelles pratiques. Si le personnel n'a pas, ou pas assez de matériel, le risque de non application sera important. Pour faciliter le changement, il est important d'optimiser la gestion des consommables, avant la phase de lancement ainsi qu'au quotidien, en assurant les réassortiments nécessaires.

2.3 Contrôler : « check »

2.3.1 Définition des indicateurs

Les indicateurs permettent de caractériser de façon objective un niveau de qualité et d'identifier les causes d'une situation non souhaitée. Ils doivent être :

- Pertinents : le choix des indicateurs doit porter sur les paramètres les plus significatifs de l'activité.
- Simples : les fonctions remplies par un indicateur doivent être claires.
- Quantifiables : l'indicateur donne des valeurs chiffrées.
- Reproductibles : la mesure doit pouvoir être reproduite à intervalles réguliers, afin de suivre les évolutions dans le temps. En effet, il est plus intéressant de suivre des tendances plutôt que des résultats à un instant « t ». De plus, le résultat de la mesure doit être identique quel que soit la personne effectuant la mesure.
- Sensibles et réactifs : l'indicateur doit mettre en évidence les variations du phénomène observé (26).

2.3.2 Mesurer les résultats et comparer à la situation de base

La mesure et l'application des nouvelles pratiques de nettoyage se déroulent sous forme d'audit. Pour cela, une grille d'audit présentée en annexe 5 a été rédigée. L'audit et le remplissage de la grille se déroulent pendant les opérations de nettoyage. Cette grille liste les opérations clés de nettoyage, plus particulièrement les nouvelles pratiques, et permet d'observer leur bonne application. Si des écarts apparaissent, il est important d'identifier et d'en préciser les raisons dans la colonne d'observation. Ces notifications serviront de base de données pour mettre en place de nouvelles actions servant à éviter de futurs écarts.

Cet outil permet également d'évaluer la nature de l'écart (majeur ou mineur). Un écart majeur doit être immédiatement traité. L'identification de la personne ou de l'équipe

responsable de cet écart est importante, elle permet de sensibiliser et/ou former de nouveau le personnel sur l'action problématique.

A chaque fin d'audit, la quantification et la qualification des écarts sont effectuées. L'objectif est d'analyser et de suivre leur évolution dans le temps à l'aide du modèle d'histogramme disponible en annexe 6.

2.3.3 Identifier les écarts liés à la non atteinte des objectifs et supprimer les causes de réapparition

A l'aide des grilles d'audit et de l'histogramme d'évolution, il convient de réaliser à intervalle régulier une revue des écarts. L'objectif est d'identifier le caractère récurrent ou aléatoire des écarts ainsi que la bonne application des pratiques de nettoyage dans le temps. Un écart récurrent met en évidence une méthode inadaptée et donc la nécessité de trouver rapidement une alternative.

Outre la méthodologie à appliquer, le nouveau matériel peut également être à l'origine de la non application des changements de pratiques. Les essais des matériels, avant le déploiement à l'ensemble du service, ont été réalisés sur une durée assez courte et il convient de suivre leur résistance et leur vieillissement au cours du temps. A titre d'exemple, après 6 mois d'utilisation nous avons identifié une fragilité sur un matériel entraînant des difficultés lors des opérations de nettoyage ainsi que le mécontentement du personnel. Il nous a fallu rapidement réagir, et commander un modèle plus résistant. De même, les nouvelles pratiques de nettoyage nécessitent de réaliser un dosage manuel d'une quantité d'eau en fonction du type de matériel utilisé et du type de surface. Ce dosage doit être effectué en plusieurs étapes et le risque d'erreur humaine est conséquent. Après une mise en place délicate, cette méthodologie s'est rapidement révélée inadaptée. Par conséquent, des chariots de lavage avec un double système de pompes doseuses ont été approvisionnés afin de faciliter le nettoyage, de maintenir la méthodologie dans le temps et de diminuer le risque d'erreur.

2.4 Agir/Ré-agir : « act »

2.4.1 Analyser les causes de non performance

Dans l'industrie pharmaceutique, la validation des procédés et des méthodes est un élément essentiel des BPF assurant une mise sous contrôle des opérations de fabrication et de nettoyage. Les modifications du matériel et de la méthodologie des pratiques de nettoyage imposent la planification de nouvelles séries de validation. En plus des validations de mise en place ou suite à des changements, des revalidations régulières ont lieu, permettant de prouver la conformité des validations initiales. L'ensemble de ces validations démontre que les pratiques de nettoyage sont fiables et sous contrôle de l'assurance qualité. Les validations mettent en évidence, après nettoyage, l'absence physico-chimique de principe actif de la campagne précédente ainsi qu'une absence microbienne.

Par conséquent, grâce aux validations il est possible d'évaluer les causes de non performance des pratiques de nettoyage. Les causes de non performance sont évaluées par le biais de la non conformité des pratiques de nettoyage, dès le premier essai de validation, après des essais successifs ou lors de revalidation. Dans ce cas il est indispensable d'identifier les causes de ce résultat non conforme et de les solutionner au plus vite. Les validations ayant lieu tout au long de la vie des équipements de production, il est possible de suivre l'évolution de la performance à long terme.

2.4.2 Surveiller d'éventuelles dérives

Les modes opératoires et les suivis de nettoyage sont utilisés quotidiennement par les équipes de production. Cependant, il arrive que les équipes soient obligées d'agir différemment des méthodes standards décrites dans ces documents. Par exemple, la panne d'un appareil de nettoyage, une rupture de stock de consommables, ou d'autres situations imprévues ne permettent pas de travailler dans les conditions habituelles. Pour pallier à ce genre de difficultés, des modes dégradés existent. Les modes dégradés sont des méthodes alternatives tracées dans des documents spécifiques, et sont utilisés uniquement lorsque la méthodologie validée ne peut être appliquée. Ces méthodes

alternatives de nettoyage peuvent ne pas faire l'objet d'une validation de nettoyage et sont, par conséquent, associées à des contrôles supplémentaires.

Bien que l'utilisation de mode dégradé soit sous contrôle de l'assurance qualité, nous considérons que leur utilisation constitue une dérive des pratiques. L'utilisation fréquente et répétée de mode dégradé mettrait en évidence des dérives par rapport aux pratiques standard. Par conséquent, la réalisation de revues régulières sur le nombre de modes dégradés utilisés permet d'identifier l'apparition de dérives, ainsi que leurs caractères aléatoires ou répétés. Ce suivi régulier permet de réagir rapidement afin d'améliorer continuellement la situation et d'éliminer les dérives.

2.4.3 Pérenniser les changements

Le projet d'augmentation de la robustesse des nettoyages manuels consistait à détailler les pratiques actuelles et mettre en place de nouvelles pratiques de nettoyage afin d'améliorer la qualité, l'efficacité et la traçabilité des nettoyages manuels. Par conséquent, la dernière étape du projet est d'ancrer ces changements au quotidien de la vie de l'entreprise et de les pérenniser. Pour y arriver, chaque service s'engage à revoir les documents dès l'apparition de changements. Ces changements sont analysés via un processus de « change control » qui évalue leur nature. Un changement mineur nécessitera simplement une révision des documents impactés en détaillant le point de modification. Un changement majeur, comme l'utilisation d'un nouveau détergent ou une modification de méthodologie, nécessitera une révision documentaire ainsi qu'une validation des changements si ces derniers impactent des équipements en contact avec le médicament.

Enfin, la procédure de gestion électronique des documents impose une révision de chaque document à minima tous les 3 ans. Cette révision permet de faire vivre continuellement les documents et de maintenir le processus d'amélioration continue.

2.4.4 Cibler les nouvelles actions

L'ultime étape de la phase « act » consiste à cibler les nouvelles actions à mettre en place puis à enclencher un nouveau tour de roue d'amélioration continue tout en capitalisant sur le travail effectué.

Le déploiement des actions réalisées à d'autres services ou à d'autres usines du groupe permet de tirer profit du travail effectué, de gagner du temps dans l'approche à adopter et de faciliter la mise en place de nouvelles pratiques.

Enfin, il est important de garder en tête que les améliorations apportées doivent être continues. Par conséquent, l'utilisation d'outils tels que la grille d'audit, l'histogramme de l'évolution des écarts ou l'emploi des modes dégradés doivent être régulièrement suivis afin d'identifier l'apparition de nouvelles problématiques et de les résoudre immédiatement.

CONCLUSION

Au sein du secteur pharmaceutique très compétitif, la mise en place de démarche d'amélioration continue est un avantage pour se démarquer de ses concurrents et permet de gérer plus efficacement les actions à déployer. Les utilisations de méthode, comme la roue de Deming, et d'outils qualité (Ishikawa, QQQQCCP, 5S,...) sont de réels atouts permettant d'allier vitesse, qualité et efficacité du travail.

Le projet d'augmentation de la robustesse des nettoyages manuels sur les sites de production agenais est un projet de vaste envergure aux objectifs multiples. Il a fallu décrire de façon plus détaillée des pratiques de nettoyage existantes et mettre en place de nouvelles pratiques au sein d'un service de plus de 200 personnes. Le changement est souvent vécu comme un élément déstabilisant par le personnel, cependant il est nécessaire à l'entreprise et lui permet de s'adapter aux évolutions de son environnement. La conduite du changement a été menée en accompagnant les collaborateurs de façon à anticiper et éliminer les réticences tout en rappelant les enjeux de ces changements.

Deux aspects sont à considérer dans ce projet. Le premier, orienté sur le fond, soulève l'importance du nettoyage qui est une opération pharmaceutique à part entière dans la production du médicament. Le risque de contamination croisée est omniprésent, ainsi les opérations de nettoyages doivent être validées et les pratiques sont maintenues sous un contrôle strict. Le deuxième aspect est la gestion à adopter face à un projet transversal impliquant différents services. En suivant une démarche d'amélioration continue nous avons été en mesure de répondre aux objectifs fixés dans les délais impartis.

La qualité, l'efficacité et la traçabilité des pratiques de nettoyage ont été optimisées, le personnel a été formé et des outils permettant le suivi de l'implémentation et la surveillance des dérives ont été déployés. Le projet a donc été mené à son terme avec succès, permettant de démontrer la capacité de réaction et l'envie de déployer des démarches d'amélioration continue pour tendre vers l'excellence opérationnelle et pharmaceutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Norme internationale. Systèmes de management de la qualité – principes essentiels et vocabulaire. Troisième édition : ISO 9000, Suisse, 2005, pages 1 à 30.
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel n°2014/1bis, Paris, 2014, Partie III , documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, système qualité pharmaceutique (ICH Q10), pages 258 à 277.
3. Jules, Pauline. La méthodologie Lean Six Sigma au service de la qualité dans une unité de production de formes sèches et effervescentes, 2013, thèse de doctorat : pharmacie. Université de Nantes, 144 pages.
4. Institut Lean France. Regard sur 40 années de Lean, [en ligne], consulté le 13 novembre 2014, http://www.institut-lean-france.fr/ged.php?login=vvv&catagenda=*263B178389DE97&pk_orga=9&pkcateg=81
5. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5111-1, [en ligne], consulté le 21 juin 2014, <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689866&dateTexte=&categorieLien=cid>
6. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel n°2014/1bis, Paris, 2014, pages 1 à 284.
7. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5124-3, [en ligne], consulté le 21 juin 2014, <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI00000668b9978&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110901&fastPos=1&fastReqId=575217287&oldAction=rechCodeArticle>
8. Qualité et méthode. La qualité et l'ISO 9001, [en ligne], consulté le 12 novembre 2014 <http://www.qualite-methode.com/>

9. Axess qualité. Management de la qualité et système de management de la qualité, [en ligne], consulté le 22 juin 2014, <http://www.axess-qualite.fr/management-qualite.html>.
10. Hay Sayonne. Remonter le système qualité de B.R.I. en vue de la certification ISO 9001:2008, [en ligne], consulté le 13 novembre 2014, http://www.utc.fr/~mastermq/public/publications/qualite_et_management/MQ_M2/2010-2011/stages/hay/#12
11. Berruet Pascal, Dejan Pierre-Henri, Bosch Magali. Technique de l'ingénieur : Qualité et sécurité des systèmes industriels, Volume 42153210, Paris : Editions T.I., 2014, Système de management de la qualité : mise en oeuvre, pages 23 à 30.
12. Shimizu, Koichi. Un nouveau Toyotisme ? Les actes du GERPISA. Toyota : résultat provisoire des études sur les vingt thèmes. Novembre 1993, Numéro 8, Chapitre 2, Toyota : résultat provisoire des études sur les vingt thèmes, pages 76 à 82.
13. Le point. Automobile : Toyota toujours n° 1 mondial, publié le 23 janvier 2014, [en ligne], consulté le 29 juin 2014, http://www.lepoint.fr/auto-addict/business/toyota-toujours-n-1-mondial-23-01-2014-1783496_649.php
14. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel n°2014/1bis, Paris, 2014, Chapitre 1, système qualité pharmaceutique, pages 16 à 22.
15. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human. Quality risk management Q9. Fourth version, 2005, pages 1 à 19.
16. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel n°2014/1bis, Paris, 2014, Partie III, documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication, gestion du risque qualité (ICH Q9), pages 237 à 247.

17. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human. Pharmaceutical quality system Q10. Fourth version, 2008, pages 1 à 17.
18. British standards. Systèmes de management de la santé et de la sécurité au travail – exigences. Troisième tirage, BS OHSAS 18001, Royaume Uni, 2007, pages 1 à 13.
19. Chardonnet, André ; Thibaudon Dominique. Le guide du PDCA de Deming : progrès continu et management. Première édition, Paris : Edition d'organisation, 2002, Chapitre 1, La philosophie de Deming, page 1 à 23.
20. Bronet, Vincent. Amélioration de la performance industrielle à partir d'un processus référent, 2006, thèse de doctorat : génie industriel. Université de Savoie, pages 23 à 30.
21. Chen, Jack. Management de la production. 2ème édition, Cormelles-le-Royal : Edition EMS, 2006, 471 pages.
22. Nakhla, Michel. L'essentiel du management industriel : Maîtriser les systèmes : production, logistique, qualité, supply chain. 2ème édition, Paris : Edition Dunod, 2006, 401 pages.
23. Ingexpert. Démarches, méthodes et outils, [en ligne], consulté le 12 novembre 2014, http://www.ingexpert.com/maintexpert/php_theorie_maintenance__methode_outil_demarche.php
24. Chardonnet, André ; Thibaudon Dominique. Le guide du PDCA de Deming : progrès continu et management. Première édition, Paris : Edition d'organisation, 2002, Chapitre 3, Des applications multiples du cycle PDCA, page 53 à 72

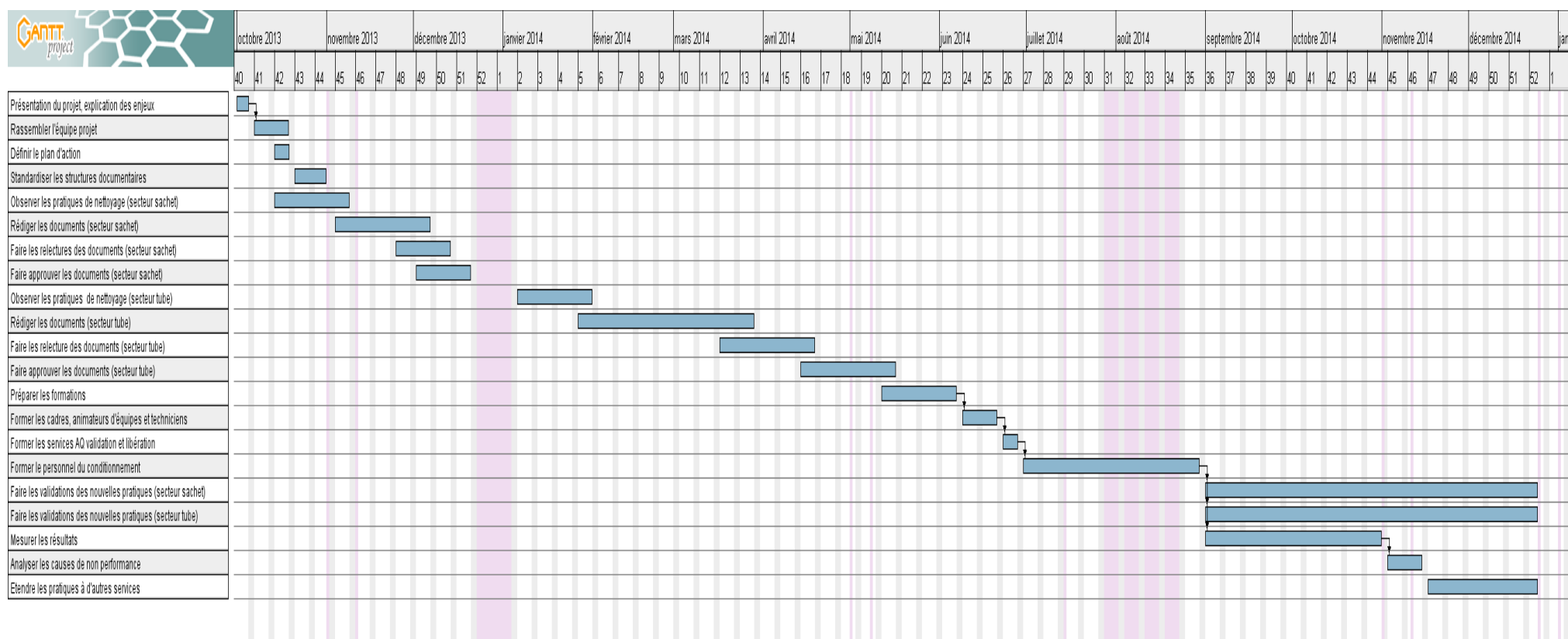
25. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin officiel n°2014/1bis, Paris, 2014, Chapitre 4, documentation, pages 31 à 38.
26. Boyer, Pauline. Pilotage des activités pharmaceutiques d'une centrale d'approvisionnement de matériel stérile par la construction d'un tableau de bord, 2009, thèse de doctorat : pharmacie. Université de Henry Poincaré – Nancy 1, 94 pages.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Diagramme de GANTT du projet d'amélioration de la robustesse des nettoyages manuels au sein du service conditionnement	78
Annexe 2. Extrait d'un mode opératoire de nettoyage	79
Annexe 3. Extrait d'une annexe : suivi de nettoyage	84
Annexe 4. Extrait d'un document de formation aux nouvelles pratiques de nettoyage de la zone de compression	87
Annexe 5. Présentation de la grille d'audit des pratiques de nettoyage	89
Annexe 6. Modèle d'histogramme de l'évolution des écarts majeurs et mineurs dans le temps	90

Annexe 1

Diagramme de GANTT du projet d'amélioration de la robustesse des nettoyages manuels au sein du service conditionnement.



Annexe 2

Extrait d'un mode opératoire de nettoyage (1/5).

Nettoyage chaine X blister Gascogne

1. OBJET

Ce mode opératoire a pour but de décrire les opérations à réaliser pour les différents types de nettoyage de l'atelier de conditionnement blister de l'usine Gascogne

2. DOMAINE D'APPLICATION

Ce mode opératoire s'applique aux équipements et aux locaux de conditionnement blister du site Gascogne 1, ainsi qu'à la déblistéreuse.

3. RESPONSABILITE / SERVICE CONCERNE

Le respect et l'application de ce mode opératoire sont placés sous la responsabilité des Animateurs d'Equipe et du Responsable de l'unité de conditionnement.

Ce mode opératoire est applicable par les :

- Opérateur/trice de production
- Conducteur/trice de procédés de conditionnement
- Conducteur/trice de ligne de conditionnement
- Pilote de ligne de conditionnement
- Coordonnateur/trice de conditionnement

4. DEFINITIONS

[...]

5. ABREVIATIONS

[...]

6. MISE EN OEUVRE

6.1. TYPES, FREQUENCES ET TRACABILITE

FREQUENCES TYPES	A chaque changement de numéro de lot PF et MF simultanément	Taille campagne maxi	Arrêt maintenance planifié	Départ congés
Nettoyage partiel	X			
Nettoyage complet		X	X	X + opérations supplémentaires
<u>TRACABILITE</u>	- o AN-XXXX « Vide de ligne blister Gascogne » - o AN-XXXX « Etiquette cahier de route suivi de nettoyage »	- o Dans suivi du nettoyage de la chaine 5 AN-XXXX archivé dans le dossier de lot suivant - o Par étiquette verte de nettoyage AN-XXXX archivée dans le cahier de route		

Annexe 2

Extrait d'un mode opératoire de nettoyage (2/5).

6.2. LOCALISATION, MATERIELS UTILISES ET PRODUITS DE NETTOYAGE

[...]

6.3. EXIGENCES PARTICULIERES

[...]

6.4. CHRONOLOGIE DU NETTOYAGE:

[...]

6.5. NETTOYAGE PARTIEL

• DEPOUSSIERAGE ET ASPIRATION DES EQUIPEMENTS EN PLACE, DANS LEUR CONFIGURATION DE FONCTIONNEMENT :

- | | |
|--|--|
| ➤ Système alimentation comprimés : <ul style="list-style-type: none">- la trémie- la base vibrante- le bac de récupération comprimé- la descente de comprimés- le bol | ➤ Encartonneuse : <ul style="list-style-type: none">- De la chaîne à boîte- de l'ensemble du système |
| ➤ Thermoformeuse : <ul style="list-style-type: none">- les plaques de formage | ➤ Plieuse et rotanotice <ul style="list-style-type: none">- l'ensemble du système |
| ➤ Blistereuse : <ul style="list-style-type: none">- le poste de découpe de blister- le système d'accumulation / empilage de blister (magasin)- les rouleaux de thermoscellage | ➤ Trieuse pondérale <ul style="list-style-type: none">- l'ensemble du système |
| | ➤ Système Datamatrix <ul style="list-style-type: none">- l'ensemble du système |
| | ➤ Encaisseuse <ul style="list-style-type: none">- l'ensemble du système |

6.6. NETTOYAGE COMPLET

6.6.1. Démontage des équipements

Chaque pièce est démontée, aspirée et/ou dépoussiérée et placée sur le chariot de transport.

Vérifier la présence des plaques inox sous le chariot de transport avant leur acheminement vers la laverie. Le chariot est filmé et étiqueté « matériel à laver »

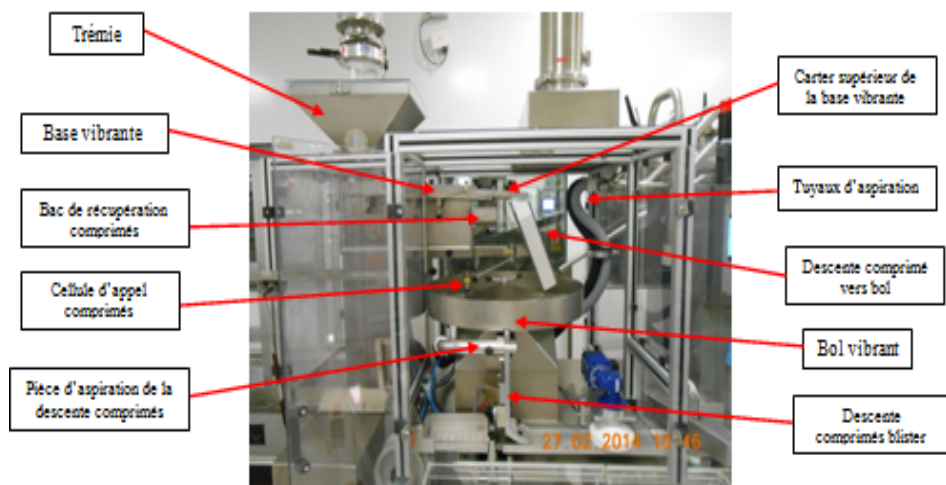
➤ Thermoformeuse

Démonter le guide pvc et sa plaque supérieure

Annexe 2

Extrait d'un mode opératoire de nettoyage (3/5).

➤ Système alimentation comprimés

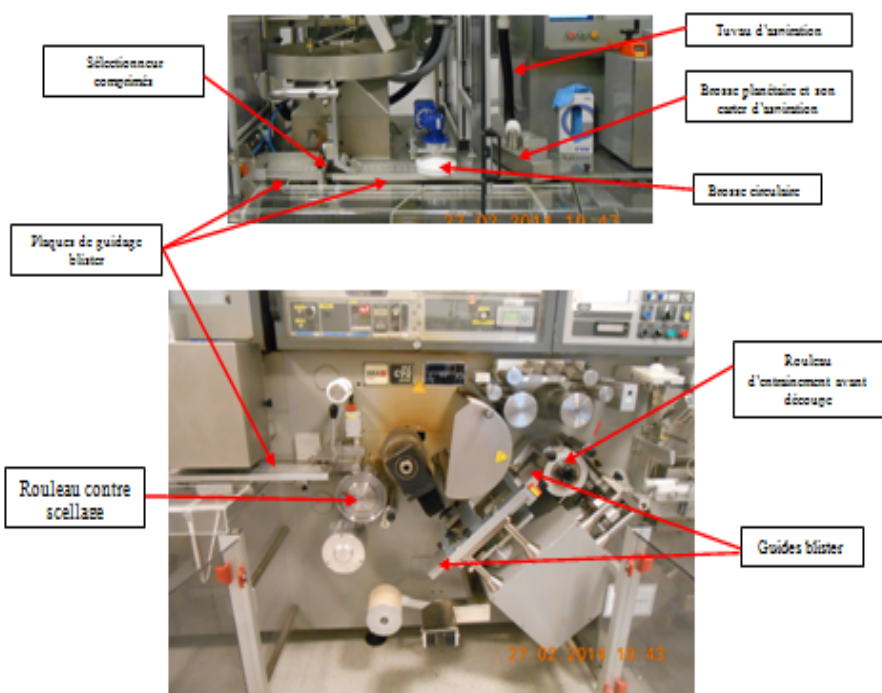


Pièces démontées :

- les tuyaux d'aspiration
- le carter supérieur de la base vibrante
- le bac de récupération comprimés
- les peignes
- la bavette de la trémie
- la trémie comprimés

- la descente comprimés vers bol et sa façade
- la cellule d'appel comprimés
- le carter du bol
- le bol vibrant et son récupérateur de poussière
- la pièce d'aspiration de la descente comprimés
- la descente comprimés blister

➤ Blistreuse



Annexe 2

Extrait d'un mode opératoire de nettoyage (4/5).

- Pièces démontées :
- le tuyau d'aspiration
 - le sélectionneur comprimés
 - les plaques de guidage blister
 - la brosse circulaire
 - la brosse planétaire et son carter d'aspiration
 - le détecteur produit saillant
 - le rouleau de contre scellage
 - le rouleau d'entraînement avant découpe
 - les guides blister

➤ Pliuse

Enlever les poches de pliage

6.6.2. Aspiration et dépoussiérage des équipements non démontés

➤ Thermoformeuse

Souffler la plaque de formage à l'aide de la soufflette d'air comprimé

➤ Système alimentation comprimés

- Dépoussiérer les carters à l'aide de la soufflette d'air comprimé et de la lingette microfibres adaptée

➤ Blistereuse

Dépoussiérer l'ensemble du bâti à l'aide de la soufflette d'air comprimé et de la lingette microfibres adaptée

➤ Pliuse

Dépoussiérer la pliuse à l'aide de la soufflette d'air comprimé de la lingette microfibres adaptée

Dépoussiérer les carters (haut/bas/intérieur/extérieur) de chaque élément constituant la chaîne à l'aide de la lingette microfibre dédiée au dépoussiérage des équipements.

Après l'aspiration et le dépoussiérage des équipements, aspirer les éléments présents sur le sol et dépoussiérer le sol à l'aide de la lingette dédiée au dépoussiérage à sec

6.6.3. Nettoyage des équipements à la laverie (nettoyage manuel)

- Nettoyer les pièces suivantes une à une au jet d'eau chaude comme décrit ci après et les déposer sur la servante dédiée au rinçage

Pièces	Matériel utilisé	Produits utilisés	Mode d'emploi
Carter supérieur de la base vibrante	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude puis eau purifiée	Nettoyer d'une extrémité à l'autre Rincer à l'EP
Bac de récupération comprimés	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude	Nettoyer sur toutes les faces
Les peignes	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude puis eau purifiée	Nettoyer de gauche à droite Rincer à l'EP
Bavette de la trémie	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude puis eau purifiée	Nettoyer sur chaque face Rincer à l'EP
La trémie	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude puis eau purifiée	Nettoyer extérieur/intérieur de haut en bas Rincer à l'EP
La descente comprimés bol et sa façade	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude puis eau purifiée	Nettoyer sur chaque face Rincer à l'EP
Bol vibrant	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude puis eau purifiée	Nettoyer intérieur/extérieur Rincer à l'EP
Récupérateur de poussière du bol	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude puis eau purifiée	Nettoyer sur chaque face Rincer à l'EP
Pièce d'aspiration de la descente comprimés	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude puis eau purifiée	Nettoyer intérieur/extérieur Rincer à l'EP
La descente comprimés	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude puis eau purifiée	Nettoyer sur chaque face Rincer à l'EP
Le sélectionneur de comprimés	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude puis eau purifiée	Nettoyer sur toute sa surface Rincer à l'EP
Les plaques de guidage blister	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude puis eau purifiée	Nettoyer sur chaque face Rincer à l'EP
La brosse circulaire	Jet d'eau laverie manuelle	Eau chaude puis eau purifiée	Nettoyer sur toute sa surface Rincer à l'EP

Annexe 2

Extrait d'un mode opératoire de nettoyage (5/5).

6.8. LOCAUX		
PARTIE	TYPES DE NETTOYAGE	MODE OPERATOIRE
Plaques plafond et luminaire en plafond	Départ congés	Dépoussiérer à l'aide de la nacelle (habilitation nacelle obligatoire), d'une lingette microfibre Ou à l'aide d'un manche télescopique et de la lingette microfibre dédiée. Le dépoussiérage se fera du fond de l'atelier vers l'entrée plaque par plaque.
Grilles soufflage plafonds (atelier et SAS)	Départ congés	Dépoussiérer à l'aide de la lingette microfibre dédiée au dépoussiérage Laver à l'aide d'une lingette microfibre et de l'eau chaude
Convoyeur descendant des AC	Départ congés	Dépoussiérer puis nettoyer à l'aide d'une lingette microfibre, de l'eau chaude et le produit surpuissant la bande du tapis, le bâti et ses carters
Ordinateur, pupitres, armoires électriques	Complet Départ congés	Laver à l'aide d'une lingette microfibre et de l'eau chaude
Chaises, chariot AC	Complet Départ congés	Laver dessus/dessous à l'aide d'une lingette microfibre et de l'eau chaude. Ne pas oublier les pieds
Caissons de reprise (Atelier et SAS)	Complet Départ congés	Démonter les grilles et les déposer en attente contre le mur. Enlever les filtres les évacuer dans une poche noire dans le container dédié. Laver l'intérieur des caissons et les devant/derrière des grilles avant de les refixer avec une lingette microfibre et de l'eau chaude. Tracer le changement du filtre dans le cahier de route à l'aide de l'étiquette dédiée.
Cloison, plinthes, vitres de l'atelier, recoins, et angles de l'atelier	Complet Départ congés	Laver du haut vers le bas à l'aide de la lingette dédiée. Utiliser autant de lingettes que nécessaire. Eliminer l'eau résiduelle du haut vers le bas à l'aide d'une raclette vitre.
Panneaux d'affichage, interrupteur, boîtier de secours (atelier et sas)	Complet Départ congés	Laver à l'aide d'une lingette microfibre et de l'eau chaude. Utiliser la nacelle si nécessaire.
Sols de l'atelier et du sas	Complet Départ congés	Aspirer avec l'aspirateur dédié à cet effet, dépoussiérer à l'aide de la lingette dédiée et laver à l'aide de la lingette dédiée. Utiliser autant de lingette que nécessaire.
	2 fois par plage horaires	Auto laveuse Traçabilité du nettoyage dans le cahier de route spécial de l'auto laveuse. Opération effectuée par une entreprise extérieure.

7. LIENS DOCUMENTAIRES

AN-XXXX	Cahier de route pour le site de Gascogne 1
AN-XXXX	Etiquette de nettoyage pour le cahier de route de Gascogne 1
AN-XXXX	Suivi du nettoyage chaîne 5 blisier Gascogne
AN-XXXX	Vide de ligne blister Gascogne

Annexe 3

Extrait d'une annexe : suivi de nettoyage (1/3).

SUIVI DU NETTOYAGE DE LA CHAÎNE X

- Cette annexe est à remplir au fur et à mesure de l'avancement de nettoyage et à joindre au dossier de lot suivant
- Cocher chaque action réalisée et viser l'ensemble. Noter N/E si non effectuée et justifier dans la case « Observation »
- Le vérificateur doit s'assurer de la propreté des équipements avant le remontage
- Le remontage des pièces ne doit s'effectuer que si la production repart dans les délais validés. Au delà de ce temps d'arrêt, filmer les pièces et les stocker dans le local dédié.

Matériels utilisés :

1-Jets laverie (eau chaude, eau purifiée)	6-Seau
2-Aspirateur mobile	7-Raclette à vitre
3-pinceau, goupillon	8-Chariots de transport
4-Lingette microfibre adaptée	9-Vaporisateur dédié eau purifiée
5-Soufflette air comprimé	

Produits utilisés :

A : Alcool	PS : produit surpuissant
EC : Eau chaude	EP : Eau Purifiée

Atelier Blister			
Date de début :	/...../.....	Heure de début :	h.....
Produit précédent :		Produit suivant :	

PRODUIT	MATERIEL	OPERATIONS A EFFECTUER	NETTOYAGE COMPLET	VISA OPERATEUR
PREPARATION AU NETTOYAGE				
		Afficher l'atelier en nettoyage		
		Retour des articles de conditionnement		
		Evacuation des déchets D.I.n.D à détruire		
		Evacuation des poubelles		
DEMONTAGE ET ASPIRATION DES EQUIPEMENTS				
TOUT LE MATERIEL QUI SORT DE L'ATELIER DOIT ETRE FILME ET IDENTIFIE AVEC UNE ETIQUETTE ROUGE « MATERIEL A LAVER »				
THERMOFORMEUSE				
	5	Souffler la plaque de formage		
		Démonter le guide pvc et sa plaque supérieure		
SYSTEME ALIMENTATION COMPRIMES				
	4+5	Ouvrir et dépoussiérer les carters		
	2+8	Démonter les tuyaux d'aspiration		
	2+8	Démonter le carter supérieur de la base vibrante, le bac de récupération comprimés, les peignes, la bavette de la trémie, et la trémie comprimé.		
	2+8	Démonter la descente comprimés vers bol et sa façade, la cellule d'appel comprimés, le carter du bol, le bol vibrant et son récupérateur de poussière, la pièce d'aspiration de la descente comprimés, et la descente comprimés blister		

Annexe 3

Extrait d'une annexe : suivi de nettoyage (2/3).

PRODUIT	MATERIEL	OPERATIONS A EFFECTUER	NETTOYAGE COMPLET	VISA OPERATEUR
BLISTEREUSE				
	4+5	Dépoussiérer l'ensemble du bâti		
	2+8	Démonter le tuyau d'aspiration, le sélectionneur comprimés, les plaques de guidage blister, la brosse circulaire, la brosse planétaire et son carter d'aspiration, et le détecteur produit saillant.		
	2+8	Démonter le rouleau de contre scellage, le rouleau d'entraînement avant découpe et les guides blister		
LAVAGE DES PIÈCES ET EQUIPEMENTS MOBILES A LA LAVERIE MANUELLE				
NETTOYAGE				
EC	1	Laver intérieur/extérieur des embouts de tuyaux d'aspiration en les tournants sur 360° deux fois		
EC	1	Laver le carter supérieur de la base vibrante d'une extrémité à l'autre sur chaque face		
EC	1	Laver les peignes de gauche à droite sur chaque face		
EC	1	Laver la bavette de la trémie sur chaque face		
EC	1	Laver la trémie l'extérieur, de haut en bas, puis l'intérieur sur toutes les faces		
EC	1	Laver la descente comprimés bol et sa façade sur chaque face		
EC	1	Laver la brosse planétaire de gauche à droite en la faisant tourner à 360°		
[...]	[...]	[...]		
		Durée de nettoyage : 60 minutes au minimum	...min	
RINÇAGE				
EP	1	Rincer intérieur/extérieur des embouts de tuyaux d'aspiration en les tournants sur 360° deux fois		
EP	1	Rincer le carter supérieur de la base vibrante d'une extrémité à l'autre sur chaque face		
EP	1	Rincer les peignes de gauche à droite sur chaque face		
EP	1	Rincer la bavette de la trémie sur chaque face		
EP	1	Rincer la trémie l'extérieur, de haut en bas, puis l'intérieur sur toutes les faces		
EP	1	Rincer la descente comprimés bol et sa façade sur chaque face		
EP	1	Rincer le bol vibrant sur intérieur/extérieur en insistant dans les rainures		
EP	1	Rincer la descente comprimés en sur chaque face et insister sur les rainures		
EP	1	Rincer la brosse planétaire de gauche à droite en la faisant tourner à 360°		
[...]	[...]	[...]		
		Durée de rinçage : 45 minutes au minimum	...min	
SECHAGE				
Avant le séchage des pièces, rincer le chariot au jet d'eau purifié et sécher à la soufflette				
	5	Sécher les barquettes de retraitement		
	5	Sécher le filtre de l'aspirateur mobile		
	5	Sécher les tuyaux d'aspiration		
	[...]	[...]		

Annexe 3

Extrait d'une annexe : suivi de nettoyage (3/3).

PRODUIT	MATERIEL	OPERATIONS A EFFECTUER	NETTOYAGE COMPLET	VISA OPERATEUR
A		Remonter la descente comprimés vers bol et sa façade, la cellule d'appel comprimés, le bol vibrant et son récupérateur de poussière, la pièce d'aspiration de la descente comprimés, et la descente comprimés blister		
BLISTEREUSE				
A		Remonter le tuyau d'aspiration, le sélectionneur comprimés, les plaques de guidage blister, la brosse circulaire, le détecteur produit saillant, la brosse planétaire et son carter d'aspiration.		
		Remonter le rouleau de contre scellage, le rouleau d'entraînement avant découpe, et les guides blister		
PLIEUSE				
		Replacer les poches de piage notice		
LOCAUX				
EC	4+6	Nettoyer placards, bureaux, poubelles, ordinateurs, pupitres, armoires électriques		
EC	4+6+7	Nettoyer les vitres, cloisons, plinthes, recoins, angles de l'atelier		
EC	4+6	Nettoyer les caissons de reprise climatisation de l'atelier, et des 2 SAS		
		Changer les filtres des caissons de reprise		
EC+PS	4+6	Nettoyer les sols (atelier + les 2 sas)		
EC	4+6	Nettoyer les panneaux d'affichage, les interrupteurs, les boîtiers de secours		

TACHES A EFFECTUER EN PLUS A CHAQUE DEPART CONGES			COCHER SI N/A ☐
PRODUIT	MATERIEL	OPERATIONS A EFFECTUER	VISA OPERATEUR
	4	Dépoussiérer Plaques plafonds et luminaires en plafond	
EC	4 + 6	Dépoussiérer et nettoyer les grilles de soufflage	
		Nettoyer les pieds de chaque élément de la chaîne fixés au sol au nettoyeur vapeur	
EC+PS	4+5	Dépoussiérer puis nettoyer le tapis, le bâti et les carter du convoyeur descendant des AC	
EC+PS	4+5+6	Dépoussiérer les gaines des câbles et les goulottes électriques puis les nettoyer	
EC+PS	1+5	Démonter, nettoyer à la laverie puis sécher le bac de récupération poudre du pharaon ainsi que les tuyaux souples d'aspiration	

Date de fin:/..../.....	Heure de fin:h.....
Visa vérificateur :	

Annexe 4

Extrait d'un document de formation aux nouvelles pratiques de nettoyage de la zone de compression (1/2).

NOUVELLE METHODOLOGIE DE NETTOYAGE

PRINCIPE : Suite aux remarques de l'audit for cause, nous nous devons d'avoir une traçabilité et une méthodologie commune et reproductible du nettoyage manuel des pièces qui sont en contact avec le produit.

POUR LE NETTOYAGE COMPLET

➤ METHODE DANS MODE OPERATOIRE : MOP-00888 COMPRESSION A LA LAVERIE AUTOMATIQUE :

Chaque pièce démontée est aspirée et/ou dépoussiérée et placée sur son chariot de lavage. Le chariot est filmé et étiqueté « matériel à laver » et accompagné du ticket de lavage pour la cabine automatique (Cf. AN-01156) avant d'être acheminé à la laverie de GAL, pour y être nettoyé en cabine de lavage.

Attention de respecter la bonne position des pièces sur les chariots de lavage décrite dans le MOP-00888 afin d'assurer l'efficacité du lavage.

Vérifier la présence des plaques inox sous les chariots de lavage avant leur transport vers la laverie.

Ticket de lavage pour la laverie

Réf. atelier	N° du dernier PSO	Code Morn

LAVAGE AUTOMATIQUE	LAVAGE MANUEL
☐ Tirage chariot compresseur	☒ Compression (chariot compression, chariot presse)
	☐ Vibreur

PRÉ-lavage à la LAVERIE MANUELLE des systèmes transport poudre ECOVAC et/ou AZO :

Sortir les pièces suivantes de leur chariot et les déposer sur le plan de travail de l'évier, les prélever et les remettre en place sur le chariot :

- Les cônes arrivés poudre (insister à l'intérieur au niveau du coude)
- Le tuyau inox coudé sortie canne d'alimentation (insister à l'intérieur)

Prélever l'intérieur des tuyaux sur leur chariot de lavage les tourner deux fois à 360°

Remettre les pièces sur le chariot et prélever de façon globale du haut vers le bas avec les autres pièces restées en place

➤ TRACABILITE DANS ANNEXE: AN-01213

Tout le matériel qui sort de l'atelier doit être filmé et identifié avec une étiquette rouge « matériel à laver » et avec un ticket de lavage pour le matériel en destination de la laverie automatique.

Attention de respecter la bonne position des pièces sur les chariots de lavage

PRELAVAGE DES PIECES A LA LAVERIE DE MANIERE MANUELLE				
Prélavage en laverie de façon manuelle des pièces du système poudre ECOVAC et/ou AZO de chaque presse				
EC	1	Sortir les pièces suivantes de leur chariot et les déposer sur le plan de travail de l'évier, les prélever et les remettre en place sur le chariot : -Les cônes arrivés et stockage poudre (insister à l'intérieur au niveau du coude) -Le tuyau inox coudé sortie canne d'alimentation (insister à l'intérieur)		
EC	1	Prélever l'intérieur des tuyaux sur leur chariot de lavage, les tourner 2 fois à 360°		
		Durée de pré-lavage : 20 min au minimum		...min

Annexe 4

Extrait d'un document de formation aux nouvelles pratiques de nettoyage de la zone de compression (2/2).

NOUVELLE METHODOLOGIE DE NETTOYAGE

PRINCIPE : Suite aux remarques de l'audit for cause de juillet 2013, nous nous devons d'avoir une traçabilité et une méthodologie commune et reproductible du nettoyage manuel des pièces qui sont en contact avec le produit.

POUR LE NETTOYAGE COMPLET

➤ METHODE DANS MODE OPERATOIRE : MOP-00888

SUR CHAÎNE :

- Tapis aérien chaîne 3 et 7

Pièces	Matériel utilisé	Produits utilisés	Mode d'emploi
Le dessus de la bande	Nettoyeur vapeur + pulvérisateur	Eau chaude + Eau purifiée	Nettoyer la bande du tapis avec le nettoyeur vapeur (utiliser l'embout large) sur 5 tours de tapis minimum (cf photo 2). A la fin de l'utilisation, vider et laver le bac de récupération d'eau à la laverie. Rincer la bande du tapis à l'aide d'un pulvérisateur rempli d'eau purifiée de la même manière que le nettoyage. Réaliser le rinçage sur un seul tour.
Le dessous de la bande	lingette microfibre	Eau chaude	Nettoyer la bande du tapis à l'eau chaude à l'aide d'une lingette microfibre bleue mouillée et de deux lingettes microfibre verte sèche sur 2 tours complet (cf photo 1)

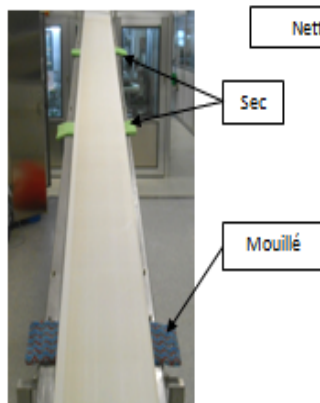


PHOTO 1

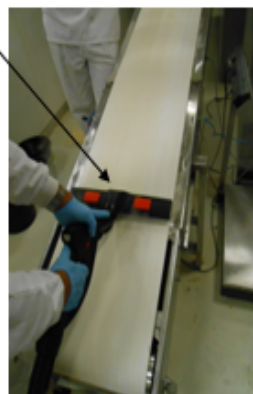


PHOTO 2

➤ TRACABILITE DANS ANNEXE: AN-01213 :

NETTOYAGE SUR CHAÎNE				
TAPIS AERIEN		CH3 ET CH7	COCHER SI N/A ☐	
EC	4	Nettoyer le dessus de la bande du tapis avec le nettoyeur vapeur (utiliser l'embout large) sur 5 tours de tapis minimum		
EC	4	Après utilisation, vider et laver le bac de récupération d'eau du nettoyeur vapeur à la laverie		
EC	4	Nettoyer le bac de récupération intérieur/extérieur		
EC	4	Nettoyer les rouleaux de maintien de gauche à droite sur un tour complet.		
		Durée de nettoyage : 4 heures au minimum		h...
EP	4+12	Rincer la bande du tapis à l'aide d'un pulvérisateur rempli d'eau purifiée de droite à gauche ou de gauche à droite par section de 3 mètres à l'aide du gant bleu mouillé.		

Annexe 5

Présentation de la grille d'audit des pratiques de nettoyage.

Evaluation des pratiques de nettoyage	
Date :/...../.....	Chaîne N°:.....

<u>Pratiques :</u>	Importance	Effectué	NON effectué	Observations
Présence d'un tapis pelable dans le SAS	Mineure			
Présence des tickets d'identification des chariots de lavage	Majeure			
Chariot de lavage sale étiqueté « matériel à laver »	Mineure			
Pré-lavage manuel des chariots compression	Majeure			
L'annexe « Suivi de nettoyage » est remplie au fur et à mesure des opérations	Mineure			
Utilisation du nouveau matériel de nettoyage L'utilisation vu en formation est elle respectée	Majeure			
Pas de retrempage des lingettes de nettoyage	Majeure			
Pas de présence d'eau sale sur la chaîne	Mineure			
Pas de lingettes à sécher dans les armoires	Mineure			
Pas de stockage des lingettes microfibres sales sur chaîne (hors des bacs identifiés)	Mineure			
Changement des lingettes dès saturation	Mineure			
Port des gants pour le remontage	Majeure			
Port du masque chirurgical pour le remontage	Majeure			
Utilisation d'eau purifiée pour rincer les surfaces en contact produit	Majeure			
Nettoyage des becs d'aspirateurs à l'eau chaude puis à l'eau purifiée	Majeure			
Pas d'aspiration au sol avec les aspirateurs dédiée contact produit	Majeure			
Ticket de lavage visé et agrafé à l'annexe de nettoyage	Majeure			
Chariot de lavage propre étiqueté « matériel propre »	Mineure			

Nombre d'écarts Mineur :.....

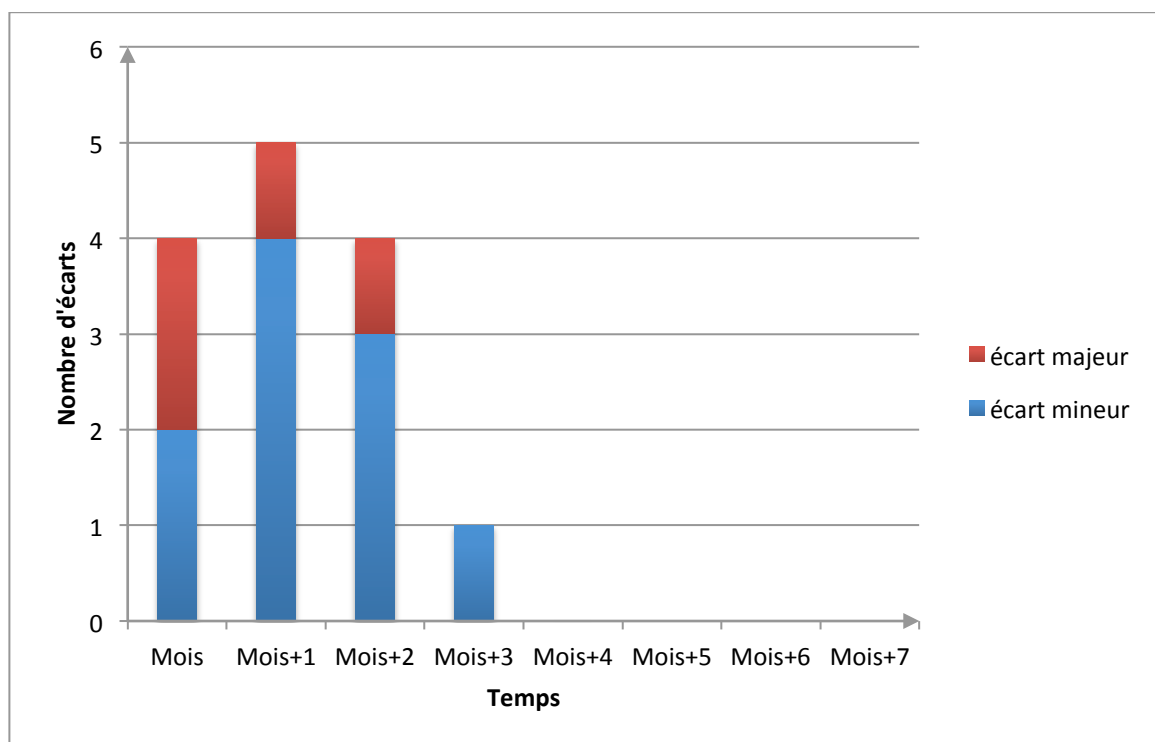
Nombre d'écart Majeur :.....

Nombre d'écart Total :.....

Annexe 6

Modèle d'histogramme de l'évolution des écarts majeurs et mineurs dans le temps.

Histogramme de l'évolution des écarts majeurs et mineurs dans le temps au sein de l'unité de conditionnement



CLEMENT BOURDOIS

MANAGEMENT DE LA QUALITÉ ET AMÉLIORATION CONTINUE : APPLICATION À L'AUGMENTATION DE LA ROBUSTESSE DES NETTOYAGES MANUELS

RÉSUMÉ

Ces dernières années, l'évolution économique du secteur pharmaceutique et de ses réglementations impose aux industries de santé de sécuriser le circuit du médicament tout en maîtrisant ses coûts de production. La mise en place de la démarche de management de la qualité permet de garantir la qualité des médicaments fabriqués, ainsi que le déploiement de démarche d'amélioration continue. Cette démarche s'inscrit dans la recherche constante de progrès en réduisant les dysfonctionnements et en favorisant rapidité d'action, productivité et réactivité. La première partie de ce document synthétise la réglementation, les normes et les principes entourant la mise en place d'un système de management de la qualité au sein d'un établissement pharmaceutique, ainsi que la démarche et les enjeux de l'amélioration continue. La seconde partie développe la méthode d'amélioration continue « PDCA » appliquée à un projet d'augmentation de la robustesse des nettoyages manuels au sein d'un service de conditionnement.

Mots-clés : MANAGEMENT DE LA QUALITE, AMELIORATION CONTINUE, PDCA, PRATIQUES DE NETTOYAGE

QUALITY MANAGEMENT AND CONTINUOUS IMPROVEMENT: APPLICATION TO INCREASE THE STRENGTH OF MANUAL CLEANING

ABSTRACT

The past few years, the economic development of the pharmaceutical industry and its regulations require to secure the medication circuit while controlling the production costs. The setting up of a quality management approach ensures the quality of drugs manufactured, as well as the implementation of continuous improvement method. This initiative forms part of a constant progress in reducing malfunctions, and encourages speed of action, productivity and reactivity. The first part of this document synthesizes the regulations, standards and principles in relation with the implementation of a quality management system in a pharmaceutical company, as well as the approach and challenges of continuous improvement. The second part develops the continuous improvement PDCA method applied to a project increasing the manual cleaning's strength performed in a packaging department.

Keywords : QUALITY MANAGEMENT, CONTINUOUS IMPROVEMENT, PDCA, CLEANING PRACTICES