



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

UNIVERSITE DE LORRAINE

2016

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 Décembre 2016, sur un sujet dédié à :

**VIDE DE CHAINE : CRITICITE, HARMONISATION ET AUTOMATISATION
APPLICATION A DES EQUIPEMENTS DE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Delphine HEUTSCHY

née le 19 mars 1991

Membres du Jury

Président de thèse

Philippe MAINCENT

Professeur des Universités,
Université de Lorraine

Directeur de thèse

Marie COPIN

Pharmacien

Juges

Amel MEHDDEB

Pharmacien

Lilas TARNUS

Pharmacien

Anne SAPIN-MINET

Maître de Conférences,
Université de Lorraine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

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

Responsable de la Commission d'agrément

des maîtres de stage

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

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

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

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

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE ☞	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT ☞	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET ☞	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

☞ En attente de nomination

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

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

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

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

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

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

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

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

SERMENT DES APOTHICAIRES

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

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

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

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

Professeur Philippe MAINCENT, mon Président de Thèse,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,

Pour vos enseignements,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Marie COPIN, ma Directrice de Thèse,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,

Pour tes conseils, ta disponibilité, ta confiance et ta bienveillance,

Pour les opportunités que tu m'as offertes,

Je t'adresse mes remerciements les plus sincères.

Amel MEHDDEB,

Pour avoir accepté de juger ce travail avec un grand intérêt. Je te remercie pour tous

tes conseils et les travaux que nous avons pu réaliser ensemble,

C'est un véritable plaisir de te connaître !

« *Le vide de chaine vaincra !* »

Lilas TARNUS,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury, et d'avoir juger ce travail avec un grand intérêt. Je te remercie pour tous tes conseils, ta patience et ta disponibilité.

Anne SAPIN-MINET,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Je vous remercie également pour les enseignements que vous m'avez apporté pendant mes années d'études, ainsi que pendant le stage de recherche effectué au sein de votre laboratoire. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Aux Laboratoires Septodont,

A Monsieur SCHILLER,

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour m'avoir accueillie dans votre entreprise et pour les opportunités que vous m'avez offertes.

A Monsieur Jean-Marc CORDE,

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour vos conseils et votre disponibilité au cours de mon année d'apprentissage au sein de votre service. Je vous remercie également pour les opportunités que vous m'avez offertes.

A l'équipe des « BZ » : Amel, Clémence, Manon, Hélène, Sarra, Audrey, Marine, Steven, Loïc, Julien, Pierre,

Restez comme vous êtes et surtout toujours « *au bon niveau* ».

A tout le personnel des Laboratoires Septodont, et plus particulièrement à Christophe, Mathieu ainsi qu'à l'ensemble du personnel du Service Conditionnement Secondaire des Injectables, pour leur accueil, leur gentillesse, leur écoute et leur conseil dans l'élaboration de ce projet et travail.

A mes proches,

A ma Mamie,

A ton soutien sans faille depuis toujours et tes conseils avisés. Il n'y a pas assez de mots pour dire à quel point je tiens à toi et tout l'amour que j'ai pour toi.
Je te dédie ma thèse.

A mes Parents,

Pour votre soutien, vos encouragements et votre patience dans tout ce j'ai pu entreprendre et encore maintenant. Merci de m'avoir permise d'avancer sereinement tout au long de mes études. Les quelques mots de remerciements ne suffisent pas à vous témoigner toute ma reconnaissance et l'amour que je vous porte. Je vous dois une grande partie de ma réussite. Je vous dédie ce travail.

A ma sœur, Carole,

Merci pour ton soutien et ta présence depuis toujours, je sais que je pourrais toujours compter sur toi,
A tes milliers de « *Que la force soit avec toi !* » qui ont occupé une grande partie de ces 6 dernières années. Et pour répondre à ta question « *Tu la passes quand ta thèse ?* », tu le sais maintenant !

A Franck,

Pour ton soutien, ton réconfort et ta patience,
Pour les moments passés ensemble, et ceux à venir,
Merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien.

A Mathilde et Léna, mes petites poulettes,

Pour nos folles soirées, nos discussions sans fin, et nos indénombrables surnoms, qui
égayent notre quotidien.

A Keivan,

Pour ta présence et ton amitié depuis quelques années, déjà !

A mes petits mecs : Valentin, Marius, Mickaël, Vivien,

Pour tous ces moments de rigolades.

**A la Team des filles : Mathilde, Cécile, Sarah, Caroline, Pauline, Mélanie, Lise, Axelle,
Claire,**

Et à Nicolas,

Pour votre soutien durant nos années d'études, nos belles soirées et tout simplement
pour votre amitié.

A Margaux,

Pour ton amitié infailible depuis cette fameuse P1.

A Amélie,

Pour ces longues (très longues) balades parisiennes, ton soutien et ta présence tout au
long de cette année.

A Chloé, Madeline, Emilie, Mathieu,

**Aux TMPPistes : Manon, Anaïs, Marine, Manon, Lou, Mathieu, Maxime, Etienne,
Romain, Mathieu.**

A mes grands-parents.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	3
LISTES DES TABLEAUX.....	4
LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES ANNEXES	6
INTRODUCTION.....	7
PARTIE 1 VIDE DE CHAINE, CONTAMINATION CROISEE ET ENJEUX	9
1. Vide de chaine et conditionnement secondaire.....	9
1.1. Définition et réglementation.....	9
1.2. Le Service de Conditionnement Secondaire au sein des Laboratoires Septodont....	11
1.2.1. Le mirage.....	11
1.2.2. L'étiquetage.....	13
1.2.3. La mise en boîte.....	14
1.2.4. La mise en carton et palette	15
1.3. Le vide de chaine avant la mise en place du projet	16
2. Risque d'un vide de chaine défectueux : contamination croisée et impacts	17
2.1. Définition d'une contamination croisée.....	18
2.2. Impacts	19
2.2.1. Santé publique	20
2.2.2. Entreprise	21
2.2.2.1. Gestion interne au sein des Laboratoires Septodont	21
2.2.2.2. Gestion externe	22
2.2.3. Actualités.....	23
3. Difficultés liées au Vide de Chaine.....	25
3.1. Le risque lié aux équipements (9)	25
3.2. Le risque lié à l'humain.....	25
4. Conclusion.....	26
PARTIE 2 GESTION DES RISQUES QUALITE DANS LE DOMAINE DE LA SANTE.....	28
1. Gestion du risque qualité.....	28
1.1. Processus général de la gestion du risque qualité.....	28
1.2. Méthodologie du risque qualité.....	29
1.2.1. Mise en place d'un processus de la gestion du risque	29
1.2.2. Appréciation du risque.....	30
1.2.3. Maîtrise du risque	31

1.2.4.	Les résultats	32
1.2.5.	La communication relative au risque	32
1.2.6.	Revue du risque.....	33
2.	Méthodologie de gestion du risque	33
2.1.	Présentation générale	33
2.2.	Outil choisi : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)	33
 PARTIE 3 MISE EN PLACE DE L'AUTOMATISATION DE LA VERIFICATION DU VIDE		
DE CHAINE D'UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE.....		36
1.	Traçabilité du plan d'action	37
2.	Réalisation de l'AMDEC	37
3.	Mise en place des moyens de maitrise de risque.....	45
3.1.	Moyen de maitrise d'un risque critique	45
3.2.	Moyen de maitrise d'un risque majeur.....	46
3.3.	Moyen de maitrise d'un risque mineur	46
3.4.	Amélioration du cadre de vie de l'atelier.....	47
4.	Changement du vide de chaine suite à la mise en place du projet.....	47
4.1.	Réalisation du vide de chaine et nettoyage.....	48
4.2.	Vérification et validation du vide de chaine	48
4.3.	Clôture du vide de chaine	51
5.	Documents et procédures de travail.....	53
5.1.	Mise à jour des documents existants	53
5.2.	Création documentaire : le management visuel	55
6.	Formation du personnel	56
6.1.	Formation à l'utilisation Axapta	56
6.2.	Formation au vide de chaine	57
6.3.	Accompagnement et suivi d'efficacité.....	58
6.4.	Constats suite à la mise en routine	59
7.	Retour des encadrants de production et de leurs opérateurs	60
8.	Perspectives	60
8.1.	Améliorations restantes au sein des Laboratoires Septodont.....	60
8.2.	Vides de chaine pilotés via un logiciel.....	61
 CONCLUSION.....		62
 BIBLIOGRAPHIE		64

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation d'une cartouche d'anesthésique injectable remplie (1,8 mL), sans défaut	12
Figure 2 : Equipement de l'atelier de mirage.....	12
Figure 3 : Représentation d'une étiquette cartouche avec marquage	13
Figure 4 : Equipement de l'atelier de l'étiquetage.....	13
Figure 5 : Equipement de l'atelier de mise en boîte.....	14
Figure 6 : Représentation (a) notice / (b) étui	15
Figure 7 : Diagramme schématique du modèle de gestion de risque qualité – BPF (10).....	29
Figure 8 : Diagramme 5M sur le risque de contamination croisée au conditionnement secondaire	37
Figure 9 : Illustration de l'élément nommé « Grilles » sur la machine de mise en boîte	44
Figure 10 : Scan utilisé pour le projet Automatisation du Vide de Chaîne	46
Figure 11 : Exemple d'une feuille Ordre de Fabrication Vide de Chaîne.....	49
Figure 12 : Exemple de code-barres (a) sur la machine / (b) dans les contenants.....	50
Figure 13 : Exemple de code-barres identifiant l'unité de production.....	50
Figure 14 : Exemple d'une feuille Etat-Bilan OF Vide de Chaîne – Vide de Chaîne Mise en boîte	52
Figure 15 : « Check-list » pour le vide de chaîne à l'étape de mise en boîte	54

LISTES DES TABLEAUX

Tableau I : Éléments à éliminer ou conserver sur une ligne de conditionnement d'un atelier de mise en boîte.....	16
Tableau II : Actions à réaliser pour le projet d'automatisation du vide de chaîne.....	36
Tableau III : Echelle de cotation de l'occurrence (O).....	39
Tableau IV : Echelle de cotation de la détectabilité (D).....	39
Tableau V : Echelle de cotation de la gravité (G).....	40
Tableau VI : En-têtes des colonnes de l'AMDEC.....	40
Tableau VII : Maîtrise du risque en fonction du résultat d'IPR.....	41
Tableau VIII : Extrait AMDEC – Vide de chaîne de l'étape de mise en boîte – Points critiques	43

LISTE DES ABREVIATIONS

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

Ax : Axapta

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Actions Correctives Actions Préventives

CSP : Code de la Santé Publique

ERP : Enterprise Resource Planning

FDA : Food Drug Administration

GMP : Good Manufacturing Practices

ICH : International Conference on Harmonization

IHM : Interface Homme-Machine

IPR : Indice de Priorité des Risques

OF : Ordre de Fabrication

PVC : PolyChlorure de Vinyle

QO : Qualité Opérationnelle

VDC : Vide de Chaîne

VSD : Vendredi, Samedi, Dimanche

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : AMDEC – Vide de chaine à l'étape de mise en boite

Annexe 2 : « Check-list » pour le vide de chaine à l'étape d'étiquetage

Annexe 3 : « Check-list » pour le vide de chaine à l'étape de mirage

Annexe 4 : Affiche – Vide de Chaine des contenants

Annexe 5 : Affiche – Vide de Chaine Mirage

Annexe 6 : Affiche – Utilisation du Scan

INTRODUCTION

Les Laboratoires Septodont se consacrent au développement, à la fabrication et à la distribution des produits pharmaceutiques et techniques destinés à l'usage professionnel des chirurgiens-dentistes. Les opérations menant à la production de cartouches d'anesthésiques injectables (fabrication, contrôle, répartition, conditionnement) sont intégrées au site industriel de Saint-Maur-des-Fossés. Les produits fabriqués sur le site de production sont distribués soit directement aux praticiens, soit via des distributeurs, sur les 5 continents et dans plus de 150 pays.

Ainsi, chaque jour, les différents services de production s'impliquent à produire un médicament conforme aux réglementations citées dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Un médicament est donc produit selon un processus clairement défini dans l'AMM et incluant plusieurs étapes, de la fabrication à la mise en boîte.

Une des étapes pharmaceutiques la plus critique est le vide de chaîne. Cette étape, réalisée à chaque changement de lot, est fondamentale dans la production d'un médicament et doit permettre d'assurer la sécurité du patient. Une non-conformité lors du vide de chaîne peut entraîner des conséquences graves, d'une part pour le patient et d'autre part pour l'industriel. C'est pourquoi les entreprises pharmaceutiques cherchent en permanence à améliorer le processus de vide de chaîne pour tendre vers zéro anomalie de vide de chaîne.

C'est dans ce contexte que cette thèse s'applique à décrire les démarches d'amélioration du processus de vide de chaîne entreprises dans les ateliers de conditionnement secondaire de la ligne d'anesthésiques dentaires injectables au sein des Laboratoires Septodont.

Pour ce faire, ces améliorations ont été réalisées en adoptant ce qu'exigent les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ce texte réglementaire regroupe des directives nécessaires et fondamentales pour garantir la qualité et la sécurité d'un produit pharmaceutique. Ces exigences et pratiques sont revendiquées, en France, par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Ce document réglementaire intègre dans sa troisième partie l'ICH Q9 (International Conference on Harmonization) qui décrit la gestion du risque qualité garantissant un médicament conforme.

La première partie de cette thèse présente les notions théoriques, ainsi que les recommandations relatives au vide de chaîne : définition, impacts et enjeux, ainsi qu'une présentation des activités du Service de Conditionnement Secondaire au sein des Laboratoires Septodont.

La deuxième partie évoquera le processus de gestion de la qualité et de maîtrise du risque, en lien avec les réglementations françaises (BPF) et l'ICH Q9.

Enfin, la troisième partie sera une partie de mise en pratique du Vide de Chaîne, dédiée à l'automatisation et l'harmonisation de la vérification du vide de chaîne mise en place dans l'entreprise Septodont. Cette partie présentera les étapes qui ont permis l'obtention d'une installation d'une nouvelle méthode de réalisation du Vide de Chaîne ainsi que sa mise en routine.

PARTIE 1

VIDE DE CHAINE, CONTAMINATION CROISEE ET ENJEUX

1. Vide de chaine et conditionnement secondaire

1.1. Définition et réglementation

Selon les BPF, il est demandé que *« lors de l'établissement d'un programme de conditionnement, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contamination croisée, de mélange ou de substitution (...). Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification de "vide de ligne" (ou « vide de chaine ») doit être effectuée suivant une procédure appropriée. »* (1)

Le vide de chaine (VDC) est donc l'étape du procédé qui consiste à enlever tous les éléments correspondants au lot précédent. Cette étape s'effectue manuellement et est 100% humaine. Cette opération pharmaceutique est donc critique et c'est la seule et unique opération de nos procédés qui garantit l'absence de mélange et permet ainsi d'autoriser le démarrage du lot suivant.

Les éléments et déchets pouvant être retrouvés sur une ligne de conditionnement de forme injectable sont les suivants :

- Des cartouches nues ou étiquetées (entières ou parties : bout de verre, produit),
- Des articles de conditionnement : blister, notice, étuis,
- Des documents : dossier de lot, document d'enregistrement et étiquettes d'identification du lot,

- Des données informatiques présentes dans les pupitres de commande des équipements de la ligne de conditionnement : compteurs ou logiciels.

On distingue deux types de vide de chaîne :

- **Le vide de chaîne complet**, consistant à éliminer **tous** les éléments présents sur les équipements et dans l'atelier appartenant au lot qui vient de se finir.
- **Le vide de chaîne partiel**, consistant à éliminer tous les éléments présents sur les équipements et dans l'atelier appartenant au lot qui vient de se finir et non réemployés pour produire le lot suivant. En effet, certains éléments peuvent être utilisés pour fabriquer 2 lots différents.

Ce processus peut engendrer des conséquences graves si une défaillance survient. Celles-ci seront expliquées ultérieurement dans ce dossier (pp. 19-23). C'est pourquoi, le vide de chaîne nécessite une concentration, une rigueur et une vigilance de la part des opérateurs. Pour ce faire, au sein des Laboratoires Septodont, le VDC est découpé en plusieurs étapes selon l'atelier et l'équipement désigné. Ces étapes se déroulent selon l'ordre de fabrication du médicament et sont décrites dans une documentation interne (procédure de travail et dossier de lot) destinée aux opérateurs. Celle-ci se présente sous la forme d'une procédure de travail ou d'un mode opératoire qui décrit la manière dont le processus doit être réalisé. Ce document permet également d'obtenir une reproductibilité du processus par le personnel de production. Ces procédures de travail seront décrites ultérieurement (pp. 54-56).

Dans ces procédures de travail, selon les BPF, les instructions doivent détailler deux règles primordiales :

- *« les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail (vide de ligne) et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage »*
- *« les précautions particulières à observer, y compris un examen minutieux et préalable au démarrage des opérations de la zone de conditionnement et du matériel*

pour s'assurer du vide de ligne. » (2)

Les Laboratoires Septodont ont donc mis en place des étapes de vide de chaîne spécifiques qui seront présentées dans ce dossier (pp. 35-55). Ces étapes sont effectuées par les opérateurs de production et permettent d'obtenir un vide de chaîne conforme aux BPF et donc aux exigences de l'ANSM.

1.2. Le Service de Conditionnement Secondaire au sein des Laboratoires Septodont

Le conditionnement secondaire, en tant que tel, est défini comme « *tout élément destiné à protéger et identifier le médicament* » (3). Les articles de conditionnement secondaire ne sont donc pas en contact direct avec le médicament.

Pour des raisons organisationnelles au sein des Laboratoires Septodont, le Service Conditionnement Secondaire regroupe des ateliers de mirage, d'étiquetage et de mise en boîte. Par extension au langage employé dans l'entreprise, l'amélioration du vide de chaîne, détaillée dans ce dossier, a été réalisée dans ces trois ateliers.

Les opérations de production des anesthésiques injectables fonctionnent en plusieurs équipes, couvrant ainsi une production continue :

- la semaine, du lundi matin au samedi matin, les équipes tournent en 3x8, il y a 3 équipes fixes : matin 6h-14h, après-midi 14h-22h, nuit 22h-6h,
- les deux équipes « VSD » (vendredi, samedi, dimanche) travaillent du vendredi matin au lundi matin de 6h à 18h et de 18h à 6h.

1.2.1. Le mirage

Le mirage ou inspection visuelle des cartouches est l'étape du processus qui permet d'estimer la qualité d'une solution injectable. Ceci se fait en inspectant toutes les cartouches (Figure 1), une par une, pour détecter la présence éventuelle de défauts. Ces défauts sont rassemblés dans une bibliothèque de défauts, appelée la « défauthèque ». Les principaux

défauts recensés sont la présence de fissures ou d'ébréchures sur la cartouche, la présence de particules, ou encore des défauts de remplissage. Ces défauts sont classés en 3 catégories selon l'impact que le défaut aura sur le patient : défaut critique, majeur ou mineur. Cette étape est réalisée sur des mireuses semi-automatiques (Figure 2), c'est-à-dire que les cartouches sont inspectées visuellement par l'œil humain. Les cartouches circulent, en tournant sur elles-mêmes, sur une ligne automatisée, et une opératrice de mirage, ou « mireuse », examine les cartouches à travers une loupe pour détecter les défauts. Chaque défaut est comptabilisé par l'opératrice.

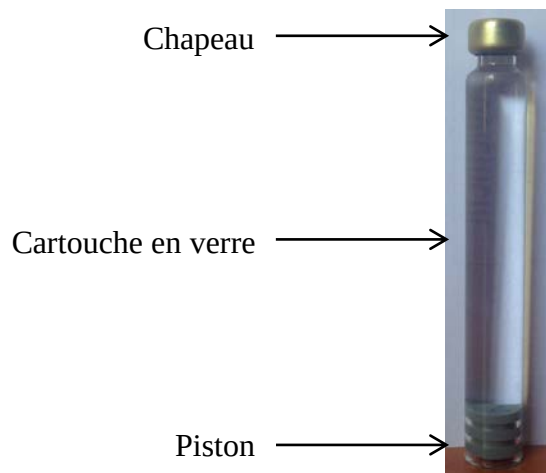


Figure 1 : Représentation d'une cartouche d'anesthésique injectable remplie (1,8 mL), sans défaut

Ce contrôle visuel est une activité fatigante, environ 2 340 cartouches sont inspectées en 15 minutes. C'est pourquoi, les opératrices peuvent mirer les cartouches entre 15 et 30 minutes au maximum. Cette activité est établie selon un roulement contrôlé qui, de ce fait, doit être obligatoirement respecté. Lorsque les opératrices ne mirent pas les cartouches, elles travaillent au poste de chargement et déchargement des cartouches sur les tapis de la machine.



Figure 2 : Equipement de l'atelier de mirage

1.2.2. L'étiquetage

L'étiquette (Figure 3), apposée directement sur le conditionnement primaire c'est-à-dire la cartouche nue, est un moyen d'identification du médicament pour l'utilisateur. Elle renseigne sur l'identité du produit, son dosage, et les mentions réglementaires telles que le numéro de lot et la date de péremption.

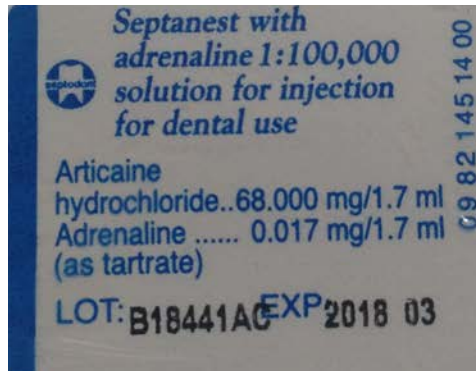


Figure 3 : Représentation d'une étiquette cartouche avec marquage

Cette étape se fait à l'aide d'une étiqueteuse (Figure 4). Cet équipement est muni d'un système de contrôle qui permet d'éjecter une cartouche encore nue, c'est à dire une cartouche sans étiquette, ou une cartouche sans marquage.



Figure 4 : Equipement de l'atelier de l'étiquetage

1.2.3. La mise en boîte

La mise en blister est la seconde étape du conditionnement secondaire. Au sein de l'entreprise Septodont, elle s'effectue grâce à une machine appelée « farcon » (Figure 5). Le blister est moulé et obtenu par chauffage du PVC (polychlorure de vinyle), directement sur la ligne grâce à une thermoformeuse. Chaque blister contient 10 cartouches. Un film pelable permet de souder le blister avant la découpe de celui-ci.

Un système de vision permet le contrôle des blisters : présence des cartouches dans le blister, cartouches correctement positionnées, différenciation des pistons des cartouches. Les blisters non-conformes sont éjectés dans un bac à rejet et sont contrôlés. Les blisters vont ensuite être positionnés sur un tapis pour être mis en boîte (ou étui), avec une notice.



Figure 5 : Equipement de l'atelier de mise en boîte

La notice (Figure 6a) sert de support d'informations nécessaires à l'utilisation du produit telles que la posologie, la voie d'administration, les indications, les contre-indications, les effets secondaires, et les différentes interactions. Elle est rédigée dans la langue du pays destinataire du lot du produit fini.

L'étui (Figure 6b) permet à l'utilisateur d'identifier le produit directement. Les mentions « variables » telles que le numéro de lot, la date de péremption, le code Datamatrix sont inscrites sur la ligne de conditionnement. Les mentions « fixes » sont au préalable

inscrites sur l'étui : le nom du produit, son dosage, et des informations d'utilisation dans la langue du pays destinataire du lot du produit fini.

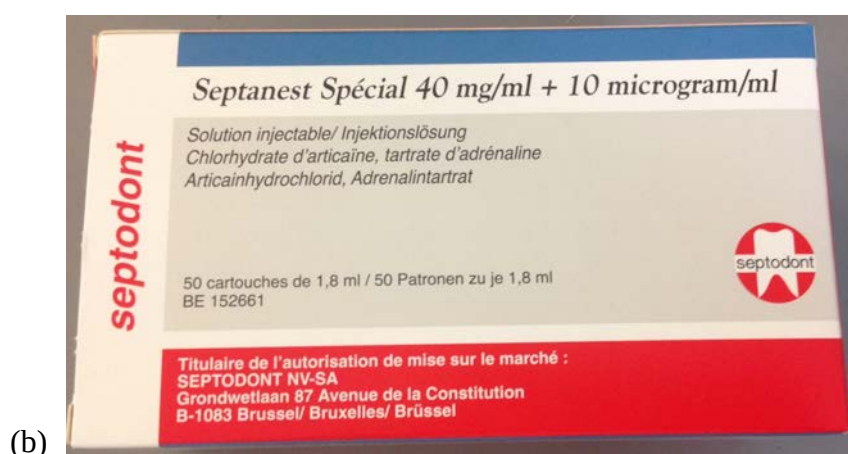
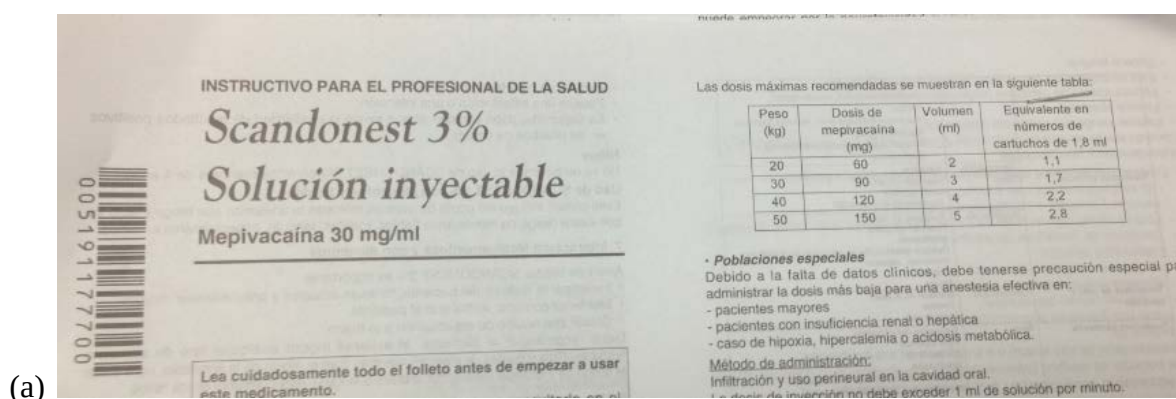


Figure 6 : Représentation (a) notice / (b) étui

1.2.4. La mise en carton et palette

Pour faciliter l'expédition, les étuis remplis et fermés sont mis en carton et palettisés. Le pays destinataire, le nom du produit et le numéro de lot sont identifiés sur ces cartons.

Une fois prêtes, les palettes sont sorties du service production et mises à disposition du magasin qui gère les expéditions.

1.3. Le vide de chaîne avant la mise en place du projet

Le vide de chaîne au sein des Laboratoires Septodont s'effectuait de la manière suivante :

1. La réalisation

Une fois le lot terminé, l'opérateur commence le vide de chaîne. Il démonte les pièces démontables de la machine et réalise le vide de chaîne. Il doit veiller à (Tableau I) :

- Enlever et jeter tout élément situé à l'intérieur de la machine,
- Remettre à zéro tout compteur ou matériel de marquage.

Pour cela, il est nécessaire de connaître parfaitement la machine et les endroits difficiles d'accès. La traçabilité de cette étape de réalisation se situe dans le dossier de lot. En effet, l'opérateur appose son visa ou sa signature dans le dossier de lot pour tracer la réalisation conforme du vide de chaîne. En cela, il engage sa responsabilité sur la réalisation conforme du vide de chaîne. Si un élément identifié est retrouvé ultérieurement durant la production d'un autre lot, l'opérateur ayant réalisé le vide de chaîne sera responsable de cette anomalie.

Tableau I : Eléments à éliminer ou conserver sur une ligne de conditionnement d'un atelier de mise en boîte

Eléments utilisés dans l'atelier de mise en boîte	Changement entre 2 lots ?
Cartouches	Éliminées de la ligne
Film PVC	Conservé sur la ligne : même film PVC pour mouler les blister
Etuis	Éliminés de la ligne
Notices	Éliminées de la ligne
Logiciel de marquage	Remis à zéro
Étiquettes d'identification	Éliminées de la ligne
Documents : dossier de lot	Éliminés de la ligne

2. Le nettoyage

Suite au vide de chaîne, l'opérateur réalise le nettoyage de la ligne à l'aide d'une chiffonnette imbibée d'alcool. Cela permet d'enlever les derniers bouts de verre de cartouches cassées et la poussière. Cette étape est également tracée dans le dossier de lot.

3. La vérification

Une fois la réalisation du vide de chaîne et le nettoyage effectués, une vérification du vide de chaîne doit être réalisée par un opérateur différent de celui qui a réalisé le vide de chaîne. De la même manière, tout élément situé à l'intérieur de la machine, d'une pièce ou d'un endroit difficile d'accès doit être enlevé et jeté.

L'opérateur en charge de la vérification engage également sa responsabilité en visant et signant la page du dossier de lot correspondant à la vérification du vide de chaîne.

La traçabilité de l'activité est primordiale et permet d'assurer la conformité des étapes de fabrication d'un lot et l'absence de contamination croisée.

Cette étape conditionne le démarrage du lot suivant, et fait partie intégrante des projets d'amélioration continue mis en œuvre au sein de l'entreprise Septodont, dont notamment le projet de vérification du vide de chaîne par la mise à disposition d'un scan aux opérateurs. Ce nouveau projet permettra ainsi d'améliorer le processus de vide de chaîne pour éviter les contaminations croisées.

2. Risque d'un vide de chaîne défectueux : contamination croisée et impacts

Le vide de chaîne est une activité strictement humaine, ce qui peut expliquer la présence d'anomalies. Ces anomalies se caractérisent par la substitution d'un ou plusieurs éléments appartenant à des lots différents. Ce risque est appelé « contamination croisée ». Une contamination croisée est donc un écart du procédé pharmaceutique et constitue une non-conformité.

2.1. Définition d'une contamination croisée

Une contamination croisée, selon les BPF, est « *une contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou par un autre produit* » (4). Le terme « produit » n'est pas clairement défini car une contamination croisée peut survenir au niveau de toutes les activités de production : atelier, sol, mobilier, machine, contenant et documents. Ce terme englobe également toute contamination, quelle que soit sa nature : microbiologique, particulaire ou matérielle.

Lors du conditionnement secondaire d'un médicament injectable, les contaminations croisées sont seulement matérielles. En effet, les cartouches étant remplies et fermées, elles ne sont pas au contact de l'air et des contaminants extérieurs potentiels.

Cette thèse décrit les différents moyens de maîtrise de ces contaminations croisées au sein des Laboratoires Septodont.

Au niveau du conditionnement secondaire, une contamination croisée est un mélange d'éléments de lots différents. Les principaux éléments concernés sont les suivants :

- **La documentation** : lors de la production d'un médicament, le dossier de lot est rempli au fur et à mesure et chaque lot contient des fiches d'identification (numéro de lot, nom du produit, étape du process). Ces documents permettent d'avoir une traçabilité, une identification et un suivi de la production du médicament. Un mélange de documents entre deux lots constitue une contamination croisée, on parle alors de « contamination documentaire ».
- **Les articles de conditionnement secondaire** sont toutes les formes de matériaux qui servent à protéger et identifier le médicament (étiquette, blister, étui, notice, carton). Ces articles de conditionnement secondaire diffèrent en fonction du client destinataire, du pays (langue), de la forme galénique du médicament. Par exemple, une notice écrite en français retrouvée dans un étui destiné à un pays germanique constitue une contamination croisée.
- **Le produit semi-fini** est, de manière générale, un médicament fabriqué non conditionné (solution en vrac, comprimé, gélule, seringue, cartouche). Au sein du site

Septodont, les cartouches nues (sans étiquette) apparaissent similaires et ne peuvent donc pas être différenciées à l'œil nu. Cela peut entraîner de lourdes conséquences si une contamination croisée survient entre ces différents produits et que le mauvais médicament est administré au patient. Il s'agit de la plus critique des contaminations croisées.

- **Le produit fini** est un médicament fabriqué, étiqueté et mis en boîte contenant une notice. Une confusion entre deux produits finis constitue une contamination croisée.

Ces mélanges entre deux ou plusieurs produits peuvent être dues, entre autre, à un vide de chaîne défectueux.

La plupart des équipements ne sont pas récents et sont imposants. De nombreux recoins et zones de rétentions existent et sont difficiles d'accès.

Les fautes lourdes de manipulation, liées à un manque de formation, d'information, et d'oubli, ont un effet qui peut être dramatique pour le patient et pour l'industriel.

2.2. [Impacts](#)

Les équipements sont munis de systèmes de contrôle automatique qui éjectent toute anomalie de production. Ces systèmes permettent d'intercepter les contaminations croisées avant la mise sur le marché et la vente des lots des médicaments aux patients. Cela permet d'investiguer en interne et prendre les responsabilités et décisions adéquates pour les lots contaminés.

Une fois le processus industriel terminé, le médicament entre dans son circuit de distribution : grossiste-répartiteur ou médecin spécialiste, hôpitaux, officines et enfin patients.

Une contamination croisée d'un produit différent des produits constituant un lot peut engendrer un risque pour le patient et un risque pour l'industriel.

2.2.1. Santé publique

Une industrie pharmaceutique doit garantir la qualité et l'efficacité du médicament qu'elle délivre sur le marché dans le but d'assurer principalement la sécurité du patient.

Une contamination croisée d'un médicament par un autre peut entraîner des effets indésirables pour le patient et dans le cas le plus grave un effet létal. Ces effets indésirables sont les suivants :

- **Altération de l'effet pharmacologique prévu** : risque de prise d'une surdose ou d'une dose insuffisante,
- **Risque de prise d'un médicament qui ne lui était pas destiné** : mauvais traitement pharmaceutique, allergie, mauvais dosage (par exemple, une dose adulte pour un enfant),
- **Risque de problème d'allergie et choc anaphylactique** (sensibilisation),
- **Risque de complications entraînant le pronostic vital et la mort.**

Ces effets indésirables sont plus ou moins graves selon l'âge du patient, la voie d'administration, le dosage, la durée du traitement, et la nature du médicament. Les médicaments injectables et les médicaments administrés pendant une longue période sont des médicaments à risque majeur lors de cas de contamination croisée. « *Toutefois, la contamination de tous les produits constitue un risque pour la sécurité des patients.* » (4)

Les BPF exigent donc de prendre en compte :

- **La voie d'administration** : majoration de la contamination croisée dans le cas des médicaments injectables,
- **Le dosage et la durée du traitement** : l'effet d'une contamination croisée est plus important dans les traitements à long terme, surtout si le dosage est erroné. Le produit peut être inefficace ou surdosé,

- **La nature du médicament** : le type du contaminant et du produit contaminé sont à prendre en considération. Les substances hautement sensibilisantes, les préparations biologiques hautement sensibilisantes, les préparations biologiques contenant des organismes vivants (vaccins), les cytotoxiques, sont les médicaments considérés comme les contaminants les plus dangereux.

2.2.2. Entreprise

Pour l'industriel, la détection de contamination croisée est tout d'abord gérée en interne au sein de l'atelier de production. S'il s'avère que le produit est déjà mis sur le marché, la gestion de cette contamination croisée sera externe aux locaux de production.

2.2.2.1. Gestion interne au sein des Laboratoires Septodont

Lorsqu'une contamination croisée est détectée, ou si un élément différent des éléments présents sur la ligne de production est retrouvé, l'opérateur suspend tout d'abord l'activité de conditionnement. Un premier état des lieux est ensuite réalisé pour visualiser l'endroit où l'élément a été retrouvé et le moment où cet élément a été retrouvé. Cet état des lieux est réalisé par l'encadrement de production, le Service Qualité Opérationnelle et l'opérateur qui a détecté cet élément.

Suite à l'investigation, au sein de l'entreprise Septodont, une sensibilisation de tous les opérateurs est réalisée pour leur rappeler les bonnes pratiques de réalisation d'un vide de chaîne dont notamment les points essentiels à ne pas oublier, ainsi que la criticité d'une contamination croisée.

Si une cartouche est à l'origine de la contamination croisée, celle-ci est gardée et analysée par le laboratoire d'analyse présent sur le site. Cette analyse permettra de savoir de quel lot et de quel médicament l'élément incriminé fait partie, et ainsi déterminer le risque patient potentiel.

Suite à une contamination croisée, une déviation est ouverte et entraîne une investigation plus détaillée par le Service Qualité Opérationnelle. Cela permet de déterminer la cause de la contamination croisée, ainsi que le risque sur le lot en cours ou les lots précédents. Des mesures curatives vont être prises pour sécuriser les lots impactés.

Les équipes peuvent être mobilisées pour faire un tri des cartouches et vérifier qu'il n'y ait pas d'autres contaminations croisées au sein des lots impactés. En cas de doute, les lots contaminés peuvent être détruits et ceci entraîne des pertes économiques pour le laboratoire. Dans les cas les plus graves, l'entreprise fait donc face à des pertes financières liées au coût de retraitement d'un lot, au coût de sa destruction et au coût de production d'un lot de remplacement.

Tant que la déviation n'est pas clôturée et les actions correctives réalisées, le lot ne peut être libéré. Les délais de livraisons aux clients peuvent être alors dépassés.

2.2.2.2. Gestion externe

Lors de contaminations croisées critiques, l'industriel doit immédiatement alerter l'ANSM. Cette alerte peut également être donnée par toute personne utilisant un médicament : un praticien ou un patient.

Le système qualité peut alors être remis en cause. En effet, un défaut de qualité et d'efficacité d'un produit peut signifier que la documentation relative à la production d'un médicament ne suit pas les spécifications de l'AMM, et les exigences réglementaires déposées.

L'industriel doit informer « *l'autorité compétente de tout défaut de fabrication qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicaments ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution. Dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination* ». Pour cela, il doit remplir « *une enquête liée au signalement du défaut qualité des médicaments au Pôle Contrôle du Marché (Défauts Qualité du médicament) de la Direction de la Surveillance de l'ANSM.* » (5). Puisque ceci constitue un écart aux BPF, l'ANSM se rend sur le site pour effectuer un audit « pour cause ».

Après décision et en accord avec l'ANSM, l'industrie pharmaceutique va effectuer un rappel du ou des lots impactés. Ce rappel est réalisé afin de minimiser le risque de contamination croisée au niveau du patient. Cette opération est également décrite dans les BPF qui stipulent que « *pour parer à toute éventualité, un système de rappel des médicaments doit être organisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être.* » (6)

Le retrait des médicaments sur le marché est publié sur le site internet de l'ANSM. Ce bulletin d'information explique les détails du retrait des lots et est accessible au public. Une fiche d'information de retrait de lot est également envoyée à tout professionnel de santé en charge de la distribution et la délivrance des médicaments (grossiste-répartiteur, pharmaciens d'officine et hôpitaux).

L'ANSM procède à une enquête sur les causes de la contamination croisée. Celle-ci peut entraîner la fermeture de la ligne ou une suspension d'activité et de vente pour l'industriel. En cas de manquements aux dispositions du Code de la Santé Publique (CSP), les autorités sanctionnent financièrement l'industriel pharmaceutique et peuvent également ordonner la fermeture définitive du site de production pharmaceutique. En fonction de sa gravité, le délit peut être puni de 5 ans d'emprisonnement et de 375 000 euros d'amende pour la personne responsable de la contamination croisée, selon l'article L5439-1 du CSP. Des peines complémentaires sont applicables telle que l'interdiction d'exercice de la profession (L5439-3 du CSP). Ces mesures prises affectent la confiance des autorités de santé vis-à-vis de l'entreprise sur sa capacité à produire et mettre sur le marché des produits de qualité, conformément aux spécifications détaillées dans l'AMM. L'industriel est ainsi connu des autorités de santé et pourra subir des audits inopinés plus fréquents.

Les médias sont rapidement informés de la non-conformité survenue au sein de l'entreprise pharmaceutique et la transmettent au grand public. La médiatisation de l'affaire entraîne la dégradation de l'image de marque de l'entreprise ainsi qu'une discréditation et une perte de réputation auprès des autorités de santé. Les médecins et patients vont donc naturellement s'orienter vers les produits d'un concurrent.

2.2.3. Actualités

En novembre 2015, une affaire de contamination croisée éclate au sein du laboratoire Catalent, situé à Beinheim en Alsace. Ce façonnier fabrique des capsules molles pour d'autres industries pharmaceutiques. Les capsules molles ne peuvent se différencier à l'œil nu. Lors d'un contrôle qualité interne, le laboratoire Catalent a constaté que quelques capsules molles de médicaments avaient été mélangées avec d'autres médicaments fabriqués sur leur site. Ces médicaments peuvent être prescrits avec ou sans ordonnance sur les marchés français et étrangers. Plusieurs lots ont été impactés. (7)

Le pharmacien responsable a déclaré cette contamination croisée à l'ANSM et à ses donneurs d'ordres. Par mesure de précaution, un rappel des lots des médicaments potentiellement impactés auprès de tous les circuits de distribution pharmaceutique, des officines et des établissements de santé a été réalisé.

Les médicaments impactés traitant différentes pathologies étaient les suivants :

- **Combodart[®]** : traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate
- **Dermorelle[®]** : traitement de la prévention des carences en vitamine E
- **Polygynax[®]** : traitement local des infections vaginales
- **Ysomega[®]** : traitement des hypertriglycémies

Suite à cette contamination croisée, l'ANSM a suspendu, le 13 novembre 2015, l'autorisation de fabrication de médicaments au laboratoire Catalent. Puis, les inspecteurs de l'ANSM se sont rendus sur place pour mener leur enquête.

Suite à cette enquête et en raison de l'absence de croisement des flux de fabrication, l'ANSM n'a pu mettre en évidence une faille relative aux conditions de fabrication et notamment une faille du processus de vide de chaîne.

Ce cas est potentiellement lié à un acte de malveillance d'une ou plusieurs personnes. En effet, les capsules molles ont été retrouvées dans des lots de produits totalement différents.
(7)

Les lots impactés ont pu être interceptés et ainsi retirés de la distribution auprès des patients avant la survenue d'un problème patient. Tous les lots sortis des lignes de production de l'usine ont été inspectés. L'entreprise Catalent a, par la suite, ouvert une enquête interne et déposé plainte contre X pour mettre un terme à ces actes de malveillance.

L'ANSM et l'entreprise Catalent travaillent en collaboration pour trouver des mesures supplémentaires à mettre en œuvre afin d'éviter les actes de malveillance entraînant des contaminations croisées.

La levée de suspension d'activité a été réalisée le 28 avril 2016, soit 5 mois de suspension ayant entraîné une perte financière importante. (8)

Le mélange de plusieurs médicaments et la délivrance d'un mauvais médicament à un patient est inacceptable, car ceci peut entraîner un effet indésirable (réaction secondaire à l'effet pharmacologique initial) ou la mort du patient.

3. Difficultés liées au Vide de Chaine

Le vide de chaine est un processus difficile à appliquer puisqu'il s'agit d'une opération humaine. De plus, le stress lié à la criticité de ce processus accroît la difficulté de sa réalisation.

Deux caractéristiques seront prises en compte dans les difficultés liées à cette activité : les équipements et l'aspect humain.

3.1. Le risque lié aux équipements (9)

Les opérateurs travaillent et pilotent au quotidien des équipements (ou machines) d'envergure importante, protégés par des carters. Ces équipements, imposants et complexes, présentent de nombreuses zones de rétention. Ces zones de rétention sont, pour la plupart, connues des opérateurs les plus anciens mais sont difficiles d'accès. Les opérateurs doivent alors se baisser, se mettre à plat ventre ou démonter des parties de l'équipement. Des outils facilitant leur activité leur sont fournis comme des lampes torches pour leur vision et des pinces pour les endroits difficiles d'accès à la main.

3.2. Le risque lié à l'humain

L'étape de vide de chaine nécessite de la part de l'opérateur une concentration et une vigilance extrêmes ainsi qu'une connaissance et compréhension parfaites de l'équipement. Les connaissances des opérateurs reposent sur leur expérience au quotidien, sur les documentations internes mises à disposition ainsi que sur les formations internes liées à

l'activité. Les formations ont pour but de faire connaître ou de rappeler aux opérateurs l'importance du vide de chaîne et ses conséquences liées à une défaillance.

Pour toute personne, les potentiels oublis, mélange ou manque de concentration sont une réalité à prendre en compte. L'amélioration de la vérification du vide de chaîne permettra d'accentuer la vigilance des opérateurs.

De plus, certaines personnes extérieures à l'activité ne respectent pas les conditions de vide de chaîne et peuvent perturber les opérateurs dans l'atelier en y entrant sans accès autorisé. La concentration des opérateurs ainsi diminuée peut provoquer une anomalie du vide de chaîne. Seule la présence du personnel formé à la réalisation du vide de chaîne est autorisée dans l'atelier. L'interdiction à toute personne non autorisée est matérialisée par des signalisations à l'entrée de chaque atelier.

4. Conclusion

Le vide de chaîne est réalisé manuellement par le personnel de production formé, et tracé dans le dossier de lot en temps réel. Avec l'expérience, les points critiques de l'équipement et de l'atelier sont connus par la plupart des opérateurs. En attendant la prochaine mise en routine d'une mireuse automatique, les Laboratoires Septodont font face à un important turnover d'employés à contrats à durée déterminée. C'est pourquoi, il est nécessaire d'harmoniser le processus de vide de chaîne entre chaque opérateur et au sein d'une même équipe et ainsi le rendre plus facilement reproductible.

Cette volonté d'harmonisation fait suite à un premier constat réalisé auprès du personnel amené à effectuer des vides de chaîne. En effet, les opérateurs ne mesurent pas tous la criticité de l'opération du vide de chaîne et chaque opérateur a sa propre méthode.

Au vu des explications concernant la contamination croisée et dans le but de supprimer ce risque, la mise en œuvre d'activités permettant d'obtenir la qualité requise des produits et la sécurité des patients est primordiale. La gestion des risques prend donc, aujourd'hui, une place importante dans chaque industrie pharmaceutique. C'est pourquoi, ce projet d'harmonisation des étapes de vide de chaîne s'inscrit également dans un procédé de gestion

de la maîtrise du risque. D'un point de vue réglementaire, les BPF intègrent, depuis 2008, dans leur troisième partie, l'ICH Q9 (International Conference on Harmonization), relative à la gestion des risques qualité dans le domaine de la santé.

PARTIE 2

GESTION DES RISQUES QUALITE DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

1. Gestion du risque qualité

Le *risque* est défini comme « *la combinaison de la probabilité d'apparition d'un dommage et de sa gravité* » (10). Concernant la production d'un médicament, il est important de maintenir une qualité du produit, telle qu'elle est spécifiée auprès des instances réglementaires, et ce, tout au long du cycle de vie du médicament. L'industriel se doit de suivre un système de management de la qualité. De nombreux outils de gestion du risque qualité existent et permettent de décider des axes et actions d'amélioration à mettre en œuvre pour maîtriser le risque défini.

1.1. Processus général de la gestion du risque qualité

Selon les BPF, « *la gestion du risque qualité est un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et d'examen des risques qualité du médicament tout au long du cycle de vie du produit* » et « *est régie par les deux grands principes suivants* :

- *l'évaluation du risque doit reposer sur des investigations scientifiques dans le but de maintenir la sécurité du patient,*
- *la documentation du système qualité doit être adaptée et proportionnelle au risque considéré.* » (10)

Les BPF proposent un modèle (Figure 7) pour schématiser la gestion du risque.

Les étapes de gestion du risque sont donc les suivantes :

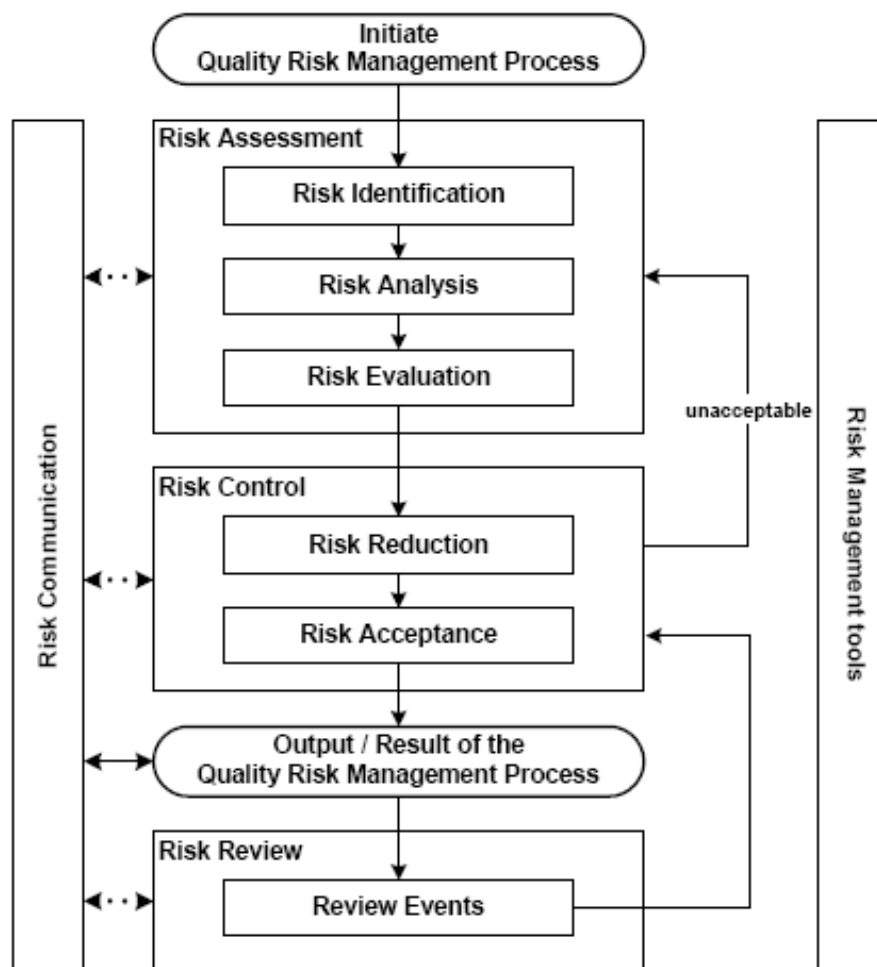


Figure 7 : Diagramme schématisé du modèle de gestion de risque qualité – BPF (10)

1.2. Méthodologie du risque qualité

1.2.1. Mise en place d'un processus de la gestion du risque

Lorsqu'elle est applicable, l'analyse du risque qualité (« Quality Risk Management Process ») est effectuée par un groupe de travail pluridisciplinaire afin de :

- « définir le problème et/ou la question relative au risque, y compris les hypothèses pertinentes identifiant le potentiel de risque,

- réunir les informations contextuelles et/ou les données sur le danger potentiel, le dommage ou l'impact potentiel sur la santé humaine et animale, utile à l'évaluation du risque,
- identifier un responsable et allouer les ressources nécessaires. » (10)

1.2.2. Appréciation du risque

Le « Risk Assessment » ou l'appréciation du risque « consiste en l'identification des dangers, l'analyse qualitative ou quantitative (cotation) et l'évaluation des risques associés à l'exposition à ces dangers » (10). L'évaluation du risque qualité commence par une description précise du problème ou de la question liée au risque.

Pour ce faire, 3 questions doivent se poser :

- Qu'est-ce qui peut engendrer la défaillance ? → Cause
- Quelle est la probabilité de la défaillance ? → Occurrence
- Quelles sont les conséquences ? → Gravité

Ces questions permettent d'identifier, d'analyser et d'évaluer le risque, c'est-à-dire d'estimer le risque associé aux dangers identifiés. C'est le processus qualitatif ou quantitatif qui consiste à lier la probabilité de la survenue des dommages et leur gravité. La capacité à détecter les dommages (= détectabilité) est également pris en compte dans l'estimation du risque.

Afin de lister les causes potentielles d'une contamination croisée, un diagramme d'Ishikawa ou l'outil 5M peut être établi. Cet outil de résolution de problème permet de « visualiser globalement et de façon structurée par un graphique arborescent toutes les causes possibles qui produisent ou pourraient produire l'effet observé » (11). Ce sont des outils permettant de classer les causes en fonction de 5 familles :

- **Main d'œuvre** : tout ce qui est lié au personnel directement impliqué dans le processus pour lequel la contamination croisée a été constatée et lié à sa compétence,
- **Matière** : toutes les causes possibles dues à la qualité des produits et matériaux utilisés,
- **Méthode** : toutes les causes possibles dues aux procédures, instructions, modes opératoires ou manière de faire pour réaliser les opérations,
- **Milieu** : tout ce qui est lié à l'environnement physique dans lequel ont lieu les opérations,
- **Matériel** : toutes les causes possibles dues aux machines, équipements et moyens matériels utilisés.

1.2.3. Maîtrise du risque

« La maîtrise du risque (« Risk Control ») inclut la prise de décision visant à diminuer et/ou accepter des risques. L'objectif de la maîtrise du risque est de ramener le risque à un niveau acceptable. La réduction du risque s'attache aux moyens permettant de diminuer ou d'éviter un risque qualité lorsqu'il dépasse un seuil spécifié (acceptable) » (10).

La réduction du risque peut comprendre des mesures prises pour diminuer la gravité et la probabilité des dommages. Les mesures qui améliorent la détectabilité des dangers et des risques qualité peuvent également être utilisées dans le cadre d'une stratégie de maîtrise du risque. L'acceptation du risque est la « *décision prise pour accepter un risque résiduel* ».

Les BPF proposent des questions auxquelles il faut répondre pour optimiser le niveau de maîtrise du risque :

- « *Le risque dépasse-t-il un niveau acceptable ?*
- *Que peut-on faire pour diminuer ou éliminer les risques ?*
- *Quel est le juste équilibre entre les avantages, les risques et les ressources ?*

- *La maîtrise des risques identifiés génère-t-elle de nouveaux risques ?* » (10)

Deux options sont à envisager :

- Réduction du risque ou « Risk Reduction » : si un risque est évalué comme critique, des actions sont à prendre afin de réduire sa gravité et/ou son occurrence et/ou sa détectabilité. Trois types d'actions peuvent être mises en place :
 - o **Actions préventives** : pour prévenir la défaillance avant qu'elle ne se produise,
 - o **Actions curatives** : action au moment où le problème se présente avec une remise rapide aux normes,
 - o **Actions correctives** : modification de procédé ou modification technologique des moyens de production destinée à faire disparaître le problème.
- Acceptation du risque ou « Risk Acceptance » : si un risque est évalué comme acceptable, une action corrective n'est pas nécessaire. Un risque résiduel est accepté lorsque les actions à initier sont disproportionnées par rapport à l'enjeu de protection du patient.

1.2.4. Les résultats

Les résultats correspondent à la mise en application des actions d'amélioration définies durant la phase de maîtrise des risques.

1.2.5. La communication relative au risque

La communication relative au risque ou « Risk Communication » est illustrée dans les exigences de l'ICH Q9. Cette étape est définie comme « *le partage d'informations sur le risque et la gestion du risque entre les personnes en charge de la décision* » (10). Cette phase se réalise à chaque étape du processus. Elle est indispensable au bon déroulement du projet et permet de recadrer les objectifs, et d'anticiper les éventuels aléas du projet.

1.2.6. Revue du risque

« Risk review » ou la revue du risque est la dernière étape du processus de gestion du risque. La fréquence de revue de l'analyse de risque repose sur le niveau de risque. L'examen des risques peut inclure une nouvelle évaluation des décisions d'acceptation du risque. Un système de revue et de suivi des événements est mis en œuvre. Cela permet de prendre du recul, de suivre l'efficacité des actions mises en place et de prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience acquise.

2. Méthodologie de gestion du risque

2.1. Présentation générale

Comme vu précédemment, la gestion du risque qualité « *s'appuie sur une approche scientifique et pratique de la prise de décision* » (10). L'ICH Q9, inclus dans la troisième partie des BPF, propose une description des outils utilisés par les industriels et les autorités compétentes pour gérer le risque qualité. Ces outils sont utilisés selon les besoins de l'industriel mais également en fonction du sujet à traiter.

2.2. Outil choisi : Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)

L'AMDEC est l'outil choisi pour réaliser l'analyse de risque de contamination croisée sur la ligne de conditionnement secondaire des produits injectables des Laboratoires Septodont. L'AMDEC est particulièrement utilisée pour débiter une nouvelle activité, si un changement significatif du processus intervient, ou si le risque d'apparition d'une défaillance apparaît comme primordiale.

C'est une méthode prédictive dont l'objectif est « *d'identifier les causes et les effets de l'échec potentiel d'un projet (ou produit), d'un procédé ou d'un moyen de production et les actions pouvant éliminer ou réduire l'échec potentiel* » (12). Elle permet d'établir les priorités en matière de risque et suivre l'efficacité des activités de maîtrise du risque. Les composants à risques sont listés, hiérarchisés et classés. Cela permet d'analyser et d'évaluer le degré de

gravité des conséquences, leurs probabilités respectives de survenue et leur détectabilité. Le raisonnement argumenté de l'échelle de cotation de chaque paramètre est important et conditionne le résultat final. Le but de l'analyse de risque est d'attribuer un niveau de criticité au risque et de mettre en évidence les plus critiques d'entre eux. Après mise en évidence des points les plus critiques, des mesures d'amélioration seront mises en place pour réduire, voire éliminer la survenue du risque. Pour pouvoir effectuer une telle analyse, les spécifications du produit ou du processus sont établies.

L'élaboration de l'AMDEC se fait selon les étapes suivantes :

- Prendre connaissance du produit, du processus ou du moyen de production et le décrire,
- Déterminer les modes de défaillance,
- Evaluer les effets de chaque défaillance,
- Identifier les causes des défaillances, si possible,
- Identifier les moyens existants de détection des défaillances,
- Coter la criticité des défaillances selon trois indicateurs, la grille de cotation s'adapte selon le contexte :
 - o **L'occurrence (O)** : fréquence d'apparition de la défaillance,
 - o **La gravité (G)** : importance de l'effet sur la sécurité du patient,
 - o **La détectabilité (D)** : efficacité du système permettant de détecter le problème,
- **L'Indice de Priorité du Risque (IPR)** est ensuite calculé en effectuant le produit de ces indicateurs : $O \times G \times D$. Cet indice est nécessaire pour détecter facilement les

étapes à risque. Un seuil de criticité est alors détecté afin de décider de la mise en place d'une action.

- Déterminer les moyens de maîtrise du risque ou actions correctrices,
- Coter le risque résiduel (nouvelle criticité) suivant les résultats des moyens de maîtrise de risque.

PARTIE 3

**MISE EN PLACE DE L'AUTOMATISATION DE LA VERIFICATION
DU VIDE DE CHAINE D'UNE LIGNE DE CONDITIONNEMENT
SECONDAIRE**

Au vu de la criticité du vide de chaîne et des conséquences engendrées, l'importance et la volonté d'améliorer la maîtrise du risque d'un vide de chaîne se sont présentées au sein des Laboratoires Septodont. Cela fait suite à des déviations de contaminations croisées de produits ayant pour cause un mauvais vide de chaîne.

Pour ce faire, un plan d'action a d'abord été réalisé afin de rassembler et structurer les actions à effectuer. Ce plan d'action a été mené de la même manière dans chaque atelier du Service de Conditionnement Secondaire des anesthésiques injectables des Laboratoires Septodont : mirage, étiquetage, mise en boîte. Les actions sont présentées dans le Tableau II suivant.

Tableau II : Actions à réaliser pour le projet d'automatisation du vide de chaîne

Ordre	Actions
1	Traçabilité du projet à travers un CAPA
2	Observation de vides de chaîne dans l'atelier auprès des opérateurs
	Réalisation de l'AMDEC : mise en évidence des points critiques
3	Paramétrage des codes-barres sur Axapta (Ax)
4	Formation des opérateurs - Vide de chaîne - Scan Ax - Ecran Ax
5	Accompagnement des opérateurs

1. Traçabilité du plan d'action

Les réglementations françaises (BPF) intègrent, dans leur troisième partie, une partie complémentaire à l'ICH Q9, l'ICH Q10, relative au système qualité pharmaceutique. Cette partie préconise de bénéficier d'un système d'actions préventives et correctives (CAPA) :

« la méthodologie CAPA doit permettre l'amélioration du produit et du procédé et améliorer leur compréhension » (13).

Ces projets d'amélioration du vide de chaîne correspondent bien aux attentes d'un CAPA : Actions Correctives, Actions Préventives. Ces actions sont mises en œuvre pour corriger une non-conformité et prévenir sa récurrence. Pour ce faire, ces projets ont été menés par la Production et réalisés en collaboration avec différents services : Assurance Qualité, Supply Chain, Technologies de l'Information.

2. Réalisation de l'AMDEC

En se basant sur l'ICH Q9 inclus dans les BPF, un diagramme 5M (Figure 8) a été établi, ayant pour cause racine une contamination croisée. Les causes sont classées selon les 5 familles.

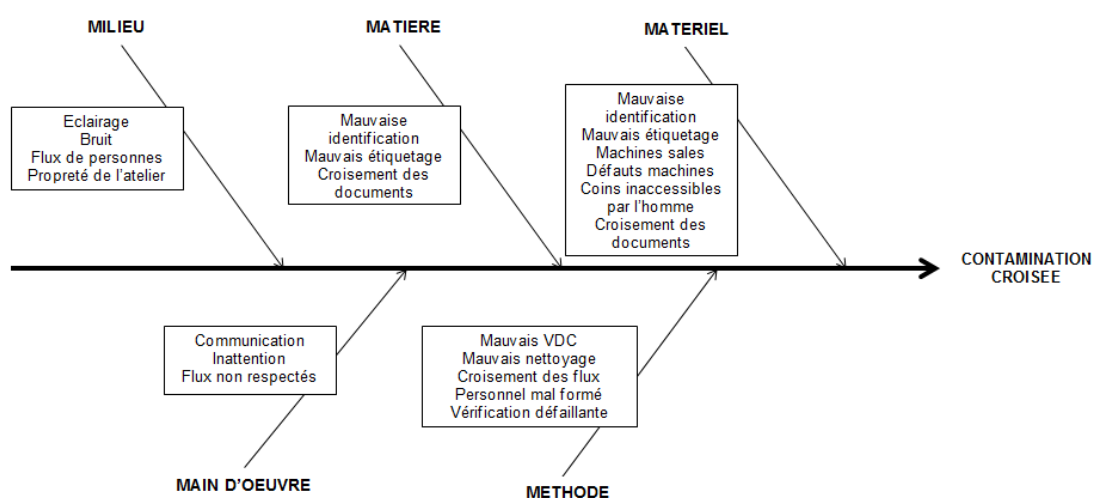


Figure 8 : Diagramme 5M sur le risque de contamination croisée au conditionnement secondaire

Suite à ces déterminations, différentes améliorations ont été mises en place directement telles que :

- la mise à disposition de lampe torche pour corriger l'éclairage.
- l'interdiction des personnes extérieures à l'atelier pour limiter le bruit ambiant dans l'atelier.

De plus, une AMDEC concernant le vide de chaîne sur machine et dans l'atelier a été réalisée pour chacune des activités de conditionnement secondaire : mirage, étiquetage et mise en boîte. Cette analyse de risque a permis de déterminer les zones de rétention de la machine. Un renforcement des contrôles de ces zones de rétention a alors pu être réalisé dans le but d'améliorer la reproductibilité, l'efficacité et la robustesse du vide de chaîne. A titre d'exemple, l'analyse de risque concernant la mise en boîte des cartouches sera développée ici.

L'observation de plusieurs vides de chaîne et les entretiens avec les opérateurs expérimentés de chaque équipe a permis de collecter des données pour la réalisation de l'analyse de risque.

La liste des éléments susceptibles d'être retrouvés est la suivante :

- Cartouche étiquetée ou non
- Etiquettes
- Blister
- Etais
- Notice
- Carton

L'équipe pluridisciplinaire s'est ensuite réunie afin d'analyser l'impact qualité des différents modes de défaillance. Les grilles de cotations (Tableaux III, IV, V) ont été déterminées pour chaque étape et chaque mode de défaillance, du moins critique (cotation 1) au plus critique (cotation 3).

Pour chaque élément et emplacement, les questions auxquelles nous devons répondre sont :

- **Occurrence** : quelle est la probabilité qu'un élément du lot soit retrouvé à cette étape de contrôle de la machine ou de l'atelier ?
- **Détectabilité** : si un élément reste sur la machine, de quelle manière est-il détecté ?
- **Gravité** : si un élément reste sur la machine, quel est le risque de contamination croisée s'il n'est pas détecté ?

Tableau III : Echelle de cotation de l'occurrence (O)

Cotation Occurrence	Quelle est la probabilité que l'élément soit retrouvé à cette étape de la machine ou de l'atelier ?
1	L'élément est retrouvé moins d'une fois par mois.
2	L'élément est retrouvé entre une fois par mois et une fois par semaine incluse.
3	L'élément est retrouvé plus d'une fois par semaine.

Tableau IV : Echelle de cotation de la détectabilité (D)

Cotation Détectabilité	Si un élément reste sur la machine, de quelle manière est-il détecté ?
1	L'élément est visible et détectable immédiatement à l'œil nu. L'emplacement ne nécessite pas un démontage.
2	L'élément est visible et détectable en changeant de position : se mettre sur la pointe des pieds, se baisser, se mettre à plat ventre ...
3	L'élément n'est pas visible et non détectable. L'équipement nécessite un démontage d'une pièce et/ou l'utilisation d'outils mis à disposition (lampes-torches / pinces)

Tableau V : Echelle de cotation de la gravité (G)

Cotation Gravité	Si un élément reste sur la machine, quel est le risque de contamination croisée s'il n'est pas détecté ?
1	L'élément ne provoque pas de risque patient : aucune atteinte à la sécurité du patient. L'élément peut provoquer un risque commercial.
2	L'élément provoque une difficulté d'utilisation par le dentiste.
3	L'élément provoque un risque patient grave (allergie, décès) et un non-respect des réglementations.

Une fois les grilles de cotations déterminées, l'équipe pluridisciplinaire a réalisé le tableau de l'AMDEC. Les intitulés des colonnes du tableau de l'AMDEC se présentent selon le Tableau VI.

Tableau VI : En-têtes des colonnes de l'AMDEC

1	2	3	4	5	6	7	8	9			10
Etapes	Mode de défaillance	Moyen de détection	O	D	G	IPR	Moyen de maîtrise du risque	O	D	G	Risque résiduel

Explications des en-têtes :

- « Etapes »** : étapes de contrôles de la machine (de l'alimentation des cartouches dans la machine à leur sortie conforme de la machine),
Exemple : tapis de chargement
- « Mode de défaillance »** : élément que l'on peut retrouver à cette étape,
Exemples : cartouches et/ou étiquettes

3. « **Moyen de détection** » : moyen permettant de retrouver l'élément sur la ligne pendant une étape de contrôle,
Exemples : inspection visuelle et/ou tactile
4. « **O = Occurrence** » : quelle est la probabilité du mode de défaillance ?
= Cotation
5. « **D = Détectabilité** » : quel est le degré de détection du mode de défaillance ?
= Cotation
6. « **G = Gravité** » : quelle est la gravité du mode de défaillance ?
= Cotation
7. « **IPR** » = Indice de Priorité du Risque » : produit des cotations $O \times D \times G$,
8. « **Moyen de maîtrise du risque** » : moyen mis en œuvre ou actions correctives mises en place pour palier le mode de défaillance. La classification suivante présentée dans le Tableau VII a été établie :

Tableau VII : Maîtrise du risque en fonction du résultat d'IPR

Cotation	Risque	Actions
IPR ≥ 12	Critique	Mise en place de codes-barres aux endroits critiques et difficiles d'accès
6 < IPR < 12	Majeur	Mise en place d'une « check-list » dans le dossier de lot
IPR ≤ 6	Mineur	Seuil acceptable : pas de mesures prises

Afin de déterminer les seuils de criticité, la moyenne des IPR a été calculée : la moyenne obtenue est de 6. Ainsi, les défaillances ayant un IPR inférieur à 6 constituent un risque mineur et les défaillances ayant un IPR supérieur à 12 constituent un risque critique.

9. « **O / D / G** » : calcul des nouvelles cotations après mises en place du moyen de maîtrise du risque.

10. « Risque Résiduel » : calcul du nouvel IPR, c'est le risque restant après la mise en place du moyen de maîtrise du risque.

Ce projet a été initié aux ateliers de conditionnement secondaire. Trois AMDEC ont alors été réalisées en commençant par le vide de chaîne de la machine et en terminant par le vide de chaîne de l'atelier.

De plus, en raison de la complexité des machines et les endroits difficiles d'accès, les analyses de risque ont été réalisées en incluant les photos des différentes étapes. Cela a permis une meilleure compréhension des équipements lors de la présentation de l'AMDEC aux Services Production et Assurance Qualité.

Les éléments considérés comme critiques sont présentés dans l'extrait de l'AMDEC, dans le Tableau VIII. L'AMDEC complète concernant la criticité du vide de chaîne à l'étape de mise en boîte est présente en Annexe 1 : AMDEC – Vide de chaîne à l'étape de mise en boîte.

**Tableau VIII : Extrait AMDEC – Vide de chaine de l'étape de mise en boîte –
Points critiques**

Etapas	Mode de défaillance	Moyen de détection	O	D	G	IPR	Moyen de maîtrise du risque	O	D	G	Risque résiduel
Tapis de chargement	Cartouches	Inspection visuelle	3	2	3	18	Mise en place de codes-barres / Mise en place de lampes torches	1	1	3	3
Grilles	Cartouches	Inspection tactile	3	3	3	27		1	2	3	6
	Etiquettes	Inspection tactile	3	3	2	18		1	2	2	4
Bâti machine	Cartouches	Inspection visuelle	3	2	3	18		1	1	3	3
Film pelable	Cartouches	Inspection visuelle et tactile	2	2	3	12		2	1	2	4
Déviateur	Cartouches	Inspection visuelle	2	2	3	12		1	1	3	3
Evers	Cartouches	Inspection visuelle	3	2	3	18		1	1	3	3
Mise en boîte	Etuis	Inspection visuelle	3	2	3	18		1	1	3	3
	Notices	Inspection visuelle	2	3	3	18		1	1	3	3
	Cartouches	Inspection visuelle	2	3	3	18		1	2	3	6
Atelier Contenant	Cartouche	Inspection visuelle et tactile	2	2	3	12		1	1	3	3

Prenons l'exemple « Grilles » pour illustrer l'AMDEC (Figure 9).



Figure 9 : Illustration de l'élément nommé « Grilles » sur la machine de mise en boîte

Après les vides de chaîne, des cartouches étaient restées bloquées et des étiquettes collées au niveau des grilles. Seuls ces deux éléments peuvent se retrouver à cette étape car les autres articles de conditionnement ne sont pas encore utilisés.

La présence de ces éléments à cette étape peut induire une contamination croisée. En effet, les cartouches restantes à travers les grilles peuvent se retrouver dans le lot suivant et ainsi se positionner dans un blister avec les cartouches d'un autre lot.

Pour cet exemple, les cotations sont les suivantes :

- La cotation de l'occurrence est de **3** car l'évènement est fréquent,
- La cotation de la détectabilité est de **3** car les grilles doivent être démontées et il faut les toucher afin de détecter les cartouches,
- La cotation de la gravité est de **3** car les cartouches peuvent se retrouver dans le lot suivant sans être détectées par un contrôle en aval et ainsi induire un risque patient.

L'IPR ($O \text{ à } 3 \times D \text{ à } 3 \times G \text{ à } 3$) est donc à 27. Cet IPR est supérieur à 12, cette défaillance constitue alors un risque critique. A cette étape de la machine, un code-barres a été collé pour responsabiliser les opérateurs.

Après la décision du moyen de maîtrise du risque, les indicateurs sont de nouveau cotés afin de calculer un risque résiduel.

- La cotation de l'occurrence est de **1**. L'évènement sera moins fréquent, il sera éliminé en fiabilisant l'étape de vérification du vide de chaîne à l'aide du scan.
- La cotation de la détectabilité est de **2**. La mise en place des codes-barres au niveau des points critiques permet d'attirer davantage l'attention des opérateurs sur ces points, ce qui améliore la détectabilité d'éventuels éléments restant après réalisation du vide de chaîne. Des lampes-torches ont également été mises à disposition des opérateurs pour avoir une meilleure visibilité au niveau des points de rétention de l'équipement.
- La cotation de la gravité est de **3**. La cotation de la gravité ne peut pas être diminuée au vu de l'effet du mode de défaillance (présence de cartouches).

Le moyen de maîtrise du risque mis en place a permis de diminuer le risque de contamination croisée survenant au niveau des « grilles ». Le risque résiduel est de 6.

3. Mise en place des moyens de maîtrise de risque

3.1. Moyen de maîtrise d'un risque critique

Les points déterminés comme critique lors de l'AMDEC sont identifiés sur l'équipement et l'atelier par des codes-barres à scanner. Ces codes-barres imposent un ordre de vérification du vide de chaîne. Cette méthode permet d'établir une harmonisation du déroulement du vide de chaîne de l'équipement et de l'atelier.

De plus, les containers renfermant les cristallisoirs de cartouches conformes sont identifiés comme points critiques. Ainsi, avant de positionner les cristallisoirs conformes dans un container, l'opérateur vérifie l'absence d'élément à l'intérieur du container et scan le code-barres situé sur la partie basse interne du container.

Le Service Supply Chain a paramétré informatiquement ces codes-barres ainsi que les ordres de fabrication nécessaires. L'ordre de fabrication détaille les codes-barres à scanner dans le sens de l'équipement, c'est-à-dire de l'alimentation des cartouches dans la machine à leur sortie conforme de la machine. Cet OF permet d'imposer un ordre de vérification du vide de chaîne aux opérateurs et ainsi harmoniser ces étapes.

Ce paramétrage est possible grâce à un logiciel Enterprise Resource Planning (ERP) ou Progiciel de Gestion Intégrée¹. L'ERP utilisé au sein des Laboratoires Septodont est Axapta. Le scan (Figure 10) est donc un outil utilisé quotidiennement par les opérateurs pour les consommations des stocks en temps réel, c'est pourquoi le projet d'automatisation du vide de chaîne via scan et Axapta a vu le jour.



Figure 10 : Scan utilisé pour le projet Automatisation du Vide de Chaîne

3.2. Moyen de maitrise d'un risque majeur

Les points déterminés comme majeurs lors de l'AMDEC sont identifiés par une « check-list » présente dans le dossier de lot que les opérateurs doivent remplir quotidiennement. Ces « check-list » sont détaillées ultérieurement dans ce manuscrit (pp. 52-53).

3.3. Moyen de maitrise d'un risque mineur

Concernant les points déterminés comme mineurs lors de l'AMDEC, aucune mesure n'a été prise, le risque étant acceptable.

¹ Un ERP permet, au sein d'une entreprise, d'homogénéiser le système d'information et de gestion. Il permet notamment la gestion des achats, des ventes, de la production et des stocks, et ce via un scan relié au logiciel.

3.4. Amélioration du cadre de vie de l'atelier

En vue d'apporter des améliorations supplémentaires au vide de chaîne, un groupe de travail a également été mis en place pour effectuer un Lean Management. Ces améliorations supplémentaires sont destinées à améliorer le cadre de travail des opérateurs.

- Mise à disposition de nouvelles lampes-torches afin de faciliter la visibilité des opérateurs aux endroits d'accès restreints de la machine,
- Mise à disposition de nouvelles pinces afin de faciliter la prise d'éléments coincés aux endroits d'accès restreints de la machine,
- Identification de la salle avec un statut « Vide de Chaîne » à part entière,
- Isolement de l'atelier lors du vide de chaîne : interdiction d'accès à l'atelier à toute personne non autorisée,
- Interdiction d'entrer et d'ouvrir les nouveaux containers avant la fin du VDC et la clôture de l'état-bilan OF (l'autorisation de démarrer le lot suivant faisant suite à la clôture de l'OF).

4. Changement du vide de chaîne suite à la mise en place du projet

L'automatisation de la vérification du vide de chaîne s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue au sein des Laboratoires Septodont. Les opérateurs vont alors réaliser le vide de chaîne selon les pratiques appliquées avant amélioration du processus, puis ils attesteront de la bonne réalisation de celui-ci en scannant les codes-barres présents sur l'équipement. L'opérateur en scannant les codes-barres engage sa responsabilité. En effet, cette démarche permet d'assurer que la vérification des points critiques a bien été réalisée par l'opérateur.

4.1. [Réalisation du vide de chaine et nettoyage](#)

Ces étapes n'ont pas été modifiées suite à la mise en place du projet. Elles sont réalisées de la même manière que précédemment.

4.2. [Vérification et validation du vide de chaine](#)

Un deuxième opérateur vérifie le vide de chaine de son/sa collègue. Tout élément situé à l'intérieur de la machine, d'une pièce ou d'un endroit difficile d'accès doit être enlevé et jeté.

L'opérateur, ayant effectué la vérification, suit les 3 étapes suivantes pour scanner les codes-barres :

1. **Scan de l'Ordre de Fabrication (OF)** (Figure 11) : scan du code-barres du point critique souhaité. L'OF est généré à partir de l'ERP et joint au dossier de lot avant mise à disposition des opérateurs.

SEPTODONT

Prélèvement

Production 1R6075763

Numéro d'article VDC-BLISTER-INJ

Numéro du lot VDC-BLISTER-INJ

Numéro de lot fournisseur

Quantité 9,00

Nom d'article Vide de chaîne Blister Inj

Code formule

Durée de conservation (mois) 0

Numéro de gamme



Commentaires liste de prélèvement OF

Commentaires de planification

Page 1/1

01/09/2016

13:49:11

<u>Numéro d'article</u>	<u>Nom d'article</u>	<u>Coefficient</u>	<u>Numéro du lot</u>	<u>Date de lot</u>	<u>Date d'expiration</u>	<u>Emplacement</u>	<u>ID palette</u>	<u>Estimée</u>	<u>Unité</u>	<u>Quantité</u>
VDC-BLIS-001	 Tapis de chargement	0,2222						2,00	UN	_____
VDC-BLIS-002	Grille	0,2222						2,00	UN	_____
VDC-BLIS-003	 Bâti machine	0,1111						1,00	UN	_____
VDC-BLIS-004	Film Pelable	0,1111						1,00	UN	_____
VDC-BLIS-005	 Déviateur	0,1111						1,00	UN	_____
VDC-BLIS-006	Evers	0,1111						1,00	UN	_____
VDC-BLIS-007	 Mise en boîte	0,1111						1,00	UN	_____

Figure 11 : Exemple d'une feuille Ordre de Fabrication Vide de Chaîne

2. Scan des codes-barres sur la machine (Figure 12a) ou le contenant (Figure 12b)



Figure 12 : Exemple de code-barres (a) sur la machine / (b) dans les contenants

3. Scan des codes-barres identifiant l'unité de production (Figure 13)



Figure 13 : Exemple de code-barres identifiant l'unité de production

Cette nouvelle méthode permet d'attester la réalisation et la vérification du vide de chaîne et permet à l'opérateur de garantir que les objets ont été démontés, ouverts et inspectés.

L'opérateur engage sa responsabilité en effectuant le scan des codes-barres, c'est une signature électronique. Par soucis de traçabilité de l'activité, une signature est également demandée dans le dossier de lot. Cela permet au Service Assurance Qualité de vérifier le bon déroulement des activités à la fois informatiquement et lors de la revue du dossier de lot. Ces signatures sont un gain de confiance supplémentaire.

4.3. [Clôture du vide de chaine](#)

A la fin du vide de chaine d'un atelier de conditionnement au sein des Laboratoires Septodont, un opérateur va clôturer « l'OF vide de chaine ». Pour ce faire, il utilise le logiciel Ax sur un ordinateur mis à disposition dans l'atelier. Il vérifie si tous les points sont scannés et si la quantité est correcte. Cette étape permet de générer un état bilan OF qui est un récapitulatif des points scannés.

Par exemple, la Figure 14 représente l'état-bilan OF du vide de chaine à l'étape de mise en boîte. Le nombre de points à scanner est de 9. Tous les points sont scannés et la quantité 9 est correcte.

L'opérateur en charge de clôturer l'état-bilan OF imprime cette feuille, la vise et la joint au dossier de lot. Puis, il déclare la validation et la conformité du vide de chaine et donne le « feu vert » à l'équipe pour démarrer le lot suivant.

Figure 14 : Exemple d'une feuille Etat-Bilan OF Vide de Chaîne –
Vide de Chaîne Mise en boîte

SEPTODONT

Page 1
21/09/2016
17:07:51

Estimations et évaluations des coûts

Production de référence : **1R6076638** Nom: Vide de chaîne Blister Inj
Statut : Terminé

Numéro d'article : **VDC-BLISTER-INJ**
Date de début : 26/09/2016
Date de fin : 26/09/2016

Numéro du lot : VDC-BLISTER-INJ

Date de lot : 02/01/1900

Production : **1R6076638** Vide de chaîne Blister Inj

Type	Niveau	Article/poste de charge	Nom d'article	Unité	Consommation n estimée	Consommation réalisée	Ecart (%)
Production	0	VDC-BLISTER-INJ	Vide de chaîne Blister Inj	UN	9,00	9,00	0,00
Site : S1	Entrepôt : STMR	Numéro du lot : VDC-BLISTER-INJ		Emplacement : PRODU3	ID palette : PRODU3	Quantité : 9,00	
Article	1	VDC-BLIS-001	Tapis de chargement	UN	2,00	2,00	0,00
Site : S1	Entrepôt : STMR	Numéro du lot : BLISTER-01-01		Emplacement : PRODU3	ID palette : PRODU3	Quantité : 1,00	
Site : S1	Entrepôt : STMR	Numéro du lot : BLISTER-01-02		Emplacement : PRODU3	ID palette : PRODU3	Quantité : 1,00	
Article	1	VDC-BLIS-002	Grille	UN	2,00	2,00	0,00
Site : S1	Entrepôt : STMR	Numéro du lot : BLISTER-01-01		Emplacement : PRODU3	ID palette : PRODU3	Quantité : 1,00	
Site : S1	Entrepôt : STMR	Numéro du lot : BLISTER-01-02		Emplacement : PRODU3	ID palette : PRODU3	Quantité : 1,00	
Article	1	VDC-BLIS-003	Bâti machine	UN	1,00	1,00	0,00
Site : S1	Entrepôt : STMR	Numéro du lot : BLISTER-01		Emplacement : PRODU3	ID palette : PRODU3	Quantité : 1,00	
Article	1	VDC-BLIS-004	Film Pelable	UN	1,00	1,00	0,00
Site : S1	Entrepôt : STMR	Numéro du lot : BLISTER-01		Emplacement : PRODU3	ID palette : PRODU3	Quantité : 1,00	
Article	1	VDC-BLIS-005	Déviateur	UN	1,00	1,00	0,00
Site : S1	Entrepôt : STMR	Numéro du lot : BLISTER-01		Emplacement : PRODU3	ID palette : PRODU3	Quantité : 1,00	
Article	1	VDC-BLIS-006	Evers	UN	1,00	1,00	0,00
Site : S1	Entrepôt : STMR	Numéro du lot : BLISTER-01		Emplacement : PRODU3	ID palette : PRODU3	Quantité : 1,00	
Article	1	VDC-BLIS-007	Mise en boîte	UN	1,00	1,00	0,00
Site : S1	Entrepôt : STMR	Numéro du lot : BLISTER-01		Emplacement : PRODU3	ID palette : PRODU3	Quantité : 1,00	

5. Documents et procédures de travail

5.1. Mise à jour des documents existants

Le changement de l'étape de vide de chaîne doit faire l'objet de création ou de mise à jour de procédures et a donc eu un impact sur le système documentaire. Les procédures impactées ont été revues, en tenant compte des termes employés par les opérateurs et de la structure leur convenant.

- **Procédure de travail relative au vide de chaîne** : refonte de la forme documentaire, en incluant un tableau sous forme de « check-list » à suivre dans l'ordre de l'équipement et des photos supplémentaires. Ceci permet d'avoir une meilleure visibilité sur l'emplacement à vérifier.
- **Mode opératoire concernant le fonctionnement du scan dans l'atelier** : ajout de l'étape du vide de chaîne et de la démarche à suivre pour valider chaque emplacement par son code-barres.
- Les **dossiers de lot**, que les opérateurs remplissent tous les jours, ont également été mis à jour concernant le vide de chaîne. Une « check-list » (Figure 15) est incluse dans les dossiers de lot et rassemble tous les endroits de la machine présentés dans l'analyse de risque qu'ils soient critiques, majeurs ou mineurs. Cette liste permet à l'opérateur d'être sûr d'effectuer le vide de chaîne correctement sans oublier des éléments et donc d'éliminer le risque de contamination croisée.

La « check-list » complète pour le vide de chaîne à l'étape d'étiquetage est présentée dans l'Annexe 2 : « Check-list » pour le vide de chaîne à l'étape d'étiquetage.

La « check-list » complète pour le vide de chaîne à l'étape de mirage est présentée dans l'Annexe 3 : « Check-list » pour le vide de chaîne à l'étape de mirage.

Réalisation du Vide de Chaîne et d'Atelier		
Vide de Chaîne FARCON		
Enlever les étiquettes d'identification sur la table et sur les 2 rampes de chargement	☐ Fait	
Retirer les cartouches des plateaux (1 et 2) de récupération ainsi que sur la table de déchargement	☐ Fait	
Retirer les cartouches des tapis de chargement et sur les rebords	☐ Fait	
Retirer les étiquettes cartouches éventuellement collées sur la grille des 2 agitateurs. S'assurer qu'il n'y a pas de cartouches à travers les peignes	☐ Fait	
Retirer les cartouches tombées à l'intérieur de la machine et du coffret vision	☐ Fait	
Retirer les blisters vides et les cartouches	☐ Fait	
Vider le bas à rejet vision	☐ Fait	
Vide de Chaîne EVERS		
Retirer les cartouches et blisters sur le convoyeur	☐ Fait	
Retirer les blisters du bac de récupération, en dessous du translateur et des godets de transfert IMA	☐ Fait	
Retirer les blisters et cartouches sur le tapis de transfert vers l'IMA	☐ Fait	
Retirer les blisters sur l'evers	☐ Fait	
Retirer les éléments situés sous l'evers	☐ Fait	
Vide de Chaîne IMA		
Retirer les étuis du chargeur	☐ NA	☐ Fait
Retirer les étuis tombés à l'intérieur de l'IMA	☐ NA	☐ Fait
Retirer les prospectus du chargeur et à l'intérieur de la GUK	☐ NA	☐ Fait
Retirer les prospectus tombés à l'intérieur de l'IMA	☐ NA	☐ Fait
Retirer la molette d'impression	☐ NA	☐ Fait
Retirer les boîtes dans le bac de récupération des produits finis	☐ Fait	
Retirer les cartouches et blisters dessus et dessous la machine	☐ Fait	
Retirer l'étiquette d'identification du lot sur la machine IMA	☐ Fait	
Retirer les boîtes du bac de rejet du module de sérialisation	☐ Fait	
Retirer les blisters, étuis, prospectus du lot sur la table de sortie	☐ Fait	
Vide ATELIER		
Retirer la dernière palette	☐ Fait	
Retirer les fournitures d'articles de conditionnement	☐ NA	☐ Fait
Retirer les étiquettes cartons restantes et les cartons vides étiquetés	☐ Fait	
Retirer les cartouches au sol et évacuer les poubelles	☐ Fait	
Retirer tous les éléments du dossier de lot et les prélèvements qui les accompagnent	☐ Fait	
<u>Observations</u>	Date :	/...../.....
	Heure :	h.....
	Visa :	

Figure 15 : « Check-list » pour le vide de chaîne à l'étape de mise en boîte

5.2. Création documentaire : le management visuel

Le management visuel est un outil composé d’affichage d’indicateurs accessibles aux opérateurs. Ces indicateurs permettent :

- De rendre visible et d’avoir une aide concernant l’activité,
- De faciliter la conduite à tenir pour réagir rapidement aux problèmes rencontrés,
- De leur représenter les causes racines des déviations,
- De représenter l’organisation et les flux.

Le management visuel se fait notamment sur des supports adéquats, avec une présentation claire, homogène et compréhensible par tous. Ces affiches doivent contenir les informations et les indicateurs représentatifs et utiles.

Les opérateurs s’impliquent donc directement dans la gestion de la qualité. Tous les jours, les affiches situées dans l’atelier permettent d’attirer leur attention et de leur rappeler les Bonnes Pratiques de leurs activités. Le personnel est ainsi plus autonome et se sent responsabilisé. En cas d’écart ou de non-conformité, cette démarche est un point d’appui pour sensibiliser les opérateurs et effectuer des rappels relatifs à la conformité des activités au sein de l’atelier.

Ainsi, des affichages concernant le vide de chaîne des machines, le vide des contenants et l’utilisation du scan ont été mis en place dans les ateliers. Les affiches sont présentées en Annexe 4 : Affiche – Vide de Chaîne des contenants, Annexe 5 : Affiche – Vide de Chaîne Mirage, et Annexe 6 : Affiche – Utilisation du Scan.

6. Formation du personnel

« *Le personnel de production doit être formé initialement à la pratique des opérations qu'il aura en charge* » et la formation doit être « *appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées* » (14), selon les Bonnes Pratiques de Fabrication. Les formations se font par groupe restreint ou par équipe entière. Une formation théorique en salle puis pratique sur le terrain est dispensée aux opérateurs.

L'automatisation de la vérification du vide de chaîne est mise en place au sein des ateliers de conditionnement secondaire qui regroupent 70 opérateurs en plusieurs équipes. Les formations ont été réalisées pour tous les opérateurs de chaque équipe. Un accompagnement des opérateurs lors des premiers vides de chaîne réalisés par scan a été réalisé par la suite jusqu'à l'appropriation totale de la nouvelle méthode.

6.1. Formation à l'utilisation Axapta

Malgré l'utilisation quotidienne des scans, tout le personnel des étapes de mirage et de conditionnement secondaire n'est pas formé à la pratique. Des sessions de formation théorique et pratique ont été réalisées par groupe de 2 ou 3 opérateurs. Faire des formations par groupe restreint permet une meilleure concentration et compréhension de la part des opérateurs, et permet également de porter une attention particulière aux opérateurs ayant des difficultés.

Les difficultés rencontrées avec les opérateurs ont été diverses telles que :

- La barrière de la langue : certains opérateurs ne parlant pas bien français,
- L'utilisation d'un outil informatique pour des opérateurs inexpérimentés,
- La réticence de quelques opérateurs au vu de la charge apparente de travail supplémentaire.

De plus, deux personnes par équipe, nommées et identifiées comme les plus expérimentées par leur superviseur, ont été formées à l'utilisation de l'écran Axapta. Cette formation leur permet de vérifier que le vide de chaîne s'est correctement déroulé et que tous les codes-barres ont été scannés. Une fois vérifié et validé, la personne en charge de l'écran clôture l'OF, imprime l'état-bilan et le vise. Cette étape atteste que le vide de chaîne est correct et permet de démarrer le lot suivant.

Les formations pratiques permettent de montrer directement aux opérateurs l'utilisation du scan. Le formateur va vérifier que la formation théorique a bien été comprise et il pourra ainsi valider les acquis et la formation.

6.2. [Formation au vide de chaîne](#)

Une formation au vide de chaîne a été réalisée auprès des opérateurs, en équipe entière. Cette formation a permis de faire un point sur le savoir-faire des opérateurs concernant le vide de chaîne. Un rappel de la criticité et des conséquences possibles d'un mauvais vide de chaîne a été fait. Les notions de contamination croisée associées à l'impact industriel et sanitaire qu'elles peuvent entraîner ont été également abordées. Ces réunions ont permis d'introduire des cas concrets de contamination croisée survenue dans des industries pharmaceutiques et ainsi d'expliquer le rôle et l'importance des instances réglementaires pharmaceutiques telles que l'ANSM et la FDA. En effet, la plupart des opérateurs, même ceux travaillant depuis longtemps au sein de diverses industries pharmaceutiques, n'avait pas de notions concernant les points cités précédemment.

La formation théorique liée au vide de chaîne s'est déroulée sous forme de discussion. Une question était posée aux opérateurs et leurs réponses écrites au tableau. La réponse structurée du formateur faisait suite à la discussion, en s'appuyant sur les textes réglementaires.

Les thèmes et questions abordés ont été déployés de la manière suivante :

- « **Qu'est-ce qu'un vide de chaîne ?** » : définition, réglementations, responsabilité,

- « **Qu'est-ce qu'une contamination croisée ?** » : définition, réglementations et exemples,
- « **Pourquoi éviter une contamination croisée ?** » : risques patients et industriel en interne et en externe, illustrés par des cas d'actualité,
- « **Responsabilité** » : rappels concernant la responsabilité des opérateurs en visant et en signant les dossiers de lot ainsi qu'en scannant les différents points identifiés,
- « **Comment éviter une contamination croisée ?** » : rappel sur les pratiques en interne, comme par exemple, jeter tout élément retrouvé hors de la ligne de production normale,
- « **Comment effectuer correctement un vide de chaîne ?** » :
 - o Déroulement du vide de chaîne actuel, point sur leurs pratiques actuelles et entre les opérateurs,
 - o Introduction du projet, explication du système des codes-barres et leur positionnement,
- « **Pourquoi mettre en place un système de codes-barres ?** » : explication sur l'harmonisation des pratiques vide de chaîne sur le site des Laboratoires Septodont,
- Photos de situations de contamination croisée, « **que faire dans ces cas ?** » : comportement à adopter dans les situations de contamination croisée.

6.3. [Accompagnement et suivi d'efficacité](#)

A l'approche de la mise en place de l'automatisation du vide de chaîne dans un atelier, les codes-barres sont positionnés aux emplacements critiques de l'équipement et de l'atelier. Les nouveaux dossiers de lot sont également édités et un exemple est présenté aux superviseurs et aux opérateurs pour leur expliquer les nouveautés du dossier de lot.

Le premier vide de chaîne à l'aide du scan se déroule de la façon suivante :

- Rappel des étapes du vide de chaîne,
- Explications relatives à l'utilisation du scan,
- Explications concernant le remplissage du nouveau dossier de lot.

Les premiers vides de chaîne se font par accompagnement des opérateurs jusqu'à ce qu'ils deviennent autonomes et qu'ils s'approprient la nouvelle méthode. L'équipe accompagnante est toujours disponible pour répondre aux questions des opérateurs ou pour intervenir en cas de problème. En moyenne, les opérateurs sont autonomes au bout de deux vides de chaînes.

Un suivi d'efficacité est effectué après la mise en place du projet. Ceci permet d'améliorer les conditions de travail des opérateurs, notamment l'organisation d'un vide de chaîne, l'emplacement plus visible des ordres de fabrication et l'emplacement des affichages.

6.4. [Constats suite à la mise en routine](#)

Avant la mise en routine de la vérification du vide de chaîne par scan, les étapes de vide de chaîne (réalisation, nettoyage et vérification) duraient en moyenne 30 minutes. Ceci se faisait sans ordre précis ni aucune harmonisation entre les différents opérateurs au sein d'une même équipe.

Actuellement, les étapes de vide chaîne avec vérification par scan et clôture sur écran durent en moyenne 45 minutes. Ce projet allonge la durée du vide de chaîne mais permet d'ordonner les contrôles des opérateurs et apporte une harmonisation qui se fait par l'utilisation du scan. Les étapes du vide de chaîne sont alors mieux organisées et ceci permet aux opérateurs de se concentrer plus aisément sur les points critiques à contrôler. Le vide de chaîne est ainsi plus robuste.

Le suivi d'efficacité est actuellement toujours en cours et dure 6 mois. Au bout de 5 mois de mise en routine, nous notons une absence de déviation de contamination croisée liée à un

mauvais vide de chaine aux étapes du process où le projet a été mis en place. Cette constatation est un premier succès à ce projet de grande envergure.

7. Retour des encadrants de production et de leurs opérateurs

La principale difficulté de la mise en place de cette nouvelle méthodologie de vide de chaine a été d'obtenir l'adhésion totale des encadrants de production. Ils craignaient :

- **Une perte de productivité.**

Les étapes du vide de chaine se sont allongées de 15 minutes mais le processus est plus robuste, plus fiable et plus reproductible.

- **Une mauvaise compréhension du processus par les opérateurs.**

Or, les opérateurs ont rapidement compris la nouvelle méthodologie qu'ils ont adoptée. Ils étaient conscients que l'amélioration de la méthodologie de réalisation du vide de chaine pourrait permettre de réduire le nombre de déviations liées à une mauvaise réalisation de ce processus. Par leur expertise relative aux équipements et aux processus de travail, les opérateurs ont permis la réalisation d'une nouvelle méthodologie de réalisation du vide de chaine précise et adaptée.

Les formations Vide de Chaine en salle ont permis également d'échanger avec les opérateurs autrement que dans les ateliers près des machines. Les opérateurs appréhendent désormais plus aisément les risques relatifs aux contaminations croisées.

8. Perspectives

8.1. Améliorations restantes au sein des Laboratoires Septodont

Le projet d'automatisation du vide de chaine a commencé par les ateliers de conditionnement secondaire. L'amélioration du vide de chaine va s'étendre aux étapes de conditionnement primaire. Ainsi, la méthodologie de réalisation du vide de chaine sera harmonisée à tous les ateliers des Laboratoires Septodont.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication indiquent également que « *le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation...* » (14). La formation « Vide de Chaîne » créée pour ce projet va être une formation dispensée pour tout nouvel arrivant. Cela permettra de positionner les bases concernant le vide de chaîne, sa criticité et ses conséquences à tout le personnel situé sur le site Septodont de Saint-Maur. Des sessions de formation périodique vont également être organisées et auront pour but de rappeler et maintenir à niveau les bonnes pratiques exercées par le personnel de production.

8.2. [Vides de chaîne pilotés via un logiciel](#)

Des machines automatiques existent, notamment des mireuses automatiques dont les Laboratoires Septodont ont fait l'acquisition récemment. Ces machines sont pilotées à l'aide d'un logiciel « Interface Homme-Machine » (IHM) et permettent de visualiser et piloter en temps réel le mirage d'un lot. La mireuse automatique est validée pour éjecter les défauts susceptibles d'intervenir sur nos cartouches à l'aide de caméras qui sont évidemment plus puissantes que l'œil humain. Le logiciel permet également de faire un vide de chaîne automatique. En effet, une fonctionnalité est programmée pour faire tourner la chaîne seule et sortir toute cartouche restante. Une fois la chaîne complètement vidée, la mireuse automatique s'arrête. Cette fonctionnalité ne se fait que sur la chaîne en elle-même et non sur le bâti machine. Cette étape n'exclut donc pas le vide de chaîne humain et le nettoyage de la machine, mais limite le risque de contamination croisée.

CONCLUSION

La production d'un médicament se fait en plusieurs étapes, de la fabrication au conditionnement primaire et enfin au conditionnement secondaire. Les étapes de conditionnement secondaire aboutissent au produit fini, identifié et protégé. Cela permet de garantir la traçabilité des médicaments et surtout la sécurité du patient.

A chaque étape de production d'un médicament, un vide de chaîne est réalisé. C'est cette étape qui permet d'enlever tout élément du lot venant d'être produit avant de commencer le lot suivant. Le vide de chaîne reste une étape pharmaceutique critique, réalisée par l'homme. Or, toute anomalie lors d'un vide de chaîne peut engendrer une contamination croisée, qui peut se traduire par des complications graves pour le patient et l'industrie pharmaceutique. Suite aux conséquences que peut provoquer une anomalie du vide de chaîne, une amélioration continue de ce processus est une priorité des industriels.

C'est pourquoi, les Laboratoires Septodont ont mis en œuvre un projet d'amélioration du processus de vide de chaîne dans le but d'éliminer toute non-conformité de réalisation du processus, c'est-à-dire d'éliminer toute contamination croisée.

Via la gestion du risque qualité et les recommandations des Bonnes Pratiques de Fabrication, ce projet a permis de mettre en place des moyens de maîtrise du risque par la découverte des zones à risque. Ce projet a également permis d'échanger avec les opérateurs à propos de leur travail quotidien et de voir avec eux ce dont ils ont besoin pour mener à bien toutes leurs activités.

Le travail sur le vide de chaîne, expliqué dans la troisième partie de cette thèse, décrit l'automatisation et l'harmonisation des activités de vide de chaîne dans les ateliers du service Conditionnement Secondaire. La nouvelle méthodologie du vide de chaîne par l'utilisation d'un scan permet aux opérateurs d'augmenter leur vigilance sur les points critiques et les zones de rétention de la machine. Cela permet également de les responsabiliser dans leur travail. Une extension de ce projet est également prévue pour le conditionnement primaire, ce qui développera une harmonisation du processus de vide de chaîne à l'ensemble des ateliers de production des anesthésiques dentaires injectables du site Septodont de Saint Maur.

Ce projet s'inscrit dans le processus d'amélioration continue de la qualité. Les échanges entre les différents acteurs de l'industrie pharmaceutique Septodont sont favorisés dans le but de garantir la fabrication de médicaments selon les Bonnes Pratiques de Fabrication et ainsi sécuriser les soins des futurs patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie I, Chapitre 5 : Production, 5.50. 2015. p. 43.
2. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie I, Chapitre 4 : Documentation, 4.19 f) g). 2014. pp. 35-36.
3. LEEM - Les essentiels du médicament - Conditionnement des médicaments. Janvier 2013. N°2004-810.
4. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie I, Chapitre 5 : Production. 5.18, 2015. p.34.
5. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Guide explicatif. Aide à la réponse aux enquêtes liées aux signalements de défauts de qualité des médicaments au Pôle Contrôle du Marché (Défauts Qualité du Médicament) de la Direction de la Surveillance de l'ANSM. Juillet 2013.
6. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie I, Chapitre 8 : Réclamations et rappels de médicaments. 2015. p.51.
7. Dernières Nouvelles d'Alsace. Catalent : enquête en cours. Novembre 2015.
8. Catalent. Catalent Working To Re-Start Production At French Facility.. Avril 2016.
9. TARNUS Lilas. Principes et améliorations du processus de réalisation du vide de ligne d'une ligne de conditionnement de forme injectable. Thèse de doctorat en pharmacie. Nancy : Université de Lorraine, 2016. p.19.
10. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie III : Gestion du risque Qualité (ICH Q9). 2015. pp. 123-127.

11. L'amélioration continue. L'outil 5M : décrire des faits - classer des causes.
L'amélioration continue. 2010. Disponible sur: <http://www.ameliorationcontinue.fr/outil-5m/>
12. CRTA. La Méthode AMDEC. Novembre 2004.
13. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie III : Système Qualité Pharmaceutique (ICH Q10). 2015. p.150.
14. Agence Nationale du Médicament et des produits de Santé. Bonnes Pratiques de Fabrication, Partie I, Chapitre 2 : Personnel. 2015. 2.11, p.18.

ANNEXES

Remarque : N.A. Lorsque la gravité a une cotation à 3 et un IPR ≤ 6, le personnel est formé et le vide de chaîne est tracé dans le dossier de lot*

Nom	Etape	Mode de défaillance	Moyen de détection	O	D	G	IPR	Moyen de maîtrise du risque	O	D	G	Risque résiduel
Farcon	Plateaux	Cartouches	Inspection visuelle	1	1	3	3	N.A.*	1	1	3	3
		Etiquettes cartouches	Inspection visuelle	2	1	2	4	N.A.	2	1	2	4
	Guide d'entrée 	Cartouches	Inspection visuelle	3	2	3	18	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	1	1	3	3
		Etiquettes cartouches	Inspection visuelle	1	2	2	4	N.A.	1	2	2	4
	Grilles 	Cartouches	Inspection tactile	3	3	3	27	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	1	2	3	6
		Etiquettes cartouches	Inspection tactile	3	3	2	18	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	1	2	2	4
	Bâti machine 	Cartouches	Inspection visuelle	3	2	3	18	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	1	1	3	3
		Etiquettes cartouches	Inspection visuelle	1	2	2	4	N.A.	1	2	2	4
	Tapis de mise en blister 	Cartouches	Inspection visuelle	1	1	3	3	N.A.*	1	1	3	3
		Etiquettes cartouches	Inspection visuelle	1	1	2	2	N.A.	1	1	2	2

Nom	Etape	Mode de défaillance	Moyen de détection	O	D	G	IPR	Moyen de maîtrise du risque	O	D	G	Risque résiduel
Farcon	Ventouse dépose cartouches 	Cartouches	Inspection visuelle	1	1	3	3	N.A.*	1	1	3	3
		Etiquettes cartouches	Inspection visuelle	2	1	2	4	N.A.	2	1	2	4
	Back light 	Cartouches	Inspection visuelle	1	2	3	6	N.A.*	1	2	3	6
		Etiquettes cartouches	Inspection visuelle	1	2	2	4	N.A.	1	2	2	4
	Film pelable 	Cartouches	Inspection visuelle et tactile	2	2	3	12	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	2	1	2	4
	Tapis avec blister scellés 	Cartouches	Inspection visuelle	1	1	3	3	N.A.*	1	1	3	3
		Blister	Inspection visuelle	1	1	3	3	N.A.*	1	1	3	3
		Etiquettes cartouches	Inspection visuelle	1	1	2	2	N.A.	1	1	2	2
	Bac à rejet vision 	Cartouches	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
		Blister	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
		Etiquettes cartouches	Inspection visuelle	2	1	2	4	N.A.	2	1	2	4

Nom	Etape	Mode de défaillance	Moyen de détection	O	D	G	IPR	Moyen de maîtrise du risque	O	D	G	Risque résiduel
Evers	Convoyeur 	Cartouches	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
		Blister	Inspection visuelle	1	1	3	3	N.A.*	1	1	3	3
		Etiquettes cartouches	Inspection visuelle	2	1	2	4	N.A.	2	1	2	4
	Empilement des blister 	Cartouches	Inspection visuelle	2	2	3	12	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	1	1	3	3
		Blister	Inspection visuelle	2	2	3	12	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	1	1	3	3
	Tapis de transfert avant étui 	Cartouches	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
		Blister	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
	Bac à rejet 	Cartouches	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
		Blister	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
	Evers 	Cartouches	Inspection visuelle	3	2	3	18	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	1	1	3	3
		Blister	Inspection visuelle	3	2	3	18	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	1	1	3	3

Nom	Etape	Mode de défaillance	Moyen de détection	O	D	G	IPR	Moyen de maîtrise du risque	O	D	G	Risque résiduel
IMA	Emplacement étuis 	Etuis	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
	Chargement étuis 	Etuis	Inspection visuelle	1	1	3	3	N.A.*	1	1	3	3
	Emplacement notices 	Notices	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
	Intérieur du GUK 	Notices	Inspection visuelle et tactile	1	1	3	3	N.A.*	1	1	3	3
	Mise en boîte 	Cartouches	Inspection visuelle	1	2	3	6	N.A.*	1	2	3	6
		Blister	Inspection visuelle	1	2	3	6	N.A.*	1	2	3	6
		Etuis	Inspection visuelle	3	2	3	18	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	1	1	3	3
		Notices	Inspection visuelle	3	2	3	18	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	1	1	3	3

Nom	Etape	Mode de défaillance	Moyen de détection	O	D	G	IPR	Moyen de maîtrise du risque	O	D	G	Risque résiduel
IMA	Descente notice 	Cartouches	Inspection tactile	2	3	3	18	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	1	2	3	6
	Bac à rejet 	Cartouches	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
		Blister	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
		Etuis	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
		Etuis complets	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
		Notices	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
	Sortie des boîtes 	Etuis complets	Inspection visuelle	1	1	3	3	N.A.*	1	1	3	3
		Contre-étiquettes étuis	Inspection visuelle	1	1	1	1	N.A.	1	1	1	1
		Etiquettes cartons de groupage	Inspection visuelle	1	1	1	1	N.A.	1	1	1	1

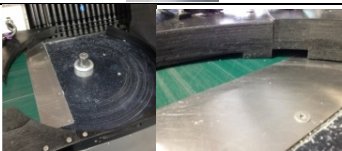
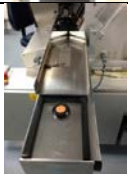
Nom	Etape	Mode de défaillance	Moyen de détection	O	D	G	IPR	Moyen de maîtrise du risque	O	D	G	Risque résiduel
Atelier	Table de contrôle	Documents	Inspection visuelle	1	1	1	1	N.A.	1	1	1	1
		Blister	Inspection visuelle	1	1	1	1	N.A.	1	1	1	1
		Etuis complets	Inspection visuelle	1	1	3	3	N.A.*	1	1	3	3
	Sol	Documents	Inspection visuelle	1	2	1	2	N.A.	1	2	1	2
		Cartouches	Inspection visuelle	3	1	3	9	Mise en place d'une check-list des points à vérifier pendant le vide de chaîne	1	1	3	3
		Etiquettes	Inspection visuelle	2	1	2	4	N.A.	2	1	2	4
		Blister	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	2	1	3	6
		Etuis	Inspection visuelle	1	1	3	3	N.A.*	1	2	3	6
		Etuis complets	Inspection visuelle	1	1	3	3	N.A.*	1	2	3	6
		Notices	Inspection visuelle	2	1	3	6	N.A.*	1	1	3	3
		Contre-étiquettes étuis	Inspection visuelle	1	2	1	2	N.A.	1	2	1	2
		Etiquette cartons de groupage	Inspection visuelle	1	2	1	2	N.A.	1	2	1	2
	Contenants	Cartouches	Inspection visuelle et tactile	2	2	3	12	Mise en place d'un code barre (scan)/lampe torche	1	1	3	3
		Etiquettes	Inspection visuelle et tactile	1	2	2	4	N.A.	1	2	2	4

ANNEXE 2 : « Check-list » pour le vide de chaine à l'étape d'étiquetage

REALISATION DU VIDE DE CHAINE MACHINE APRES ETIQUETAGE

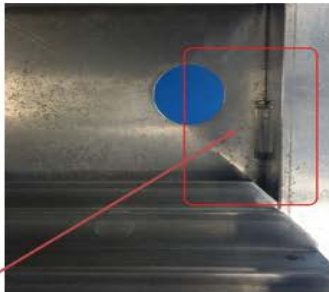
Etiqueteuse			Bausch et Strobel		Libra 1006	
			Réalisation	☐ NA	Réalisation	☐ NA
VIDE DE CHAINE DES ETIQUETEUSES						
Retirer les cartouches du tapis de chargement et de la vis sans fin			☐ NA	☐ Fait	☐ Fait	
Retirer les deux cristaillors de cartouches étiquetées en sortie de machine				☐ Fait	☐ Fait	
Changement de référence	☐ OUI	Retirer le rouleau d'étiquette et le retour ruban déchet		☐ Fait	☐ Fait	
	☐ NON	Retirer les étiquettes du codeur jusqu'à l'arrêt de décollement		☐ Fait	☐ Fait	
Démonter les satellites et retirer les cartouches et les étiquettes				☐ Fait	☐ Fait	
Démonter la grande roue et retirer les cartouches et les étiquettes				☐ Fait	☐ Fait	
Retirer les étiquettes collées sur l'arrêt de décollement et de la bande de massage				☐ Fait	☐ Fait	
Retirer les cartouches et étiquettes sur le plateau de la machine et le bac d'éjection				☐ Fait	☐ Fait	
Retirer les cartouches et étiquettes sur le bâti				☐ Fait	☐ Fait	
Retirer les cartouches et étiquettes sous le bâti machine (sol)				☐ Fait	☐ Fait	
Retirer les documents (dossier de lot précédent et les feuilles de contrôle)				☐ Fait	☐ Fait	
			Date :	/...../.....	/...../.....	
			Heure :	h.....	h.....	
			Visa :			

ANNEXE 3 : « Check-list » pour le vide de chaine à l'étape de mirage
REALISATION DU VIDE DE CHAINE MACHINE APRES MIRAGE

N°	M162 ou M6		
1	Tapis d'alimentation + rebords		
2	Soulever la roue d'alimentation Inspecter sous la roue et les recoins		
3	Faire tourner la chaine de transport à vide 2 fois		
4	Inspecter le coin au début de la chaine de transport		
5	Inspecter derrière la loupe		
6	Remettre les compteurs à zéro		
7	Retirer les fiches d'identification sur la mireuse		
8	Vider le bac à rejet		
9	Vider le caisson		
10	Démonter le guide de sortie		
11	Inspecter le coin derrière le guide de sortie		
12	Tapis de sortie + rebords		
Réalisé par	Heure	Visa	☐ FAIT

ANNEXE 4 : Affiche – Vide de Chaine des Contenants

ARMOIRES/CONTAINERS



VIDE MAL REALISE → RISQUE DE CONTAMINATION
CROISEE
JETER TOUTE CARTOUCHE RETROUVEE HORS
DES CRISTALLISOIRS



ANNEXE 5 : Affiche – Vide de Chaine Mirage

VERIFICATION DU VIDE DE CHAINE AU MIRAGE

But : Supprimer tous les articles de conditionnement, produits et documents du lot précédant avant de commencer le lot suivant
Objectif : Garantir la qualité pharmaceutique des opérations et lutter contre les contaminations croisées

1. VIDE DE CHAINE DE LA MIREUSE



2. VIDE DE CHAINE DE L'ATELIER



VERIFICATION ET IMPRESSION DE L'ETAT BILAN OF SUR AX !!

3. DEMARRAGE DU LOT SUIVANT



RISQUE DE CASSE : PORT DE GANTS ANTI-COUPURES

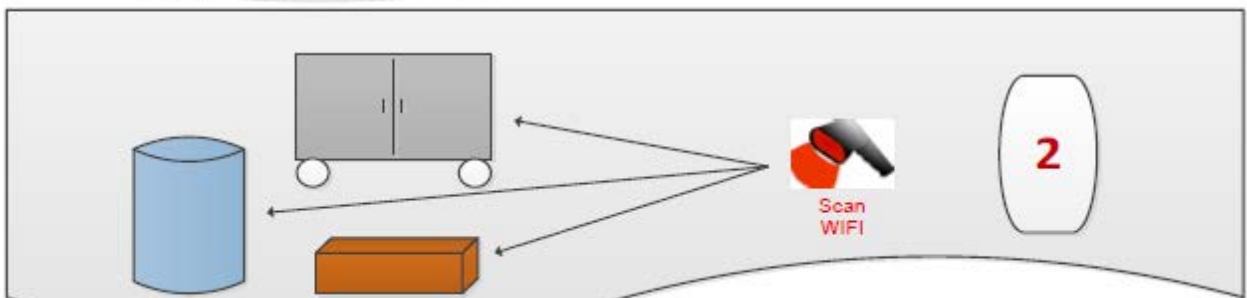
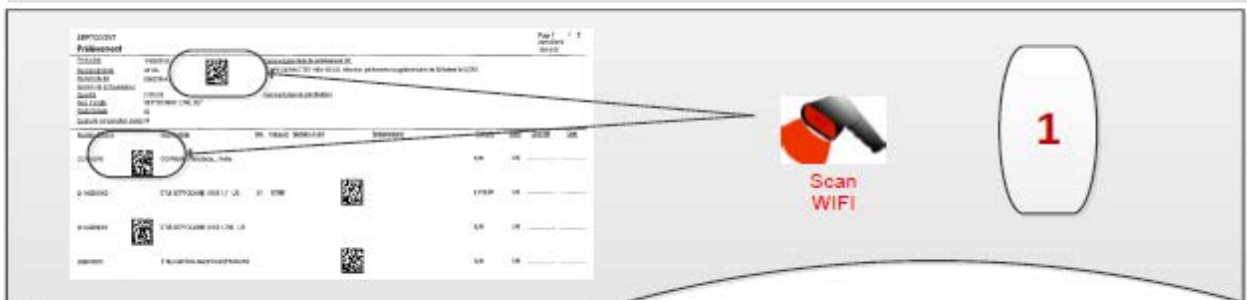
ANNEXE 6 : Affiche – Utilisation du Scan

DEMARCHE GENERALE POUR L'UTILISATION DU SCAN

5 points clefs à l'utilisation du scan WIFI

A partir du menu principal → **F7 + F2**
Puis:

- 1- Scanner l'**OF**
- 2- Scanner le **composant** (armoire, container, fut, carton étuis, prospectus, flacon, pipette...)
- 3- Scanner l'**emplacement**
- 4- Saisir la **quantité**
- 5- Valider → **F3 + F8**



DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 16 DECEMBRE 2016

UNIVERSITE DE LORRAINE
DF OIP - Nancy

- 1 DEC. 2016

COURRIER ARRIVE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Delphine HEUTSCHY <u>Sujet :</u> VIDE DE CHAINE : CRITICITE, HARMONISATION ET AUTOMATISATION APPLICATION A DES EQUIPEMENTS DE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE <u>Jury :</u> Président: M. Philippe MAINCENT, Professeur des Universités Directeur: Mme Marie COPIN, Pharmacien Juges : Mme Amel MEHDDEB, Pharmacien Mme Lilas TARNUS, Pharmacien Mme Anne SAPIN - MINET, Maître de conférences	Vu, Nancy, le 25 Novembre 2016 Le Président du Jury Directeur de Thèse M. P. MAINCENT M. : 
Vu et approuvé, Nancy, le 25.11.2016 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,  Béatrice FAIVRE Vice-Doyen Francine PAULUS	Vu, Nancy, le - 2 DEC. 2016 Le Président de l'Université de Lorraine,  Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 9384

N° d'identification : 9387

TITRE

**VIDE DE CHAINE : CRITICITE, HARMONISATION ET AUTOMATISATION
APPLICATION A DES EQUIPEMENTS DE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE**

Thèse soutenue le 16 décembre 2016

Par Delphine HEUTSCHY

RESUME

Le vide de chaîne est une opération pharmaceutique critique et entièrement humaine. Cette opération est réalisée à chaque changement de lot. Or, toute anomalie lors d'un vide de chaîne peut engendrer une contamination croisée, qui peut se traduire par des complications graves pour le patient et l'industrie pharmaceutique. Ainsi, la qualité pharmaceutique et la sécurité du patient dépendent du bon déroulement du vide de chaîne.

Cette thèse présente le projet d'amélioration du vide de chaîne : automatisation de la vérification grâce à l'utilisation de codes-barres et d'un scan. Suite à une analyse de risque, ce projet permet d'augmenter la qualité du vide de chaîne et ainsi limiter les mauvais vides de chaîne et les conséquences qui en découlent.

Cette démarche d'amélioration de la qualité nous permet de promouvoir les Bonnes Pratiques de Fabrication et de sensibiliser les principaux interlocuteurs participant à la production du médicament, dans le but de garantir la qualité et la sécurité des futurs patients.

MOTS CLES :

VIDE DE CHAINE – PRODUCTION – INJECTABLES – CONDITIONNEMENT –
INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Marie COPIN	Laboratoires SEPTODONT	Expérimentale	X
		Bibliographique	☐
		Thème	6

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