

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2114

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

PAR

CABOT - - URNOUS EUGENIE

**Importance et criticité du vide de ligne sur un site de production en conditionnement
pharmaceutique à l'application de seringues pré remplies stériles**

Date de soutenance : 06/12/2023

Directrice de thèse : ARELLANO Cécile

JURY

TOURRETTE-DIALLO Audrey

ARELLANO Cécile

YAGOUBI Najet

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique

M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie

M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier la faculté de pharmacie de Toulouse qui m'a permis de préparer mon diplôme de formation approfondie en sciences pharmaceutiques et qui a répondu favorablement à ma demande de soutenance de thèse d'exercice au métier de docteur en pharmacie.

Je remercie le Maître de conférences des universités, Madame Cécile ARELLANO, ma directrice de thèse pour son accompagnement et les précieux conseils prodigués à mon égard. Un grand merci également à la présidente du jury, le Maître de conférences des universités, Madame Audrey TOURRETTE - DIALLO et ainsi que le Professeur et Pharmacien, Madame Najet YAGOUBI merci de votre présence, de votre dévouement et de vos conseils.

Une pensée va vers l'ensemble des élèves de la faculté de pharmacie à Toulouse et amis de la promotion 2018/2023 de pharmacie, futurs confrères, pour l'entraide considérable, l'entente fraternelle que nous avons pu construire au fil des années.

Ma reconnaissance se tourne également vers mes Maîtres d'apprentissage, Monsieur Anthony Corlay et Monsieur Louis Hatte, Pharmaciens responsables. Je vous remercie de m'avoir fait confiance, de m'avoir intégrée au service assurance qualité. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre dévouement et pour vos conseils qui m'ont beaucoup apportés et confortés dans le choix de ma future carrière en tant que pharmacienne.

Je remercie aussi l'ensemble de l'équipe et de mes collègues stagiaires, alternants qui m'ont accompagnée pendant plus d'un an et pour l'aide qu'ils m'ont apportée et la bienveillance qu'ils ont manifestée durant cette année d'alternance en industrie pharmaceutique.

Je souhaite remercier ma tutrice et responsable du Master, Madame le Pharmacien et Professeur et Najet YAGOUBI et l'Université de Paris Saclay de m'avoir permis de réaliser une alternance dans le secteur de l'industrie pharmaceutique durant le master 2 « Management de la Qualité », afin de clôturer mes études de Pharmacie et de rédiger ma thèse d'exercice. Et je remercie les élèves de la promotion 2022/2023 de Paris Saclay pour cette dernière année d'étude.

Enfin j'adresse à mes parents, l'ensemble de ma famille et à mes amis, ma profonde gratitude sans qui je n'aurais pas pu terminer mes études, merci de m'avoir soutenue depuis le commencement en PACES jusqu'à aujourd'hui le jour de ma soutenance de thèse pharmaceutique et merci d'avoir cru en mes capacités, merci d'avoir cru en moi.

Je termine avec une pensée particulière pour mes grands-parents bien aimés, Régine CABOT, Maître de conférence et Danielle URNOUS, Professeur de lettres et le Docteur chirurgien obstétricien Jean-Alain CABOT et le Professeur de sciences naturelles Jean-Pierre URNOUS, pour les précieux enseignements qu'ils m'ont prodigués dans les domaines de la science, de l'anglais et du français, et qui ont fait ce que je suis aujourd'hui.

Table des matières

Table des abréviations	9
Table des figures	12
Table des tableaux	14
Introduction.....	15
1 Définition et exigence réglementaire du vide de ligne sur un site de production pharmaceutique :	16
1.1 Définition du vide de ligne.....	16
1.2 Aspect et exigences réglementaire du vide de ligne	20
1.3 Réglementation d'un site de production pharmaceutique	24
1.4 Secteur d'activité du conditionnement pharmaceutique	25
2 Cas pratique : Application sur un site de production de conditionnement de seringues pré-remplies stériles :	26
2.1 Exemple de la production d'une seringue pré-remplie.....	26
2.2 Traçabilité du vide de ligne	32
2.2.1 Le dossier de lot :	32
2.2.2 Le dossier de lot papier	33
2.2.3 Le dossier de lot électronique.....	35
2.2.4 Les formulaires annexes au dossier de lot :	38
2.3 Les bonnes pratiques de vide de ligne	39
2.4 Habilitation au vide de ligne :	42
2.4.1 Formation à un vide de ligne :	42
2.4.2 Suspension d'habilitation :	45
2.4.3 Processus de réhabilitation au VDL :	45
2.5 Impacts & Conséquences d'un vide de ligne non conforme	46
2.5.1 Aspect Moral & Santé :	46
2.5.2 Aspect Assurance Qualité & Production :	47
3 Rôles des Inspections & des Audits pour le vide de ligne	51
3.1 Les inspections pharmaceutiques par les autorités compétentes	51
3.2 Audits	52
3.2.1 Audit externe	53
3.2.2 Audit interne.....	53
3.3 Auto-inspection : Quality Oversight.....	54

4	Amélioration continue des connaissances et des pratiques de vide de ligne	56
4.1	Application & implication sur le terrain.....	56
4.1.1	Quality Oversight :	56
4.1.2	Confirmation de process :	56
4.2	Analyse de risque appliqué au vdl.....	57
4.2.1	AMDEC :	57
4.2.2	Diagramme d'Ishikawa :	68
4.3	Les actions correctives/ preventives & les revues d'efficacite	70
4.4	Mise en place d'un MES	71
	Conclusion	73
	ANNEXE 1 : Exemple dossier de lot papier partie VDL	74
	ANNEXE 2 : Formulaire QualityOversight VDL	75
	ANNEXE 3 : Formulaire process confirmation VDL	76
	Bibliographie.....	77
	<i>Serment de Galien</i>	80
	Importance et criticité du vide de ligne sur un site de production en conditionnement pharmaceutique à l'application de seringues préremplies stériles	81
	IMPORTANCE AND CRITICISM OF LINE VACUUM ON A PHARMACEUTICAL PACKAGING PRODUCTION SITE FOR THE APPLICATION OF STERILE PRE-FILLED SYRINGES.....	81

TABLE DES ABREVIATIONS

ACCE = Accepté

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

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

AQ = Assurance Qualité

AQP = Assurance Qualité Produit

BPC = Bonne Pratique Clinique

BPD = Bonne Pratique de Distribution

BPF = Bonne Pratique de Fabrication

BPL = Bonne Pratique de Laboratoire

BPP = Bonne Pratique de Préparation

BPPV = Bonne Pratique de Pharmacovigilance

CAPAs = Corrective Action Preventive Action

CC = Change Control

CDMO = Contract Development and Manufacturing Organizations

CE = Changement d'équipe

CF = Conforme

CFT = Cross Functional Team = Equipe fonctionnelle transverse

CFU = Cross Functional Unit = Unité fonctionnelle traverse

cGMP = Good Manufacturing Practices = BPF = Gxp

CT= Challenge Test

CQ = Contrôle Qualité

DA = Détection Automatique = CT

DCI = Dénomination Commune Internationale

DDL = Dossier de lot

DL = Début de lot

DOC = Document

EPI = Equipement de Protection Individuelle

ETQ = Etiquette

FaCT = Factory Control Tower (Tour de contrôle de l'usine)

FDA = Food and Drug Administration

FILOVA = Filling And Inspection L x Vaccin et Anti allergique

FL = Fin de lot

FORM = Formulaire

ICH = International Council of Harmonisation

IPC = In Process Control

ISO = Organisation Internationale de Normalisation

KPI = Key Performance Indicator

MES = Manufacturing Execution Systems

MO = Mode Opérateur

NCF = Non Conforme

OF = Ordre de Fabrication

OP = Ordre de Process

OT = Ordre de Travail

PARLOVA = Packaging And Release L x Vaccin Anti allergique

PF = Produit fini

PMDA = Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Japan

PSO = Produit semi-ouvré

QC = Contrôle Qualité

QOs = Quality Oversight

QI = Qualification d'Installation

QO = Qualification Opérationnelle

QP = Qualification de Performance

RE = Revue d'Efficacité

REFU = Refusé

R&D = Recherche & Développement

RI= Rapport intermédiaire

RNS = Rigid Needle Shield

SAP = Système, Application et Produit : Logiciel utilisé pour la gestion du matériel

SI = Système Informatisé

SOP = Standard Operating Procedure

SRG = Seringue

TGA = Therapeutic Goods Administration australienne

TP = Tige Piston

UM = Unité de manutention

VDL = Vide De Ligne

5M = Outils d'investigation permettant de structurer la recherche des causes en les classant par familles : Main d'œuvre, Matière, Méthode, Milieu, Matériel

5P = Outils d'investigation permettant de poser la question « Pourquoi ? » cinq fois de suite pour identifier la ou les causes racines

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma classique d'un vide de ligne complet effectué sur les 3 postes de conditionnement

Figure 2 : Chronologie des étapes d'un Vide de ligne

Figure 3 : Schéma de la chronologie d'un vide de ligne lors d'un changement de lot

Figure 4 : Schéma de la chronologie d'un vide de ligne lors d'un changement de format

Figure 5 : Schéma de la chronologie d'un vide de ligne lors d'un arrêt week-end

Figure 6 : Schéma de la chronologie d'un vide de ligne lors d'un arrêt prolongé

Figure 7 : Présentation seringue conditionnée

Figure 8 : Schéma du cycle produit

Figure 9 : Fiche d'identification d'une ligne en production

Figure 10 : Schéma du process d'une ligne de conditionnement

Figure 11 : Schéma enregistrement d'un vide de ligne dans un dossier de lot papier

Figure 12 : Étiquette VIDE DE LIGNE Nettoyage

Figure 13 : Flowcharts du procédé de VDL sous MES

Figure 14 : Schéma d'une ligne de conditionnement

Figure 15 : Formation VDL situation leurres en activité

Figure 16 : Formation VDL situation leurres hors production

Figure 17 : Formation VDL en condition réelle

Figure 18 : Flow chart des étapes d'habilitation au vide de ligne

Figure 19 : Arbre de décision de cotation de déviation

Figure 20 : Généalogie de l'apparition du risque

Figure 21 : Composition d'un risque

Figure 22 : Processus gestion du risque

Figure 23 : Calcul de l'indice de criticité

Figure 24 : Schéma de la constitution de la criticité

Figure 25 : Schéma des 5M : investigation root cause

Figure 26 : Diagramme d'Ishikawa : Résolution de problème VDL

Figure 27 : Schéma du chemin du VDL poste 1, sous format électronique

Figure 28 : Engrenage amélioration du procédé de VDL

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Cotation de la gravité : AMDEC

Tableau 2 : Cotation de l'occurrence : AMDEC

Tableau 3 : Cotation de la détectabilité : AMDEC

Tableau 4 : Combinaison de la gravité et de l'occurrence

Tableau 5 : Légende et spécification du risque en fonction de la cotation

Tableau 6 : Combinaison de G x O avec la détectabilité : détermination de la criticité

Tableau 7 : Définition des niveaux de criticité

Tableau 8 : AMDEC VDL : équipements poste 1

Tableau 9 : AMDEC VDL : équipements poste 2

Tableau 10 : AMDEC VDL : équipements poste 3

Tableau 11 : AMDEC VDL : environnement

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique est un monde régi par une réglementation très stricte aussi bien au niveau national qu'au niveau européen, c'est un lieu où le produit fini (le médicament commercialisé) est conçu pour être libéré. Ces étapes de process de fabrication et de libération sont extrêmement réglementées, toutes ces recommandations sont inscrites dans le référentiel des Bonnes Pratiques de Fabrication. L'aspect réglementaire est primordial afin d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, afin d'éviter les ruptures de marché dans le but de répondre au mieux aux besoins des patients à travers le monde. Le conditionnement est la dernière étape de la production d'un médicament quelle que soit sa forme galénique, elle va permettre l'identification et le transport des produits.

Les autorités de santé telles que l'ANSM en France et la FDA aux États-Unis, entre autres, ont la possibilité, à tout moment, d'intervenir sur site lors d'audits ou d'inspection dans le but d'évaluer et de contrôler si les exigences aux BPF ont bien été respectées.

L'image et la réputation d'une entreprise pharmaceutique ne doivent pas être dégradées vis-à-vis des patients ou des autres entreprises pharmaceutiques concurrentes. C'est alors que pèse sur tous les salariés une grande responsabilité à chaque étape de production du médicament et plus encore sur les pharmaciens libérateurs qui vont avoir la responsabilité de libérer les lots de produits finis envers les différents consommateurs sur le marché mondial pharmaceutique.

C'est pourquoi les étapes critiques doivent être effectuées avec un égard considérable et avec une extrême précaution en respectant scrupuleusement l'ensemble des mentions répertoriées dans les référentiels réglementaires. L'étape considérée comme critique dans le process de conditionnement des médicaments est désigné sous l'appellation : « Le Vide de ligne ».

Un vide de ligne non conforme pourrait avoir de nombreuses conséquences néfastes sur la santé du patient mais également sur l'avenir de l'entreprise concernée.

La question à se poser est donc : « En quoi le vide de ligne est l'étape critique du process de conditionnement ? »

C'est à travers les recommandations des BPF, de l'ICH Q9 et de l'ISO 9001 que cette étape de « Vide de ligne » sera illustrée et détaillée et que son importance trouvera sa justification tout le long de cette thèse.

Les exigences, la réglementation et la criticité du vide de ligne sont illustrés à travers un cas pratique de production de seringues pré-remplies stériles dans le secteur du conditionnement pharmaceutique.

1 Définition et exigence réglementaire du vide de ligne sur un site de production pharmaceutique :

1.1 DEFINITION DU VIDE DE LIGNE

Le vide de ligne est un process réglementée de nettoyage, débarrassage d'une ligne de production d'un lot d'un médicament, avant de débiter la production, il comprend 3 étapes :

- Le nettoyage
- Le contrôle
- La vérification

Ces 3 étapes sont effectuées par 3 personnes différentes pour les 3 postes sur la ligne.

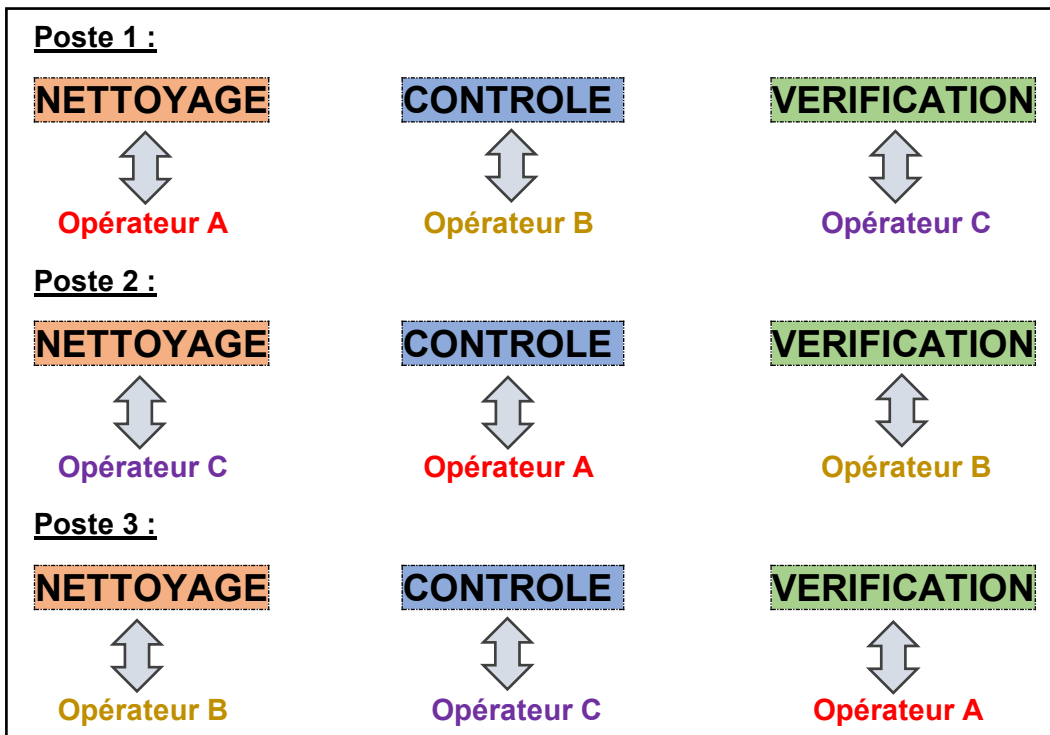


Figure 1 : Schéma classique d'un vide de ligne complet effectué sur les 3 postes de conditionnement

Le vide de ligne est effectué après la fin des Challenge Tests (= CT) de fin de lot et de la réconciliation des CT. Ces contrôles sont effectués en début et en fin de lot ainsi qu'à chaque changement d'équipe. Les CT sont des tests garantissant la validité des cellules qualités et fonctionnelles des équipements. Les opérateurs mettent en œuvre des non-conformités intentionnelles sur les seringues, puis ils contrôlent que les machines les détectent et les rejettent grâce à leurs cellules qualité (caméras). Les CT vont varier selon le secteur et selon le poste, ces contrôles seront approfondis dans la deuxième partie correspondant au cas pratique des seringues stériles en conditionnement.

Avant de débiter ces 3 étapes de vide de ligne, une étape appelée la vidange (ou le débarrasage) est effectuée lorsque la production du lot A est terminée, ce qui va permettre de vider la ligne de tous composants susceptibles de se retrouver dans le lot suivant (B). L'étape de vidange n'est pas tracée dans le dossier de lot il s'agit simplement de débarrasser les lignes avant d'entamer un nouveau lot.



Figure 2 : Chronologie des étapes d'un Vide de ligne

Des rolls (chariot) sont mis à disposition sur les lignes de conditionnement, la couleur va permettre de déterminer les rolls de fin de lot et ceux de début de lot.

Prenons pour exemple un **roll de fin de lot de couleur rouge**, celui-ci devra contenir lors de la vidange et lors du vide de ligne les composants évacués, le(s) formulaire(s) complémentaire(s) du dossier de lot électronique ou du dossier de lot papier, l'étui échantillonnaire, les déchets du précédent lot. Le roll de fin de lot (=FL) est entré sur ligne avant le nettoyage et est placé au poste 1 puis est évacué après le contrôle. Il doit être identifié (pancarte) avec les mentions « Hors activité » ou « Hors production » ainsi que la date et le visa de l'opérateur.

Concernant le **roll de début de lot, par exemple de couleur verte**, il va contenir le(s) formulaire(s) complémentaire(s) du dossier de lot électronique ou du dossier de lot papier, le bac d'étiquette caisse. Il est entré sur ligne après la vérification des 3 postes, est évacué de la ligne après avoir récupéré le matériel adéquat à chaque poste. Le roll doit également être identifié avec le numéro de lot et le numéro d'ordre de process ainsi que la date et le visa.

Il existe différents types de vide de ligne :

- **Vide de ligne complet** : Les opérateurs en production vont débarrasser l'ensemble des matières, composants, articles et produits finis ou semi-finis, matériel, documentation échantillons, déchets, dossier de lot, ou encore données informatisées.
- **Vide de ligne sélectif** : Les opérateurs vont débarrasser seulement certains éléments ainsi que la documentation.
- **Vide de ligne localisé** : Les opérateurs vont débarrasser localement les éléments ayant été utilisés lors de la production et/ou d'intervention technique.
- **Vide de ligne réalisé sur l'ensemble de la ligne** : il s'agit d'un vide de ligne complet mais comprenant le débarrasage des machines et équipements non utilisés lors de l'opération précédant le vide de ligne.

Le vide ne concerne pas l'outillage, la documentation qualité liée à l'atelier, les cahiers d'atelier, les procédures et les modes opératoires présents sur la ligne.

Nombreuses sont les raisons du vide de ligne, la première étant lors des **changements de lots**, qu'ils soient commerciaux, cliniques, ou alors pour des lots de validation : un vide de ligne est obligatoire. Il s'effectue après la production du lot A et avant le début de la production du lot B.

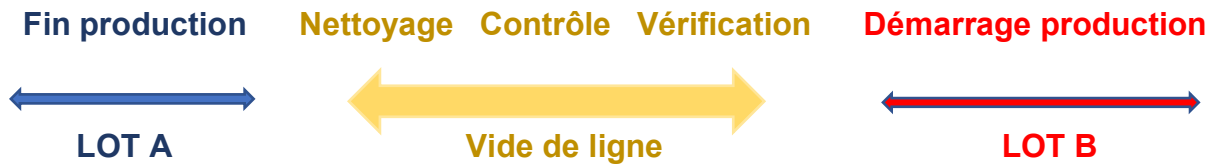


Figure 3 : Schéma de la chronologie d'un vide de ligne lors d'un changement de lot

Le lot suivant ne peut-être démarré qu'après la conformité de l'étape de vérifications aux trois postes, les opérateurs préparent le lot c'est-à-dire qu'ils vont introduire sur ligne les composants du lot suivant, et faire également les repiquages des mentions dans le dossier de lot.

Ensuite, un vide de ligne est obligatoire lors de **changements de format**, c'est-à-dire lorsque le format du packaging est modifié. Par exemple, dans le cas pratique qui sera présenté en 2^e partie, cela peut correspondre à un nombre différent de seringues contenues dans l'étui (2, 6 ou 10 seringues /étui) ou alors lorsque le dosage du prochain lot est différent de celui produit actuellement, (20, 40,60,80mg). Les seringues ne seront pas de la même taille en fonction de la posologie (seringue de 0,5ml ou de 1ml) et les équipements doivent être réglés et adaptés avant toute étape de production. Les étapes de nettoyage et de contrôle sont effectuées avant le changement puis la dernière étape de vérification est exécutée après le changement.



Figure 4 : Schéma de la chronologie d'un vide de ligne lors d'un changement de format

Chaque fois que des composants ou des produits sont introduits sur la ligne pour des essais machine, des qualifications ou des maintenances, le vide de ligne doit suivre la chronologie ci-dessus.

Remarque : La qualification s'applique aux équipements et aux installations. Dans le respect des BPF, les industries pharmaceutiques mettent en place ces opérations destinées à démontrer que tous matériels ou équipements utilisés pour la production ou le conditionnement fonctionnent correctement. Cette opération de qualification permet de vérifier et de garantir la fiabilité et la maîtrise des équipements ainsi que l'identification de leur source de changement et de garantir la qualité des produits fabriqués. [1]

Selon l'annexe 15 « Qualification et Validation », les BPF stipulent que « le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé.

Tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué ». [1]

Notons qu'un un changement de format ne nécessite pas une qualification des équipements.

Lors d'un **arrêt week-end**, un vide de ligne sélectif doit être effectué même si le lot en cours n'est pas terminé, les produits doivent être retirés de tous les équipements. La chronologie est alors la suivante :



Figure 5 : Schéma de la chronologie d'un vide de ligne lors d'un arrêt week-end

Enfin, la dernière raison d'un vide de ligne intervient lors d'un **arrêt prolongé**, le vide de ligne doit être complet et effectué avant et après cet arrêt.



Figure 6 : Schéma de la chronologie d'un vide de ligne lors d'un arrêt prolongé

Il existe une exception lorsque le lot A et le lot B utilisent les mêmes articles de conditionnements pour le conditionnement d'un lot, (exemple : tige piston, safety, étiquette seringue, papier pelable, étuis, notice, etc.), ces composants sont dits en « **Rest Fab** » (= restant en fabrication). Cela signifie qu'ils vont pouvoir rester présents sur la ligne même lors du vide de ligne. Cela évite d'évacuer tous les articles de conditionnement et une perte considérable de temps.

1.2 ASPECT ET EXIGENCES REGLEMENTAIRE DU VIDE DE LIGNE

Selon le texte des Bonnes Pratiques de Fabrication, (Chapitre 5.50 : Production), avant le commencement de toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail, du matériel, de toute matière première et de tout produit.

Concernant les opérations de conditionnement, « 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 devenus inutiles. Cette vérification de "**vide de ligne**" doit être effectuée suivant une procédure appropriée. »

Le vide de ligne doit être réalisé par du personnel formé et habilité selon les procédures en vigueur, et doit être tracé entièrement dans les dossiers de lot ou des formulaires spécifiques. [1] Comme toute autre activité effectuée sur un site pharmaceutique.

En se référant au *chapitre 2 « Personnel »*, des BPF, on peut lire les exigences relatives à la formation au *paragraphe 2.1 « Formation »* :

« Le fabricant doit assurer la formation de tout le personnel appelé à pénétrer dans les zones de production et de stockage, ou dans les laboratoires de contrôle (personnel technique, d'entretien et de nettoyage inclus), de même que de toute autre personne dont les activités pourraient présenter une influence sur la qualité des produits. » [1]

Les membres du personnel nouvellement recrutés doivent donc recevoir une formation appropriée aux tâches qui leurs sont attribuées, cette formation est constituée d'une base théorique et pratique. Leur formation doit être assurée et son efficacité pratique doit être périodiquement évaluée. Les programmes de formation sont disponibles et approuvés, selon le cas, soit par le responsable de la production, soit par le responsable d'assurance qualité. Les enregistrements de formation sont tous conservés.

Une fois que le personnel est formé toute étape, tout processus, tout procédé engagé et entrepris doit conformément aux BPF être inscrit et tracé, que ce soit sous format papier ou numérique. En ce qui concerne le procédé de VDL, l'ensemble des étapes est reporté dans les dossiers de lot.

Le dossier de lot est une exigence réglementaire inscrite dans le *Chapitre 4 : Documentation du référentiel BPF*.

Le dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué, avec les éléments et les instructions nécessaires à la fabrication.

Un dossier de lot conditionnement doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné, il doit respecter les instructions de conditionnement et doit contenir les données suivantes :

- Nom et numéro de lot du produit.
- Dates et heures des opérations de conditionnement.
- Initiales de(s) opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement.

- Enregistrements des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, notamment les résultats des contrôles en cours de conditionnement.
- Informations sur les opérations de conditionnement.
- Échantillons des articles de conditionnement imprimés.
- Rendement obtenu, (le rapport de la quantité de produit fabriqué sur la quantité de produit reçues en début de production x 100, à noter que les déchets ne sont donc pas pris en compte).
- Notes/ commentaires portant sur tout problème ou évènement inhabituel avec une autorisation signée pour chaque déviation aux instructions de conditionnement.
- Approbation par la personne responsable des opérations de conditionnement.

Le dossier de lot peut être un document papier ou électronique (MES) disponible à tout moment et permettant de tracer l'historique complet des étapes de production et de contrôle d'un lot. Il permet d'apporter la preuve que les instructions de production et de contrôle ont bien été respectées. De plus il documente les évènements non prévus survenus lors de la production (déviations qualité, commentaire qualité,). Le dossier de lot permet au pharmacien d'établir un verdict sur le lot, c'est-à-dire une libération ou un refus partiel/ total du lot. [1]

De plus, le *chapitre 5* « Équipements de fabrication » des *BPF*, *paragraphe 5.4 stipule que :*

Les systèmes informatisés doivent être validés et qualifiés de façon appropriée afin d'apporter la preuve que les matériels et les logiciels sont adaptés à la réalisation des tâches qui leurs sont demandés. Des moyens de contrôle doivent être mis en place dans les SI, afin de prévenir tous accès ou toutes modifications de données sans autorisation. Des contrôles doivent être effectués pour éviter l'omission de données. En cas de saisies manuelles de données critiques, un contrôle supplémentaire doit être réalisé afin de vérifier l'exactitude de la saisie. Cela peut être réalisé par un second opérateur ou par le système lui-même.

L'annexe 11 des BPF, précise : « Cette annexe s'applique à toutes les formes de systèmes informatisés utilisés dans le cadre d'activités relevant des BPF. Un système informatisé comprend un ensemble de matériels et de logiciels qui remplissent ensemble certaines fonctionnalités. L'application doit être validée et l'infrastructure informatique doit être qualifiée. Lorsqu'un système informatisé remplace une opération manuelle, il ne doit pas en résulter une baisse de la qualité du produit, de la maîtrise du processus ou de l'assurance de la qualité. Il ne doit pas non plus en découler une augmentation du risque général lié au processus. » [1]

Chaque entreprise et/ou site de production, a l'alternative de pouvoir adopter le type de format pour les documents de traçabilité.

Une partie sera consacrée en détail, dans le cas éventuel où un vide de ligne non conforme se présenterait. Une non-conformité de VDL, aurait comme conséquence première lors de la production du lot, l'ouverture d'une déviation, l'exécution d'un « retraitement ».

Selon les BPF, Chapitre 8 : « Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments », il est précisé que :

« Afin de protéger la santé publique, un système et des procédures adaptées doivent être en place pour enregistrer, évaluer, investiguer concernant un médicament supposé défectueux. Les principes de Gestion du Risque Qualité doivent être appliqués lors de l'investigation et de l'évaluation des défauts qualité ainsi que lors du processus de prise de décision de rappels de médicaments, de mise en œuvre d'actions correctives et préventives et autres mesures de réduction des risques. » [1]

Lorsqu'une enquête pour défaut de qualité est ouverte la description du défaut de qualité doit être déclarée. L'évaluation du(e) risque(s) lié(s) au défaut de qualité, basée sur la gravité doit être effectuée. L'enquête doit également prendre en compte le processus de prise de décision à mettre en œuvre, relativement à la nécessité éventuelle de mise en place de mesures de réduction des risques dans le circuit de distribution, comme les rappels de lots ou de produits ou autres mesures ainsi que l'identification de la (des) principale(s) cause(s) potentielle(s) du défaut qualité. Enfin, la nécessité d'identifier et de mettre en œuvre des actions correctives et des actions préventives (CAPAs) appropriées pour le problème donné est demandée ainsi que d'évaluer l'efficacité de ces actions. [1]

Il est souligné dans le Chapitre 8 des BPF « Une analyse de niveau approprié de la cause principale doit être réalisée pour l'investigation des défauts qualité. Dans les cas où la(es) vraie(s) cause(s) principale(s) du défaut qualité ne peut (peuvent) être déterminée(s), il convient d'identifier la(les) cause(s) la(les) plus probable(s) et d'y remédier.

Lorsqu'une erreur humaine est suspectée ou identifiée comme étant la cause du défaut qualité, cela doit être formellement justifié et une attention particulière doit permettre de s'assurer que des erreurs ou problèmes lié(e)s au procédé, aux procédures et aux systèmes mis en place n'ont pas été oubliés. » [1]

Le retraitement est de même réglementé dans les bonnes pratiques de fabrication ; Chapitre 5 « Production », paragraphe 5.66 et 5.67 « Produits refusés, récupérés et retournés » ; « Les produits refusés doivent en porter clairement l'indication et être stockés séparément, dans une zone d'accès réservé. Ils doivent être soit retournés au fournisseur soit, le cas échéant, subir un retraitement ou être détruits. Quelle que soit l'action entreprise, elle doit être approuvée par une personne autorisée et faire l'objet d'un compte rendu. Le retraitement de produits refusés devrait être exceptionnel. Il ne peut être permis que si la qualité du produit final n'en est pas affectée, si les spécifications sont bien respectées et si l'opération est effectuée conformément à une procédure définie et agréée après évaluation des risques encourus. Le retraitement doit faire l'objet d'un compte rendu. » [1]

Cependant, la non-conformité peut également être détectée après la production du lot c'est-à-dire lors de son utilisation par le public intéressé, dans ce cas précis il s'en suit une procédure de rappel ou de retrait de lot.

Le traitement des défauts détectés après la commercialisation d'un produit est prévu dans le Chapitre 8 des BPF : « Réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments » qui indique que :

« Après commercialisation d'un produit, tout retrait du circuit de distribution de ce produit suite à un défaut qualité doit être considéré et géré comme un rappel. »

« Les rappels doivent pouvoir être entrepris rapidement et à tout moment. Dans certains cas, les rappels peuvent être réalisés pour protéger la santé publique avant d'avoir établi la(es) cause(s) principale(s) et l'étendue du défaut qualité. » [1]

Tous établissement soumis à la réglementation pharmaceutique a le devoir de respecter l'ensemble des textes réglementaires applicables dans leur intégralité, les autorités compétentes ont pour principale mission de s'assurer à travers d'inspection sur site et d'audit, que les pratiques pharmaceutiques soient conformes.

Les différents chapitres des BPF inscrits ci-dessus seront détaillés et mis en pratique dans la partie 2 se référant à un cas pratique de seringues pré-remplies stériles à l'étape de conditionnement pharmaceutique.

L'aspect des inspections et des audits sera réservé à une partie distincte, afin d'introduire la dernière partie de cette thèse accordée à l'amélioration continue des connaissances et des pratiques de vide de ligne.

1.3 REGLEMENTATION D'UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

Tout site de production pharmaceutique doit respecter les bonnes pratiques de fabrication qui s'applique à différentes étapes du cycle de vie, depuis la fabrication des médicaments expérimentaux, le transfert de technologie, la fabrication commerciale jusqu'à l'arrêt du produit. [3]

Elles énoncent, en plus des chapitres cités précédemment que « l'industrie pharmaceutique des États membres de l'Union Européenne se situe à un haut niveau de gestion de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des médicaments. Un système d'autorisation de mise sur le marché garantit que tous les médicaments ont été évalués par une autorité compétente et ce, afin de s'assurer de leur conformité aux exigences actuelles de sécurité, de qualité et d'efficacité. Un système d'autorisation de fabrication garantit par ailleurs que l'ensemble des médicaments autorisés sur le marché européen ne sont fabriqués/ importés que par des fabricants autorisés, dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes, qui mettent en œuvre les principes de gestion du risque qualité. Tous les fabricants de médicaments de l'UE doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation. » [4]

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et/ou des CDMO, tous habilités pour exercer leur activité spécifique. [4]

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments). Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes. [5]

En effet, tout établissement de santé se doit de cultiver un système de qualité pharmaceutique, qui représente l'ensemble des dispositions prises pour garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés. Afin d'atteindre cet objectif qualité, au-delà de l'application des bonnes pratiques de fabrication, l'entreprise doit posséder un système qualité performant, intégrant la gestion du risque qualité. Celui-ci repose sur la gestion d'une documentation complète, d'un personnel compétent, de locaux adaptés et du matériel et des installations adéquats.

La gestion du risque qualité est un processus systématique de maîtrise, d'évaluation, de communication ainsi que de revue des risques qualités du médicament.

La dernière partie de cette thèse sera consacrée à une analyse de risque s'appuyant sur un outil appelé AMDEC (= Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité), ainsi que d'un diagramme d'Ishikawa.

1.4 SECTEUR D'ACTIVITE DU CONDITIONNEMENT PHARMACEUTIQUE

Le conditionnement est la dernière étape avant la mise sur le marché de la forme pharmaceutique. Il peut être défini comme l'ensemble des éléments matériels destinés à protéger le médicament tout au long de son cycle de vie.

Les exigences réglementaires inscrites dans les BPF (Chapitre 5 paragraphe 45) stipulent que la sélection, la qualification, l'approbation et le suivi des fournisseurs des articles de conditionnements primaires ou imprimés doivent recevoir la même attention que celle portée aux matières premières. [1]

Les articles de conditionnements primaires peuvent se trouver sous la forme de seringues, de blisters ou de bouteilles en verre, associés à une étiquette contenant les informations du produit fini.

Dans certain cas comme celui de seringues pré-remplies ce sont des produits-semi-finis, composés d'un conditionnement primaire, qui arrivent au conditionnement. D'après le code de la santé publique, le conditionnement primaire est la partie directement en contact avec le médicament et certaines mentions doivent être inscrites, dont la DCI, la forme pharmaceutique, le dosage, le numéro de lot ainsi que la date de péremption, (la date de fabrication dans certains cas). [6]

Le conditionnement secondaire est directement en contact avec le conditionnement primaire, il s'agit de l'emballage. Il doit comporter la liste des mention suivantes :

- Le nom du médicament (ou du produit), le dosage, la forme pharmaceutique ainsi que la DCI.
- La composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise ou, selon la forme d'administration, pour un volume ou un poids déterminé.
- La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unité de prise.
- La liste des excipients ayant une action ou un effet notoire.
- Le mode d'administration.
- Le numéro de lot.
- La date de péremption.
- Le numéro de sérialisation (seulement pour les étuis).
- Les précautions particulières de conservation.
- Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et, le cas échéant, de l'entreprise exploitant le médicament ou le produit.
- La mention : " Médicament autorisé n° " suivie du numéro de l'autorisation de mise sur le marché.
- Pour les médicaments non soumis à prescription, l'indication thérapeutique est à mentionner
- Le prix limite de vente au public lorsqu'un tel prix est fixé en application des lois et règlements en vigueur et les conditions de remboursement par les organismes d'assurance maladie. [6]

Les articles de conditionnement secondaire, sont des étuis ou encore des cartons afin de rassembler plusieurs articles de conditionnement primaire dans un même contenant.

Remarque : Dans le cadre de la réglementation Européenne et notamment en France, les produits soumis à l'obligation de la sérialisation consistent d'attribuer un numéro unique à chaque étui afin d'assurer une traçabilité des produits après production lors du transport et de l'utilisation et permet de remédier aux tentatives de falsification des médicaments. [7]

A noter que l'exemple de la forme injectable développée dans cette thèse est soumis à l'obligation de la sérialisation.

Le conditionnement tertiaire correspond à un regroupement de conditionnements secondaires à des fins de logistique et de manutention. Il peut s'agir d'une palette, sinon de caisses ou il peut s'agir également de regroupement de plusieurs cartons. [8]

Les articles de conditionnement imprimés doivent être mis sous surveillance et être stockés dans une zone dédiée à cet effet. Chaque lot d'articles de conditionnement primaire ou imprimé doit recevoir un numéro de référence particulier ou un autre moyen d'identification, et de traçabilité. Lorsque ces derniers arrivent à péremption, leur destruction est exigée et est enregistrée. [1]

2 Cas pratique : Application sur un site de production de conditionnement de seringues pré-remplies stériles :

2.1 EXEMPLE DE LA PRODUCTION D'UNE SERINGUE PRE-REMLIE

Présentation d'une seringue conditionnée (conditionnement primaire) :

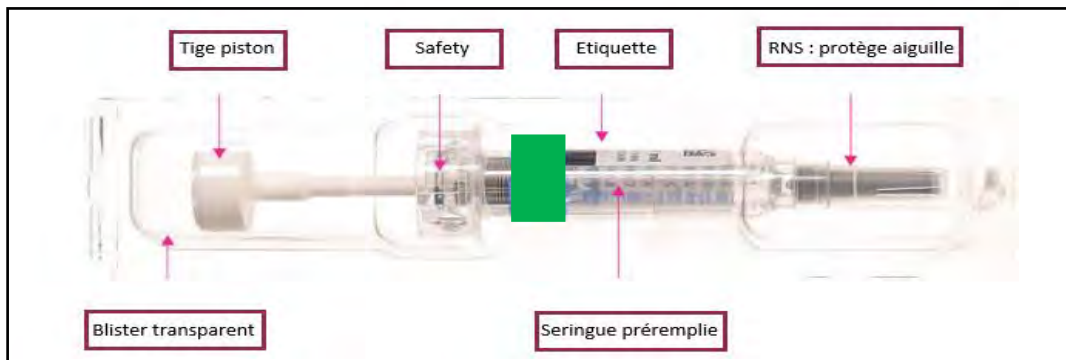


Figure 7 : Présentation seringue conditionnée

Le conditionnement primaire d'une forme injectable correspond à l'ajout :

- D'un RNS, permettant de protéger l'aiguille et de protéger l'utilisateur.
- D'une tige piston (=TP), nécessaire pour l'administration du produit (par voie sous cutanée).
- D'un dispositif de sécurité (= «safety»), permettant d'éviter une pique non intentionnelle lors de l'utilisation.
- D'une étiquette, indispensable à l'identification et à la traçabilité du PF.

L'étiquette contient des mentions fixes telles que le nom du laboratoire, le nom du produit et le dosage, puis des mentions variables comme le numéro de lot, la date de fabrication et la date de péremption, ainsi que le Datamatrix des informations énumérées ci-dessus.

Le conditionnement primaire est constitué de :

- blister transparent, ce qui permet la protection ainsi que le transport de la seringue.
- papier pelable transparent, qui vient fermer le blister (selon les pays le pelable peut être transparent, en papier et même du papier avec des mentions variables inscrites au rayon laser).

Le tout est ensuite inséré dans un étui (conditionnement secondaire) puis dans un carton, appelé caisse (conditionnement tertiaire).

Remarque : les challenges test effectués en conditionnement concernent l'ensemble des articles de conditionnement :

Poste 1 : les CT effectués sont sur le dispositif de sécurité (safety) activé, une seringue non assemblée, un manque d'étiquette « safety », manque du RNS, la tige piston (TP) non clipsée, un défaut du datamatrix de l'étiquette ou encore défaut des mentions repiquées (fixes/variables).

Poste 2 : les CT effectués sont sur le manque RNS ou TP, safety activé, manque étiquette, la présence du raccord rouge sur la bande PVC (blister) ou sur la bande du papier pelable

Poste 3 : les CT concernent la présence du raccord sur la notice, un défaut du datamatrix (notice/étui), un manque notice, les CT de masse afin de contrôler la trieuse pondérale, une mauvaise impression étui, manque vignette sur l'étui.

Organisation générale et fonctionnement d'un site de production pour des seringues stériles :

Le process pour les injectables est très spécifique, tout débute par la **réception** camion au magasin et le **stockage** des matières premières. Ces matières sont distribuées en interne au sein du site d'abord au service de contrôle qualité (QC réception) afin d'obtenir une échantillothèque puis elles vont être transférées dans la salle des **pesées**.

Elles iront ensuite en **préparatoire** afin de produire les solutions injectables. Cette étape nécessite une stérilité extrêmement contrôlée tout au long du process de fabrication. Lorsque la préparation du médicament est terminée il faut ensuite remplir les seringues, on appelle cela le **remplissage** qui se fait également en condition stérile absolue.

Les seringues pré-remplies nécessitent d'être contrôlées visuellement afin de s'assurer qu'il n'y ait aucune substance étrangère à l'intérieur de la seringue, on appelle cela l'étape du **mirage** ou **inspection visuelle**. Enfin lorsque les seringues sont remplies et mirées, il faut les conditionner (**conditionnement = packaging**), c'est à cette étape que l'on ajoute les tiges piston, les étiquettes, puis les seringues seront placées dans leur étui (conditionnement en boîte carton) avec leur notice et enfin les étuis remplis seront conservés dans un carton appelé caisse américaine pour être stockées sur des palettes et expédiées en France ou à l'étranger.

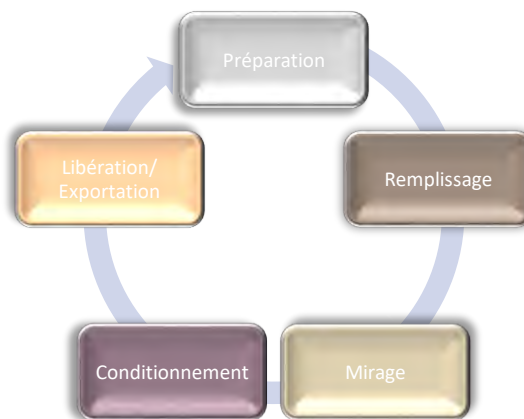
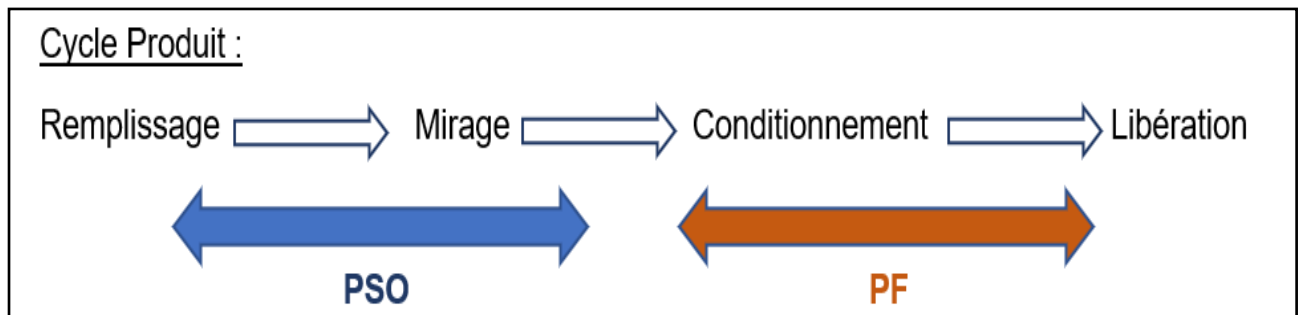


Figure 8 : Schéma du cycle produit

Dans la zone de production dédiée au conditionnement, le port d'équipement de protection individuel (=EPI) est obligatoire et réglementé. D'après les BBF, *Chapitre 2 « Personnel »* paragraphe 2.18 : « *Toute personne pénétrant dans une zone de fabrication doit porter des vêtements protecteurs appropriés aux opérations qui s'y déroulent.* » [1]

Parmi les vêtements destinés à protéger l'opérateur mais aussi à éviter toute contamination du produit par l'activité humaine, voici ceux dont nous devons porter en zone de production conditionnement (zone classée D) :



Port d'une blouse obligatoire, fermée correctement, ne être pas déchirée ou percée et changée au moins toutes les semaines.



Port de chaussures de sécurité de couleur blanche, surface anti-dérapante et changées tous les ans.



Port de charlotte, les oreilles et les boucles d'oreille ne doivent pas dépasser, usage unique.



Port du cache barbe pour les hommes non rasés, placé sur la partie supérieure du nez, usage unique.



Port de gant contre les coupures, usage unique

Cet équipement est utilisé seulement lors d'un vide de ligne afin d'éviter tout accident lorsque les opérateurs passent les mains dans les machines à la recherche éventuelle de seringues/composants.



Port de bouchon anti-bruit, usage unique ou réutilisables.

Sur ligne de conditionnement les machines peuvent engendrer des nuisances sonores pouvant atteindre jusqu'à 110 dB.

De plus selon le *paragraphe 2.19* il est précisé que : « *Dans les zones de production, il est interdit de manger, de boire, de mâcher ou de fumer, ainsi que de garder de la nourriture, des boissons, du tabac ou des médicaments personnels.* », [1] pour assurer de conditions d'hygiène adéquates.

Toute fois dans cette zone classée D, les contraintes sont moins strictes concernant le maquillage, le port de bijoux et de vernis autorisés alors qu'ils sont interdits dans les autres zones de production (telles la zone de préparation ou encore dans la zone de remplissage).

En entrée de ligne pour chaque opération en cours, une fiche d'identification doit être apposée cela permet en cas d'inspection inopinée, par les autorités de santé, que les inspecteurs identifient immédiatement le produit et à quelle étape de production en est le médicament, (voir figure 9).

Identification de la ligne

- Numéro de ligne
- Lot produit
- Pays destinataire
- Produit fabriqué
- Opération en cours (conditionnement)
- Numéro de RF

Figure 9 : Fiche d'identification d'une ligne en production

Ci-dessous est présenté un schéma afin d'avoir une vision générale d'une ligne de conditionnement de seringue pré-remplie et d'obtenir une meilleure compréhension de ce cas pratique. Il s'agit du schéma du processus du conditionnement dans son ensemble, de la pose de la tige piston jusqu'à l'emballage du produit dans les caisses américaines et de son expédition, (voir figure 10).

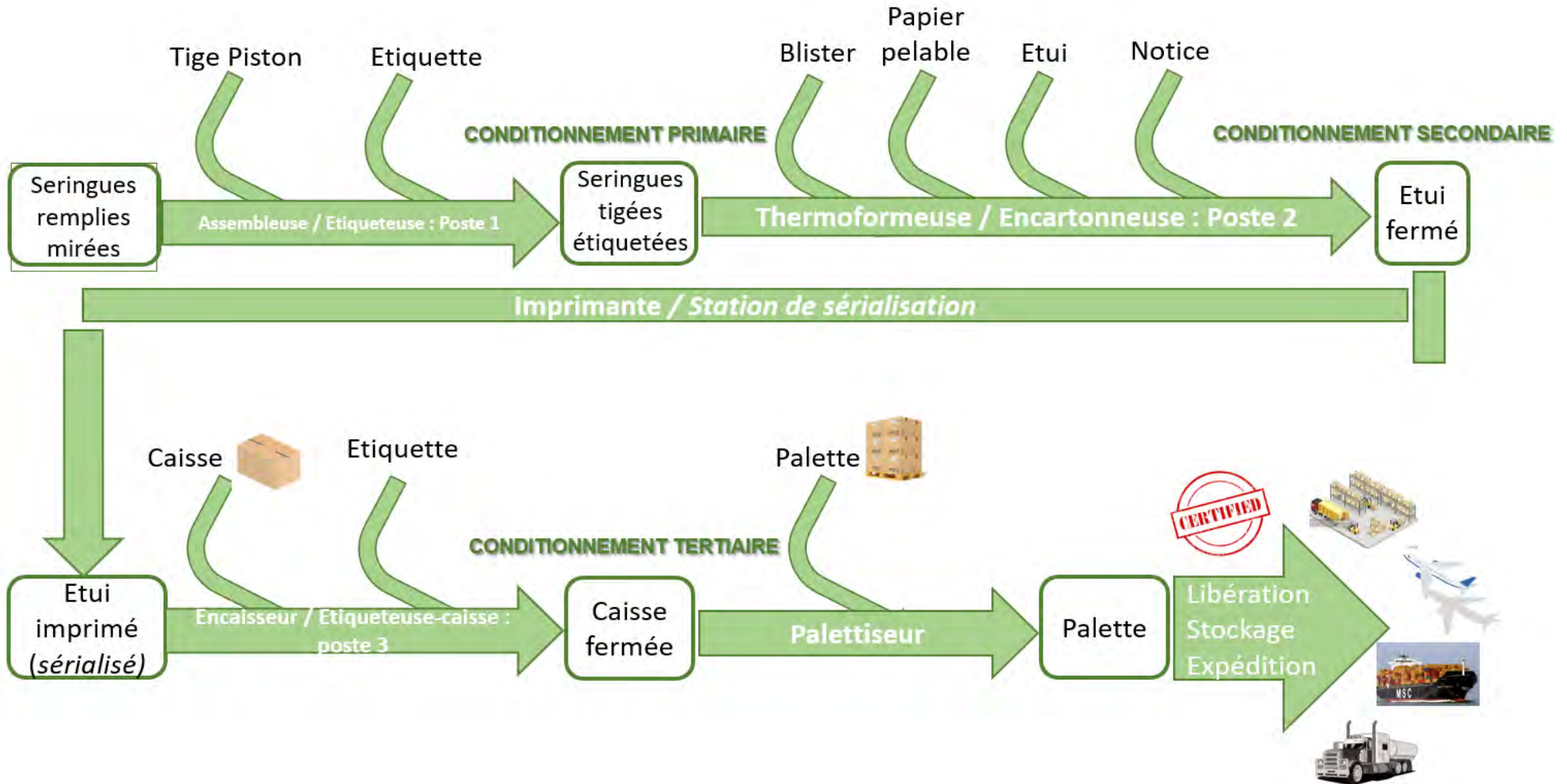


Figure 10 : Schéma du process d'une ligne de conditionnement

2.2 TRAÇABILITE DU VIDE DE LIGNE

2.2.1 Le dossier de lot :

Concernant les bonnes pratiques documentaires, les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile. Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés lors de chaque action réalisée en temps réel, cela permet d'assurer la traçabilité des données. Toute correction apportée au dossier ou à un document doit être barrée, datée et signée afin de pouvoir lire la mention originale, cela permet d'éviter toutes confusions et toutes tentatives de falsification de dossier. Chaque personne utilise un visa qui lui est propre et est enregistré au préalable dans un formulaire (FORM).

Chaque lot produit contient, un dossier en préparation, un dossier de remplissage, un dossier de mirage et un dossier de conditionnement.

Tous les dossiers de lot possèdent un numéro de lot, chaque site détermine la codification des numéros de lot, avec par exemple l'année de fabrication, la lettre du nom du produit ou la fraction de conditionnement.

En fonction des sites plusieurs revues sont nécessaires après la production sur ligne du lot :

- Revue Production
- Revue Assistante AQ
- Revue Chef de secteur AQ
- Libération par le pharmacien libérateur (pharmacien ayant validé sa thèse d'exercice)

D'après l'annexe 16 des BPF, la certification du lot de produit fini doit être effectuée par une personne qualifiée, attestant que le lot est conforme aux BPF et aux exigences de son AMM, avant d'être libéré pour la vente, la distribution dans l'Union Européenne ou pour l'exportation.

La libération ne peut être exercée que par une personne ayant obtenu le diplôme de pharmacien, ayant validé sa thèse, étant inscrit à l'ordre des pharmaciens et avoir suivi une formation d'habilitation à la pratique de libération de lot. C'est une étape critique pour le pharmacien car il engage sa responsabilité professionnelle et pénale dans cette opération. C'est sur lui que repose la décision d'accepter ou de refuser le lot. [1]

Lors de la libération, le pharmacien a la responsabilité de s'assurer que toutes les revues ont bien été faites pour chaque dossier, (revue production, assistante et chef de secteur). De plus, les étapes critiques sont contrôlées notamment l'étape de vide de ligne. Le vide de ligne doit être présent, complet et conforme. Une certification d'analyse est insérée dans le dossier garantissant la preuve de la certification du lot et de la conformité du lot lors d'une inspection par les autorités compétentes. Le lot est en statut accepté et la libération est désormais faisable enfin le lot peut être archivé.

2.2.2 Le dossier de lot papier

Le vide de ligne fait partie intégrante des opérations de conditionnement comme mentionné précédemment, les informations des opérations de conditionnement réalisées doivent être contenues dans le dossier de lot. Ce dernier, étant le principal document d'enregistrement d'un vide de ligne, cela permet d'obtenir la garantie et la preuve que cette étape a bien été exécutée par des personnes habilitées et est conforme aux exigences réglementaires. Un vide de ligne est effectué pour chaque poste simultanément.

L'enregistrement du VDL dans le dossier varie d'un site à un autre, généralement la première étape est transcrite dans le dossier du lot A puis dans le dossier du lot B se trouvent la deuxième et troisième étape.

Lors de la fin du lot A, les opérateurs débarrassent et nettoient la ligne, l'étape est inscrite à la fin du dossier le dossier est clos, puis avant de démarrer le lot B, les étapes de contrôle/vérification sont faites et inscrites au début du dossier lot B.

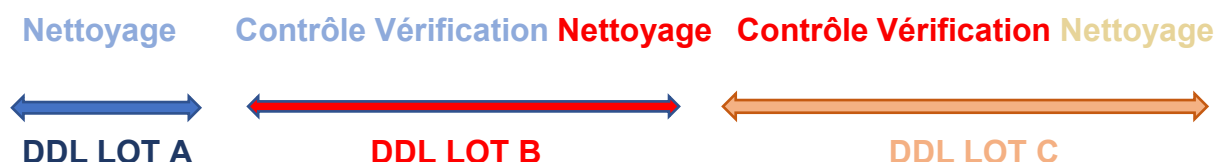


Figure 11 : Schéma enregistrement d'un vide de ligne dans un dossier de lot papier

Afin d'avoir dans un dossier de lot la traçabilité entière d'un vide de ligne (c'est-à-dire les 3 étapes), une étiquette doit être collée en début de dossier permettant de s'assurer que l'étape de nettoyage inscrite dans le lot précédent (lot A) a bien été effectuée par une personne habilitée et est conforme.

ETIQUETTE VIDE DE LIGNE					
Numéro du lot A :			Numéro du poste :		
Date/Visa Nettoyeur :					
<input type="checkbox"/> NA si pas d'intervention entre le Nettoyage et le Contrôle du VDL					
	Equipement et le format précédent	Equipement et le format suivant	Composants	Heure fin	Date - Visa
<input type="checkbox"/> Format	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
<input type="checkbox"/> Autres		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
⚠ Ne pas utiliser l'étiquette VDL en cas d'arrêt prolongé (Plus de 3 jours ouvrés : VDL Complet à réaliser avant redémarrage)					

Figure 12 : Étiquette VIDE DE LIGNE Nettoyage

Cette étiquette va contenir le numéro du lot précédent, le numéro du poste auquel l'étape de nettoyage a été fait, la date ainsi que le visa du nettoyeur (opérateur responsable de cette action). Notamment les potentielles interventions entre l'étape de nettoyage et de contrôle, comme par exemple, un changement de format.

Dans le dossier est inscrit : le numéro du lot A et du lot B ceci permet de vérifier la présence de « Rest Fab » entre les 2 lots, correspondent à :

Rest Fab poste 1 :

- À la TP,
- Au safety
- Aux étiquettes seringue non repiquées

Rest Fab poste 2 :

- Pelable (papier)

Rest Fab poste 3 :

- Etais
- Notice
- Caisses cartons
- Etiquettes caisses non repiquées

Afin de déterminer les Rest Fab des logiciels de gestion des processus de production sont exploités donnant accès au code des différents articles de conditionnements utilisés. De nombreux sites utilisent le logiciel SAP qui intègre des transactions permettant de s'assurer de la présence des Rest Fab, en comparant le code PF entre le lot précédant et le lot suivant :

- Si le code est identique la case « Rest Fab » du composant doit être cochée.
- S'il y'a un changement de code donc de composant (article de conditionnement), les raccords doivent être joints au dossier de lot.

Lorsque le pelable ou la notice possèdent un code article différent d'un lot A à un lot B (ne sont pas en Rest Fab), le raccord du papier pelable est introduit à la suite du vide de ligne du poste 2 et le raccord de la notice après celui du poste 3. Les « raccords » sont appelés ainsi car les opérateurs de production doivent raccorder le pelable/la notice du lot A et du lot B ensemble afin de certifier la traçabilité des lots successifs.

Le raccord est fait généralement avec du scotch d'une couleur voyante comme le rouge. Lors de la production ces raccords sont éjectés des machines packaging, elles les considéreront comme un défaut.

La raison pour laquelle on effectue un vide de ligne et le type de VDL réalisé est indiqué pour les 3 postes. A chaque étape (Nettoyage, Contrôle, Vérification), les informations du vide de ligne sont retranscrites dans le dossier tels que les habilitations des opérateurs effectuant l'étape, l'heure de début et l'heure de fin avec la date d'exécution, les étiquettes de VDL sont également insérées dans les dossiers de lot. Celles-ci contiennent la date et le visa de la personne ayant effectué le nettoyage qui est présent dans le dossier du lot précédant (lot A). Elles sont insérées avant le VDL.

Les opérateurs effectuant un VDL, comme nous l'avons évoqué précédemment, sont tenus d'être habilités et inscrit sur la liste des enregistrements des opérateurs, présente en début de dossier de lot.

Afin que cette étape de vidange soit conforme, les heures de VDL doivent être cohérentes c'est-à-dire que l'heure du début soit antérieure à l'heure de fin et que celle-ci doit être antérieure à l'identification de la ligne et à l'heure du début du lot. L'heure de début de l'étape de contrôle et de vérification sont identiques pour les 3 postes.

L'ensemble des équipements présents sur la ligne et utilisés pour le conditionnement du lot et de l'environnement est à contrôler (se référer à la partie « 2.3- Bonnes pratiques de vide de ligne »).

Les opérateurs précisent si des éléments ont été retrouvés, ces seringues retrouvées sont mises en « déchets VDL », ils seront alors comptabilisés lors du calcul du bilan final du lot.

Le bilan se définit par le rapport du nombre de seringues produites en comptant les déchets et les échantillons sur le nombre de seringues reçues.

La procédure à laquelle se référer concernant le VDL est inscrite, les opérateurs peuvent la consulter à tout moment en cas de doute ou d'oubli.

Une page supplémentaire pour un 2^{ème} vide de ligne est réservée au VDL non conforme lorsque des éléments seront retrouvés (seringues, documents, composant packaging).

En résumé le dossier de lot est un moyen de traçabilité permettant d'obtenir et d'archiver toutes les informations nécessaires lors du vide de ligne et de s'assurer qu'il a été effectué par un personnel formé et habilité et qu'il est conforme aux exigences réglementaires. Tout vide de ligne conforme (CF) ou non conforme (NCF), doit être enregistré et toutes opérations présentes dans le dossier de lot sont datées et visées.

2.2.3 Le dossier de lot électronique

Les industries pharmaceutiques tendent de plus en plus à supprimer le format papier des dossiers de lot d'une part pour répondre à la cause environnementale mais aussi d'autre part, pour faciliter les opérations de production des médicaments, en créant de nouveaux processus de traçabilité informatisés. Un système informatisé ou SI est désigné comme un ensemble organisé de ressources (matériel, logiciel, données, procédures), permettant d'acquérir, de traiter, de stocker, de communiquer des informations dans des organisations.

Sur la base des documents au format Word™, le dossier de lots électronique, permet la saisie sécurisée des données, il stocke et restitue l'ensemble des informations constituant les documents de fabrication sous forme électronique, durant l'exécution des ordres de fabrication. Un des systèmes informatisés utilisés dans l'industrie pharmaceutique est le logiciel **MES** (= Manufacturing Execution Systems), système d'exécution de fabrication. Il permet une revue du dossier de production assistée par les systèmes informatisés qualifiés, seuls les écarts générés par les SI sont revus par le personnel opérationnel et la qualité. [9]

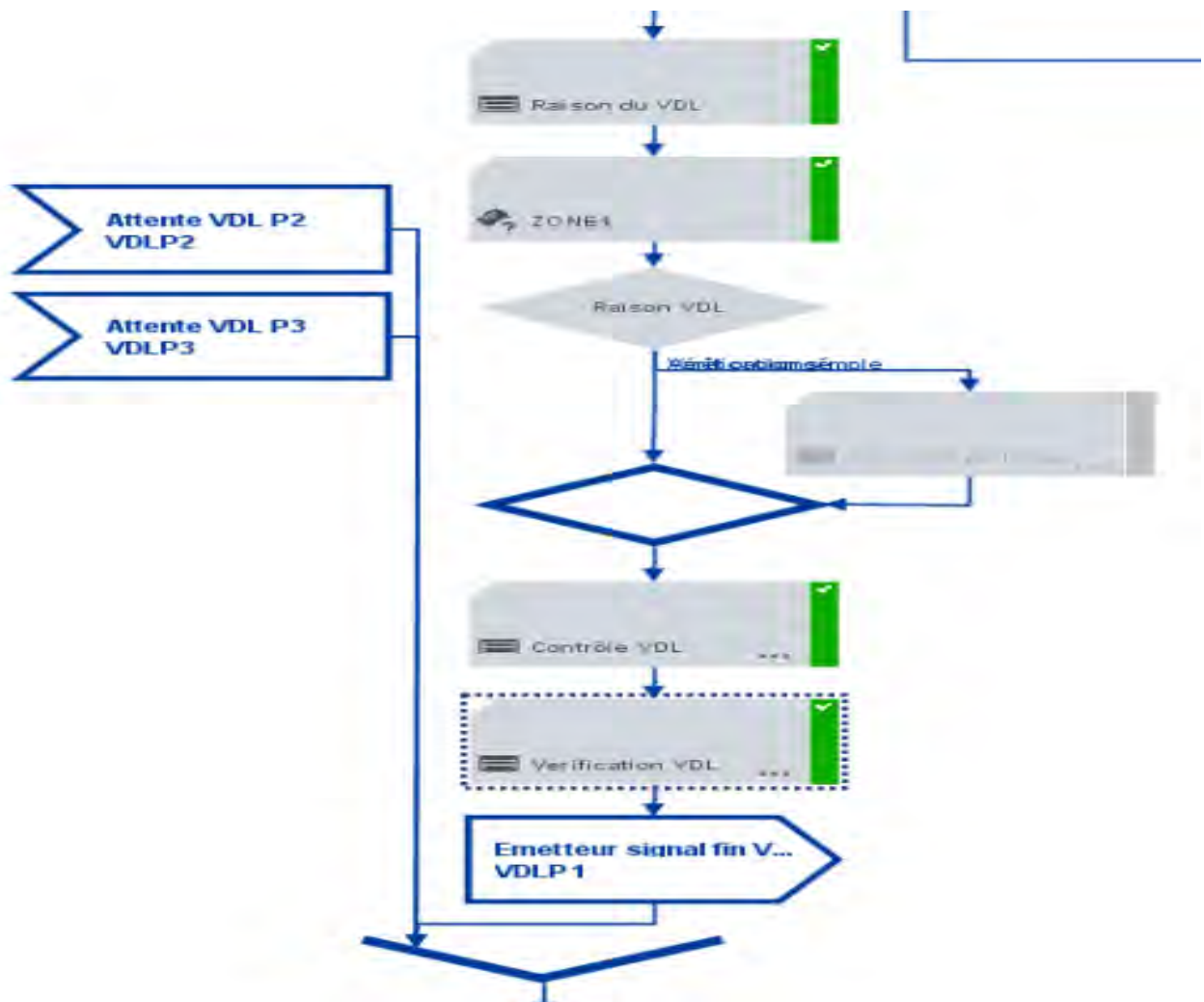
Un dossier de lot électronique va permettre de répondre plus efficacement aux exigences réglementaires, mais assure surtout une reproductibilité des opérations par des données verrouillées. Grâce à l'utilisation de recettes standardisées pour chaque lot, les opérations de production sont répétées systématiquement dans le même ordre, ce qui permet de garantir une unique façon de fabrication quel que soit le lot.

L'avantage qualité est amélioré grâce à la réduction du coût, le délai d'exécution est plus rapide au moyen de calculs automatisés. De plus, les erreurs liées à la transcription humaine sont également restreintes avec la signature horodatée automatique.

Le dossier de lot électronique est un autre document d'enregistrement du vide de ligne, les données inscrites restent identiques à celles d'un dossier de lot papier, seuls l'entrée, l'intégration et le traitement et la sortie des données diffèrent. [10]

L'acquisition des données peut se faire de manière manuelle en entrant directement dans le système les datas au clavier d'ordinateur, ou bien en lecture optique tels que le code barre, le Datamatrix ou encore par le biais d'un QR Code.

Ces quelques exemples vont permettre de mieux appréhender et d'illustrer ce qu'est un dossier de lot sous MES et comment sont intégrées les données dans un SI concernant l'étape d'un vide de ligne. La raison du VDL, le type à effectuer et la zone concernée sont inscrites ainsi que les différentes étapes à réaliser.



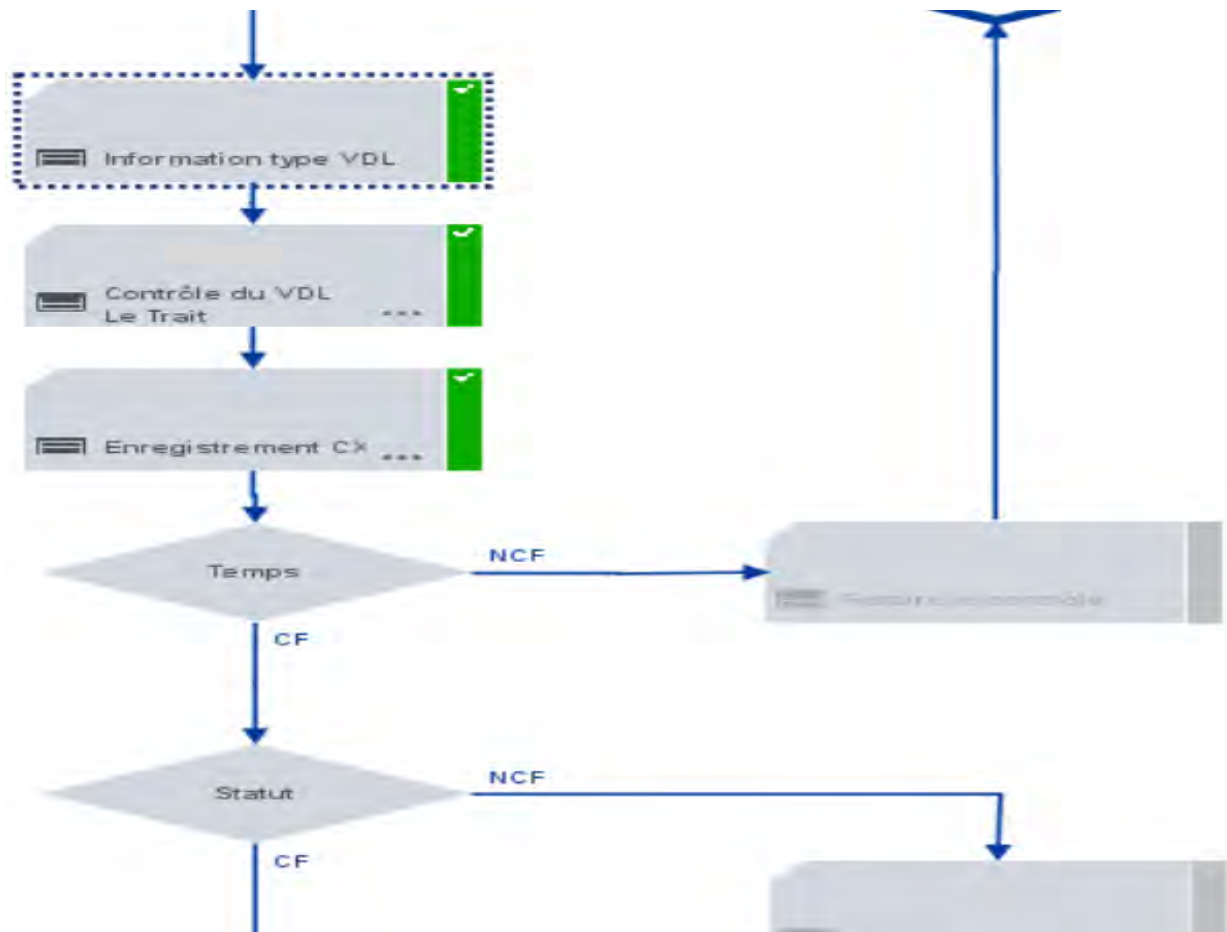


Figure 13 : Flowcharts du procédé de VDL sous MES

Les données inscrites restent inchangées par rapport au dossier de lot papier. La raison du VDL doit être renseignée ainsi que le type, le poste, le temps et la conformité des 3 étapes. Si le système juge le vide de ligne NCF, ce dernier devra créer une « exception », cela va bloquer la suite logique du process et l'étape NCF devra être effectué jusqu'à atteindre la conformité attendue par le SI.

Pour l'entrée des données dans le MES, des codes à barres sont installés sur les lignes de conditionnement qui seront scannés par les opérateurs lorsqu'ils effectuent le VDL. Ces codes permettent au système d'intégrer le début et la fin de chaque étape et de calculer le temps requis, puis de passer à l'opération suivante. [11]

2.2.4 Les formulaires annexes au dossier de lot :

Des formulaires annexes procédurés permettent également de tracer le vide de ligne, un FORM (formulaire dédié) existe pour chaque ligne de conditionnement avec une codification unique afin de les différencier par exemple : **FORM-0020xx**.

Chaque ligne de conditionnement est différente par la capacité, la marque, la disposition et le format des équipements et des machines.

Chaque ligne possède un marché défini, avec différents pays car tous n'ont pas la même réglementation, les mêmes instructions et spécifications. Par exemple, une ligne peut être réservée spécifiquement aux États-Unis ou au Japon car leurs autorités compétentes au niveau réglementation vont s'avérer être plus strictes que certains autres pays d'Europe ou avoir des exigences spécifiques.

Ces formulaires sont utilisés lorsque la production doit effectuer un VDL supplémentaire, cela peut-être pour plusieurs raisons :

- Retraitement ou reprise de production,
- Anomalie du premier VDL,
- Arrêt week-end,
- Arrêt prolongé.

Ces formulaires comportent les 3 étapes du vide de ligne pour les 3 postes, donc ce document permet de tracer l'intégralité du VDL. Il comprend notamment les informations relatives aux articles de conditionnements lors des changements de formats (repiquages des articles comme le raccord du papier pelable au poste 2 ou encore le raccord de la notice au poste 3). De plus, des pages sont disponibles également pour effectuer un deuxième VDL si malheureusement des opérateurs habilités retrouvaient des composants/seringues lors du premier VDL.

Les formulaires sont présents dans le dossier et inscrits dans la liste des formulaires et documents joints au dossier de lot qui se situe dans les premières pages du dossier ; la production coche A pour « approuvé » ou NA pour « non approuvé », enregistre le numéro de copie contrôlée et la quantité imprimée puis coche OK ou KO pour la réconciliation, c'est-à-dire garantir la présence du FORM ou du DOC (Document) dans le dossier. L'assistant(e) AQ doit vérifier ces informations et doit faire une deuxième réconciliation avant la libération du lot. Lorsque d'autres FORMs sont ajoutés en cours de lot, une partie spéciale est à compléter par les opérateurs avec le numéro de FORM, numéro de copie contrôlée imprimée et la quantité imprimée présente dans le dossier de lot.

Un retraitement (reprise de production ou recontrôle) est une opération de production réalisé afin d'écartier une non-conformité décelée en cours de la production d'un lot. Dans ce cas, l'ensemble de la production conditionnée va être reprise donc « déconditionnée » et remise sur la ligne de packaging afin de pallier la non-conformité découverte lors des control in process (IPC). En cas de rendement non conforme, la présence de commentaires explicatifs est obligatoire ou bien une déviation doit être ouverte. Le retraitement peut être généralement réglementé selon 2 SOPs (procédures). La première permet de coter la criticité du défaut retrouvé, telles que mineur, majeur critique et la deuxième procédure permet de savoir en fonction du type de défaut, combien de seringues la production doit retraiter.

2.3 LES BONNES PRATIQUES DE VIDE DE LIGNE

Afin de garantir un vide de ligne conforme aux exigences des autorités, cette étape critique est procédurée afin d'harmoniser la pratique d'un vide de ligne et l'ensemble des bonnes pratiques au sein du site mais également au sein de l'entreprise globale et des autres entreprises pharmaceutiques.

Nombreuses sont les bonnes pratiques à connaître et à respecter sur ligne :

- Respecter le temps minimum par poste (environ une dizaine à une quinzaine de minutes)
- Respecter le sens de déplacement appelé le fil d'Ariane :

- 1) Avant-équipements
- 2) Avant-environnement
- 3) Arrière-environnement
- 4) Arrière-équipements

Le **fil d'Ariane** est un fil conducteur reliant tous les points de rétention de la ligne, il indique le chemin à suivre pour faire le vide de ligne et guider les opérateurs, (équipements, environnement). Des pictogrammes sont présents tout le long du fil permettant de mettre en évidence les zones à risques et d'effectuer certaines actions, ils sont collés sur les équipements et les machines.

Des pictogrammes délimitent ce fil :



Début du fil d'Ariane



Fin du fil d'Ariane

Le fil d'Ariane ne doit s'effectuer que dans un seul sens, il est formellement interdit de revenir en arrière, l'opérateur se trouverait désorienté et alors oublierait certaines zones à contrôler.

- Pour réaliser correctement le VDL, il faut connaître et respecter les pictogrammes sur les équipements :



Zone difficilement visible : zone à toucher



Lampe à utiliser



Indication du sens de déplacement



Pièce à démonter



Zone à regarder plus attentivement



Pièce à mettre en mouvement

- Toutes les données manuscrites ou informatiques du lot précédant doivent être enlevées de la ligne ou effacées lors de l'étape de nettoyage ;
- Identifier, signaler avec des panneaux (« Ne pas entrer vide de ligne en cours », par exemple) et fermer la ligne. Aucune personne n'effectuant pas le vide de ligne ne doit être présent afin d'éviter de déranger et de déconcentrer les opérateurs ;
- Éteindre le téléphone de la ligne, absolument aucun évènement ne doit interférer un vide de ligne ;
- Utiliser des lampes torches, pour les zones de rétentions sombres ou peu accessibles ;
- Utiliser des lunettes de protection ;
- Utiliser des gants, les opérateurs doivent être protégés lorsqu'ils vont introduire les mains dans les machines et les équipements ;
- Utiliser des goupillons lorsque les zones présentent un accès difficile ;
- Utiliser un gilet de haute visibilité lors du passage en magasin afin de s'identifier ;
- Vérifier que les aspirateurs sont vides ;
- Utiliser l'aspirateur et le balai lors de la vidange de la ligne avant de commencer le vide de ligne ;
- Vérifier sous les claviers d'ordinateur ainsi que les tiroirs des bureaux ;
- Utiliser un bac de couleur rouge pour placer les déchets retrouvés lors du vide de ligne.

Le contrôle « avant-équipements » pour l'ensemble des postes correspond aux équipements à vérifier, tels que :

- ERTM (machine de dépose de seringue nue en vrac)
- Pose TP (tige piston) / Assembleuse « Safety » / Étiqueteuse
- Convoyeur
- Thermoformeuse
- Encartonneuse
- Trieuse pondérale
- Encaisseuse/ Étiqueteuse caisse
- Palettiseur

Le contrôle « avant-environnement » comprend :

- Grille de PSO
- Bacs à rejet
- Aspirateurs, poubelles
- Tables, pupitres, sol, allées et palettes
- Absence de documentation du lot A
- Support des Challenge Tests

Le contrôle « arrière-environnement » correspond :

- Armoire de format et bloc électrique
- Sol, allées et palettes

Le contrôle « arrière-équipements » s'applique :

- Alimentation « Safety » et TP
- Arrière de l'ensemble des équipements

La zone du vide de ligne est délimitée par l'encadrement en rouge de la zone par un marquage au sol, chaque opérateur vérifie son poste délimité au sol la limite est représentée sur le schéma (figure 14) par une barre orange. L'ensemble des équipements est représenté depuis l'ERTM jusqu'au palettiseur.

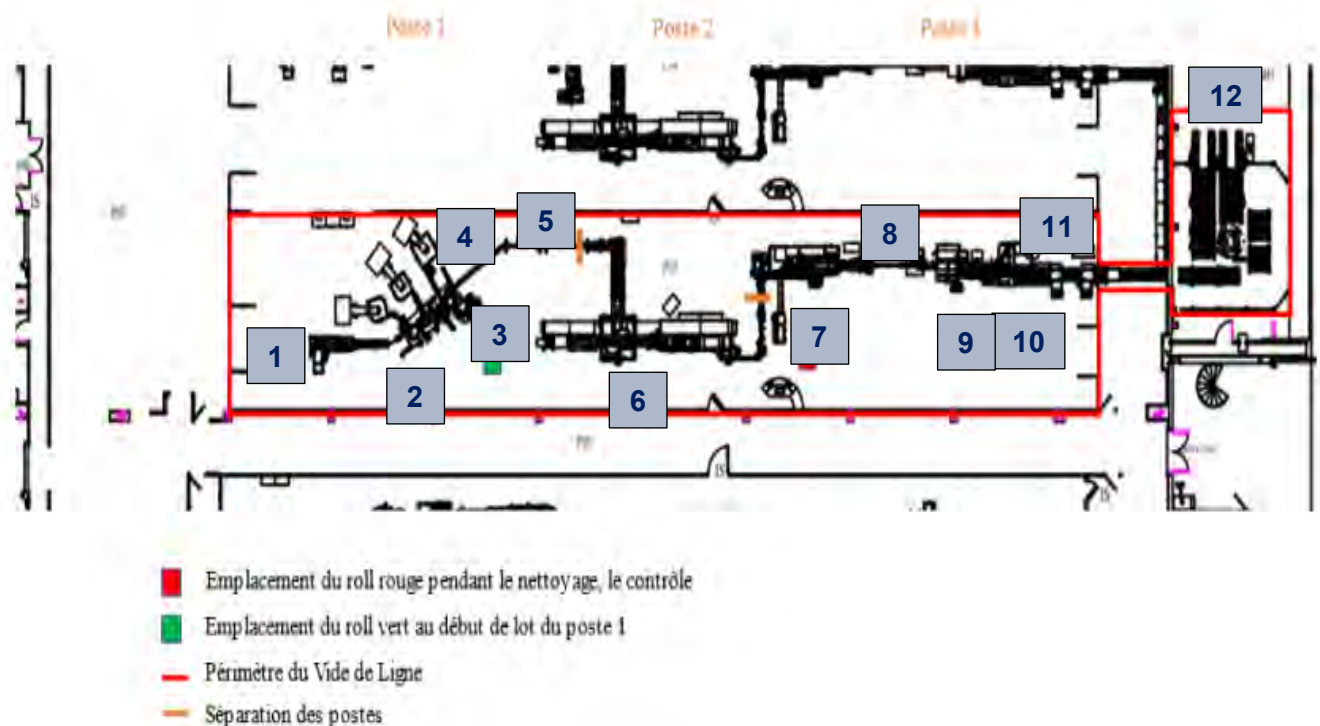


Figure 14 : Schéma d'une ligne de conditionnement

Présentation des équipements d'une ligne de conditionnement de seringue :

- **1- Machine de déchargement vrac** → Dépose de seringues en vrac non conditionnées (proviennent du mirage)
- **2- Assembleuse** → Pose d'une tige piston et d'un dispositif de sécurité (=Safety)
- **3- Marquage laser** → Grave sur les étiquettes seringues les mentions variables
- **4- Etiqueteuse** → Pose les étiquettes sur les seringues (safety)
- **5- Convoyeur(s)** → Permet le déplacement des seringues d'une machine à une autre
- **6- Thermoformeuse** → Forme à partir de rouleaux de PVC des blisters, dépose de seringues dans les alvéoles, collage d'un papier pelable afin de fermer les blisters
- **7- Encartonneuse** → Placement des blisters et de la notice dans des étuis
- **8- Trieuse pondérale** → Pèse les étuis
- **9- Encaisseuse** → Placement des étuis dans des caisses américaines et les scotchs
- **10- Imprimante** → Imprime les étiquettes de caisses

- **11- Étiqueteuse caisse** → Pose l'étiquette sur les caisses
- **12- Palettiseur** → Dépose les caisses sur les palettes

L'ensemble de ces machines est équipé de cellule (= caméra) qualité et de cellule fonctionnelle permettant de vérifier le bon fonctionnement.

2.4 HABILITATION AU VIDE DE LIGNE :

2.4.1 Formation à un vide de ligne :

Un processus d'habilitation doit être mis en place permettant de former le personnel à toutes les tâches d'un poste, d'évaluer son savoir-faire et d'enregistrer son habilitation dans les documents appropriés et de maintenir à jour l'archivage de celles-ci afin d'obtenir une traçabilité en cas d'audit ou d'inspection par les autorités compétentes. Toute personne effectuant une tâche doit dater et viser l'enregistrement de cette dernière ainsi que le tuteur.

L'habilitation d'un poste de travail comprend au préalable une **partie théorique**, qui consiste en une prise de connaissance du poste, de la méthodologie, ainsi que les procédures correspondantes. Dans un second temps, la formation se poursuit par la **partie pratique** en tutorat avec l'attribution d'un tuteur qui est une personne habilitée au poste, il doit être capable de transmettre son savoir-faire et avoir suivi une formation spécifique sur le sujet. La dernière partie intégrante de la formation est une **évaluation** de la personne à habiliter.

Le processus d'habilitation au vide de ligne a pour but :

- Définir ce qu'est un VDL (importance et conséquences de cette étape en cas de réalisation non-conforme)
- D'expliquer toutes les étapes afin de réaliser cette opération « critique »
- De former le personnel afin d'acquérir une méthode fiable pour réaliser les tâches de VDL
- De former le personnel au renseignement d'un FORM après avoir effectué un VDL (bonnes pratiques documentaire)
- D'évaluer le savoir-faire et d'enregistrer l'habilitation

La **partie théorique** est effectuée par une personne habilitée, il s'agit simplement d'une formation générale sur les principes et les risques qualité associés au VDL. A la fin de celle-ci, la personne en formation doit passer un test de QCM afin de valider les connaissances acquises. En général une note supérieure à 80% est attendue pour passer à la formation pratique mais en cas d'échec, un entretien sera organisé avec le formateur pour comprendre la raison de la faiblesse de la note obtenue puis la formation sera reprise depuis le début.

La **partie pratique** est effectuée par le tuteur désigné au préalable. Il doit bien évidemment être habilité au VDL depuis minimum 1 année, ne pas avoir eu de perte d'habilitation et d'anomalie VDL au cours des 6 derniers mois et être formé au tutorat au poste de travail. C'est une formation terrain sur les lignes de production, elle se compose principalement d'étapes d'observation. Le tuteur va présenter la ligne, les points critiques, le flux du VDL, la documentation et enfin l'observation d'un vide de ligne en situation réelle effectué par le tuteur.

L'**évaluation finale** comprend 3 tests, le premier est réalisé avec des leurres (composants, documentation, autres matériels → set de leurres fabriqués spécifiquement pour les formations et évaluations de VDL), qui vont être dissimulés (le poste, la ligne, le local) par le tuteur dans des endroits de criticités différentes (cf : partie *AMDEC*). Ces leurres doivent bien être identifiés, stockés ensuite hors ligne et la quantité de leurres est variable, leur nombre est connu par le formateur et bien entendu inconnu par la personne en formation. Afin d'être habilité au premier test la personne en habilitation doit trouver l'ensemble des leurres et doit renseigner correctement le formulaire de VDL.

La situation avec les leurres peut être réalisée soit :

- En activité de production

Fin lot A ➡ Débarassage/ Nettoyage ➡ Contrôle ➡ **Test des leurres** ➡ Vérification ➡ Début lot B

Figure 15 : Formation VDL situation leurres en activité

- En hors production

Fin lot A ➡ Débarassage/ Nettoyage/ Contrôle/ Vérification ➡ **Test des leurres** ➡ Débarassage/ Nettoyage/ Contrôle/ Vérification ➡ Début lot B

Figure 16 : Formation VDL situation leurres hors production

Le deuxième test peut s'effectuer en situation réelle ou bien avec des leurres également et enfin le troisième test se déroule en condition réelle c'est-à-dire entre 2 lots de production.

Fin lot A ➡ Débarassage/ Nettoyage ➡ Contrôle ➡ Vérification ➡ Début lot B

Figure 17 : Formation VDL en condition réelle

Les tests sont conformes si aucune seringue, composant, documentation ou matériel n'a été retrouvé sur l'ensemble des étapes du vide de ligne et si le formulaire de VDL est correctement rempli.

A l'issue de la **conformité** des 3 tests, le responsable d'équipe valide l'habilitation en l'enregistrant dans le formulaire d'habilitation correspondant et celle-ci aura une date de validité d'une année.

Il est important de souligner que chaque opérateur possède un classeur d'habilitation personnel dans lequel figure l'ensemble des habilitations et les dates de celles-ci.

En cas de **non-conformité** des 3 tests, un entretien avec l'opérateur, le tuteur et le responsable d'équipe est programmé dont le but est d'identifier les causes racines de l'échec. A la suite, l'opérateur doit reprendre la formation pratique puis le passage des 3 tests. Si les 3 tests sont toujours évalués non-conformes, l'opérateur ne pourra être habilité au pratique de vide de ligne.

L'ensemble de la procédure d'habilitation est représenté dans la figure 18.

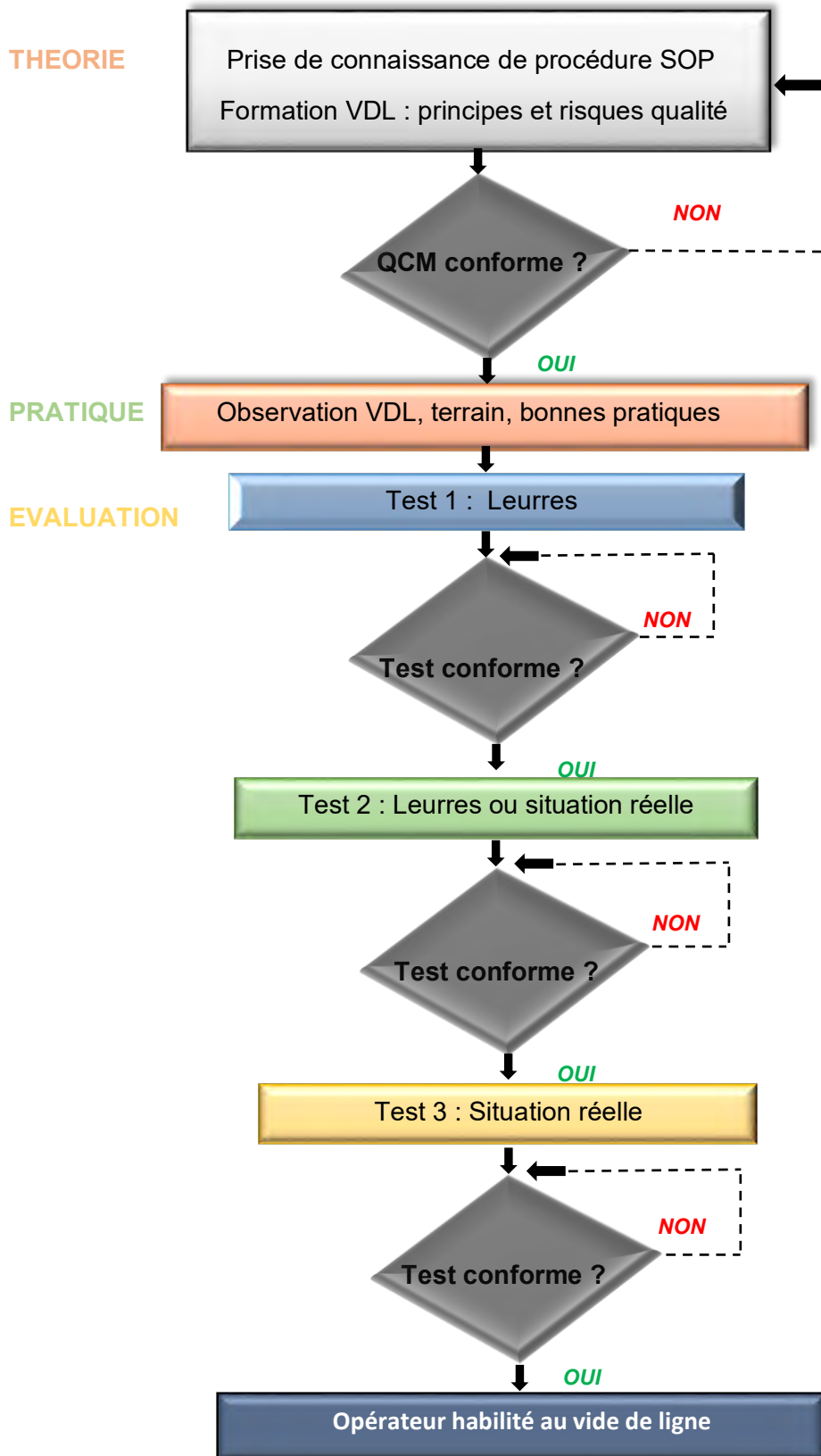


Figure 18 : Flowchart des étapes d'habilitation au vide de ligne

2.4.2 Suspension d'habilitation :

Toutes habilitations acquises peuvent faire l'objet d'une suspension, cette responsabilité incombe au responsable du secteur concerné. La raison et la justification de la suspension doivent être renseignées dans le formulaire d'habilitation, ainsi que les conditions de recouvrement de l'habilitation.

Une suspension peut-être la conséquence de :

- Période de 6 mois d'absence au poste (arrêt ou changement de poste)
- Écarts répétés
- **Anomalie de vide de ligne**

Lors d'une erreur de VDL commise par un(e) opérateur/trice (ex : une seringue, un composant non découvert sur la ligne), l'habilitation est suspendue le temps d'investiguer sur la root cause (=cause racine) de cet évènement.

- Si la cause détectée est autre qu'une erreur humaine, la suspension est annulée et la personne peut continuer d'effectuer sa mission de vide de ligne.
- Si la cause s'avère être une erreur humaine, l'habilitation est perdue. Dans ce cas un entretien avec le manager hiérarchique est obligatoire avant d'élaborer un processus de réhabilitation.

2.4.3 Processus de réhabilitation au VDL :

Ce processus de réhabilitation peut concerner l'ensemble des opérateurs d'un site périodiquement (minimum 1 fois par an), l'ensemble des opérateurs d'un site, afin de maintenir et garantir les compétences acquises. Ce processus concerne notamment les pertes d'habilitation indiquées dans le paragraphe ci-dessus.

Dans le cas où l'habilitation arrive à péremption, une réhabilitation est jugée indispensable à la réalisation des tâches d'un poste.

- Péremption remonte à plus de 6 mois → le processus entier d'habilitation est à re faire.
- Péremption remonte à moins de 6 mois → un seul vide de ligne est à réaliser soit avec présence de leurres soit en condition réelle.

L'ensemble de ces processus est documenté, enregistré et archivé par les responsables d'équipes.

2.5 IMPACTS & CONSEQUENCES D'UN VIDE DE LIGNE NON CONFORME

2.5.1 Aspect Moral & Santé :

L'opération de vide de ligne est l'étape critique du processus de conditionnement d'un lot. Rappelons ce que signifie un « VDL non conforme » : il s'agit tout simplement du fait de retrouver des composants du lot A après le débarrassage et le nettoyage de la ligne, cela se surnomme un « **Mix-Up** » qui signifie littéralement « mélanger ». Ce terme est employé lorsqu'une seringue ou article de conditionnement se trouvent sur le fil de production c'est-à-dire qu'elle ou il peut se mélanger à d'autres lots sans intervention humaine, par exemple une seringue retrouvée à terre n'est pas considérée comme étant un « Mix-up ».

Quelles sont les conséquences d'un Mix-up ? Un vide de ligne non conforme peut-il entraîner un réel impact sur l'entreprise ?

Nombreuses sont les conséquences d'un mauvais vide de ligne, comme nous allons le voir celles-ci sont classées par ordre chronologique :

I- Atteinte/ Risque patients :

C'est l'une des conséquences les plus graves et des plus importantes, le patient peut se voir administrer un médicament ou une dose différente de celle que les professionnels de santé lui avaient prescrite. Par exemple une seringue de **60mg/60ml du lot A** se retrouve dans le **lot B** avec des seringues de **20mg/20ml**, une erreur de dosage peut entraîner de graves effets indésirables et nocifs sur le patient, voir entraîner son décès. (De même lorsqu'une étiquette du **lot A** indiquant un dosage de **80mg/80ml** se retrouve collée sur une seringue du **lot B** de **40mg/40ml**.)

II- Retrait/ rappel de lot :

Par suite d'une déclaration d'un risque pour la santé publique tel qu'un effet nocif ou bien d'un décès à la pharmacovigilance, le lot auquel appartient le médicament en question doit être retiré ou rappelé. [12]

Le **rappel** de lot est une mesure intervenante lorsque les risques pour la santé ou la sécurité des consommateurs sont détectés après la mise sur le marché du produit. Il consiste à demander aux consommateurs de détruire ou de rapporter les produits défectueux déjà vendus afin de stopper leur consommation après distribution.

Un **retrait** est la récupération dans les rayons de vente ou des entrepôts du client, d'un produit ne répondant pas aux critères qualité du fabricant. Le professionnel en informe ses clients et/ou ses fournisseurs sans d'obligation d'informer les consommateurs. [13]

Les autorités compétentes doivent être informées de toute intention de rappel de produit, mais dans certains cas (par exemple décès de patients), des actions rapides visant à réduire les risques, dont le rappel immédiat de produit sont susceptibles d'être prises avant d'avoir informé les autorités.

III- Atteinte à la renommée et à l'image de l'entreprise :

Compte tenu de la médiatisation rapide des informations, les problèmes et les risques de santé publique ont bien entendu des répercussions sur la renommée de l'entreprise ainsi que son image à travers le monde, ayant alors pour conséquences un impact négatif sur les marchés, la demande et l'offre. Ce qui risque d'affecter *in finé* la situation financière de l'entreprise.

IV- Fermeture du site :

La conséquence finale et radicale peut consister en la fermeture du site par les autorités compétentes dans lequel aurait eu lieu la ou les non-conformités.

V- Licenciement des employés :

Consécutivement, l'ensemble de ces atteintes à la santé publique pourrait provoquer en ultime ressort le licenciement des salariés du site et plonger l'entreprise entière dans de graves difficultés.

Un vide ligne n'est donc pas une étape sans risque, il est important de l'effectuer avec sérieux, attention et en y consacrant du temps.

Nous allons, à présent étudier l'ensemble du processus qualité mis en œuvre lors de la découverte d'un composant pendant un vide de ligne.

2.5.2 Aspect Assurance Qualité & Production :

2.5.2.1 Ouverture et implémentation de déviations qualité

Lors d'un écart de vide de ligne aux procédures et aux BPF, une déviation doit être ouverte et doit être suivie d'une investigation afin de découvrir la cause racine de l'évènement qualité.

Une déviation est une situation qui s'écarte de la norme et qui doit être déclarée sur un logiciel de gestion dans lequel figure l'ensemble des déviations du site. La déclaration des déviations permet de maintenir un système qualité efficient.

Une déviation est une anomalie, un écart constaté par rapport à une instruction et/ou à une spécification approuvée, aux systèmes GxP ou à un engagement réglementaire.

Lors de l'étape de nettoyage et de contrôle il est « acceptable » de retrouver des composants du lot précédent (**lot A**) sur ligne mais à partir de l'étape de vérification, il s'agit du 3^{ème} contrôle de la ligne, il faut donc ouvrir une déviation et avertir le pharmacien responsable qualité du site. Lors de la découverte d'un composant en contrôle, celui-ci est mis en destruction et le VDL est finalisé or lors de la découverte pendant la vérification le composant est conservé pour l'investigation et une 2^{ème} vérification doit être réalisée.

Dans le cas où une seringue ou un composant datant de plusieurs lots antérieurs seraient retrouvés, une déviation doit être ouverte quelle que soit l'étape de vide ligne, (nettoyage, contrôle, vérification).

L'approche par le risque est largement préconisée en matière de gestion de la qualité pharmaceutique.

Pour cela, on définit différents niveaux de criticité pour une déviation et la gestion de déviations fait appel à différents outils d'investigation :

- Mineur
- Majeur
- Critique

Un défaut **mineur** est un défaut pouvant affecter l'apparence du produit et/ou faire appel à l'improvisation ou l'imagination du patient pour pouvoir utiliser le produit. Ce type de défaut ne présente aucun risque pour la sécurité du patient et le produit répond aux spécifications réglementaires.

Un défaut **majeur** est un défaut qui affecte potentiellement l'utilisation du produit ou rendre le patient suspicieux de sorte qu'il renoncera à l'utilisation du produit. Ce type de défaut n'a pas d'effet sur la sécurité du patient et le produit répond aux spécifications réglementaires.

Un défaut **critique** est une déficience d'un produit, d'un système, ou d'un service pouvant engendrer des risques sur la santé des utilisateurs et/ou provoquer un non-respect des spécifications de pureté, d'identification ou réglementaire et/ou rendre le produit inutilisable. [14]

Le créateur de la déviation doit alors décrire l'évènement qualité de la façon la plus claire et la plus concise possible. Pour cela un outil ou une méthode appelée le **QQOQCCP** est indispensable à la compréhension de la non-conformité détectée.

- **Quoi** : Description de l'anomalie, de quoi s'agit-il ?
- **Qui** : Description des acteurs et de leur fonction, qui a découvert l'anomalie ? Qui était présent ?
- **Où** : Description des lieux, quelle ligne ? Quel équipement ? Quelle salle ? Quel secteur ?
- **Quand** : Description des temps (date de l'évènement) Quand a été découverte l'anomalie ? Depuis quand avez-vous ce problème ?
- **Comment** : Conditions et circonstances de la découverte du problème, comment l'anomalie a été découverte ?

- **Combien** : Quantités impactées par l'anomalie, nombre de défaut(s) retrouvé(s) par produits et par lot.
- **Pourquoi** : Ecart par rapport au(x) procédure(s), pourquoi est-ce un problème ? Ecart par rapport à quel document qualité ?

Une investigation doit se poursuivre afin de découvrir la root cause dans le but d'appliquer par la suite des CAPAs et des plans d'actions correctifs, puis des ER afin de s'assurer de l'efficacité des actions correctives et/ou préventives. L'investigation permet de déterminer l'occurrence de l'évènement, l'impact produit (mineur, majeur, critique) et la compliance Gxp, c'est-à-dire l'impact réglementaire des BPF à respecter.

Une cause première est un ou plusieurs facteurs qui sont à l'origine de la cause directe avec pour conséquence un évènement indésirable et, qui, s'ils avaient été éliminés ou modifiés, auraient empêché cet évènement jugé indésirable.

La cause racine peut-être de différentes natures :

- Matériel
- Matière
- Méthode
- Milieu
- Main- d'œuvre (erreur humaine)

L'erreur humaine est une erreur involontaire causée par une personne, limitée à une erreur de prise de décision, une erreur d'attention ou une perte de mémoire. [15]

De nombreux outils vont permettre d'investiguer afin de trouver la root cause et/ou les causes secondaires :

- Les interviews sur le terrain = **GEMBA**
- 5M (Matériel, Matière, Méthode, Milieu, Main d'œuvre) + Machine, Mesure = **Diagramme d'Ishikawa**
- Les 5 pourquoi ?
- A3
- QOs (process confirmation)
- Brainstorming
- Arbre des causes
- Diagramme de pareto [16]

Remarque : Le terme « gemba » vient du japonais et signifie « le vrai lieu » ou « Terrain », dans le Lean Management « gemba » est le lieu le plus important pour une équipe, c'est le point de situation où le travail s'effectue effectivement. [17]

Le A3 a été développé par l'entreprise multinationale Toyota autant comme un outil de résolution de problèmes que comme un moyen « d'aligner » toutes les forces vives d'une entreprise pour l'atteinte de ses objectifs stratégiques. Son format A3 force les rédacteurs à se limiter à des points prioritaires, Il traite les thèmes cruciaux suivants :

- Le contexte,
- Le problème,
- Les objectifs à atteindre,
- Les causes probables,
- Les mesures possibles pour atteindre les objectifs,
- Le plan d'actions mis en œuvre. [18]

Les conformités de vide de ligne, c'est-à-dire la découverte d'un composant « étranger » peuvent avoir un impact côté de mineur à critique (figure 19), d'où l'importance de l'étape d'investigation.

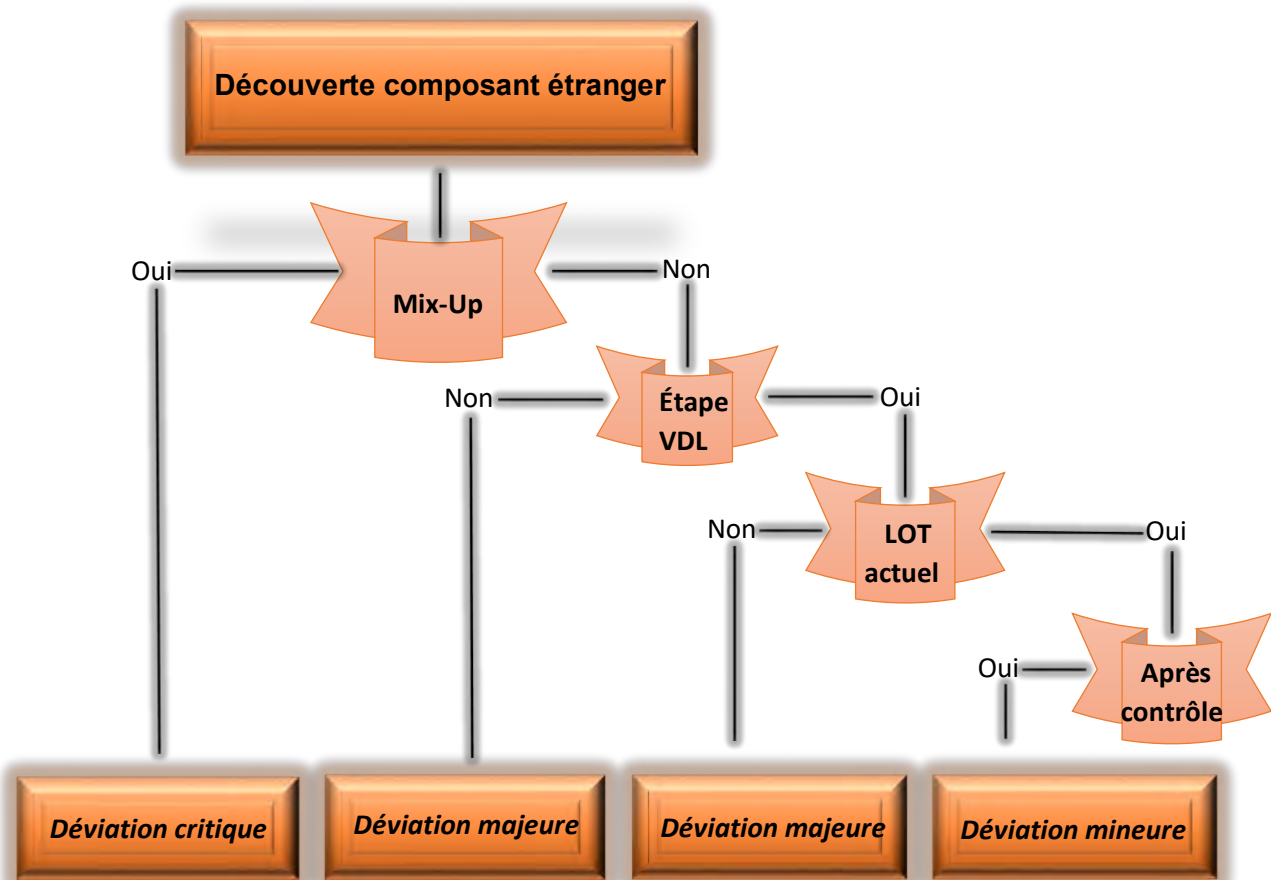


Figure 19 : Arbre de décision de cotation de déviation

En complément du schéma ci-dessus, l'unique cas dans lequel l'ouverture d'une déviation n'est pas nécessaire est, lorsque l'élément découvert ne constitue pas un **mix-up**, qu'il s'agit d'un élément du lot actuel et quand cela se produit avant l'étape de contrôle. Lors de la découverte d'un composant en étape de nettoyage et de contrôle, cet incident est seulement documenté dans le dossier de lot ou dans le formulaire de VDL correspondant.

Une fois l'investigation close et la root cause déterminée, l'identification et la mise en place de CAPA est indispensable ainsi que la mise en place de revue d'efficacité.

Les CAPAs sont des actions correctives et préventives afin d'éliminer la cause de la non-conformité ou anomalie pour prévenir sa récurrence ou afin d'éviter l'apparition d'une non-conformité. [1] Elles sont nécessaires pour mettre en place une stratégie d'amélioration de ces processus. La recherche de CAPAs est fonction du niveau de la déviation, de l'existence d'actions similaires, des ressources et des difficultés de réalisation. [14]

Une revue d'efficacité est une étude portant sur l'efficacité des actions correctives et préventives implémentées (CAPA) pour éviter la récurrence d'une déviation. La revue d'efficacité nécessite l'identification, la mise en place et le suivi de paramètres permettant de mesurer cette efficacité. [14] Une fois la/les CAPA(s) et la/les ER identifiée(s), elles sont implémentées et l'investigation ainsi que l'évènement sont clôturés, enregistrés et archivés.

2.5.2.2 Retraitement de la production

On appelle un « retraitement » ou une « reprise de production », une action entreprise en vue de conférer la qualité requise du lot jugé non conforme. L'ensemble de la production ou une partie du lot peut être reprise. La définition française d'un retraitement est une action en vue de modifier des données, ou une matière. [19]

Lors de la découverte d'un composant sur ligne en cours de production, un processus de retraitement devra être lancé. La non-conformité est liée indirectement à un VDL non conforme car l'élément étranger n'a pas été retrouvé pendant l'étape de VDL mais lors du conditionnement d'un nouveau lot de produit. A ce moment-là l'ensemble du lot précédent doit être retraité afin de s'assurer de l'entière qualité lors du packaging. Les opérateurs vont « dé conditionner » c'est-à-dire enlever l'intégralité des articles de conditionnements afin d'obtenir la seringue nue et de la reconditionner s'il n'y a aucun signalement de non-conformité.

Lorsqu'il ne s'agit pas de la découverte d'un composant étranger, la criticité du défaut détecté doit être répertoriée (**mineur**, **majeur**, **critique**), d'après une procédure, puis en fonction de la criticité, le nombre de seringues reprises est fixé.

3 ROLES DES INSPECTIONS & DES AUDITS POUR LE VIDE DE LIGNE

3.1 LES INSPECTIONS PHARMACEUTIQUES PAR LES AUTORITES COMPETENTES

Une inspection est effectuée par une **autorité réglementaire** (ANSM, FDA, TGA, PMDA) permettant de veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé. Au travers de son activité d'inspection, l'ANSM veille à la qualité des pratiques des opérateurs (fabricants, exploitants, importateurs, distributeurs, promoteurs d'essais cliniques, investigateurs, installations d'essais...) ainsi qu'à la qualité et à la sécurité des produits de santé, y compris des matières premières. Ainsi l'ANSM : contribue à définir les cadres réglementaires opposables (notamment les bonnes pratiques : BPF, BPC, BPD, BPPV, BPL, BPP), aux niveaux national, communautaire et/ou international. Elle gère les établissements (autorisations, agréments, déclarations...), s'assure que les dispositions réglementaires opposables sont mises en œuvre, par des inspections sur le terrain (en France ou à l'étranger) dans le cadre d'un programme annuel ou inopinées.

L'objectif d'une inspection est : d'apprécier la conformité des opérateurs pharmaceutiques aux bonnes pratiques ou référentiels en vigueur pour une activité, un produit ou un essai clinique ou non-clinique, et de s'assurer de la capacité des opérateurs à produire des données et/ou des produits de santé de qualité, de mener des investigations techniques à la suite d'un signalement, de recueillir le cas échéant des faits permettant la conduite d'actions administratives ou judiciaires. Le programme annuel d'inspection est organisé, là encore, selon une approche par le risque qui associe : les requis réglementaires, le risque intrinsèque lié aux activités exercées par les opérateurs, l'historique d'inspection des opérateurs, les signalements reçus par l'ANSM. [20]

Selon l'ANSM : « Tout produit de santé présente des bénéfices mais aussi des risques : on parle de balance bénéfice/risque. Notre mission est de nous assurer que cette balance est positive, c'est-à-dire que les bénéfices pour le patient sont supérieurs aux risques, et ce, tout au long du cycle de vie du produit de santé. »

L'ANSM exerce donc une surveillance constante des produits de santé, dans le but de vérifier de façon continue que le rapport bénéfice/risque reste positif après la commercialisation, en vie réelle, et de renforcer si nécessaire la sécurité des produits de santé. [21]

Une inspection se base généralement sur des questions fermées avec pour seules réponses « oui » ou « non ». L'inspection évalue en détail un produit, un lieu de travail et les pratiques mises en œuvre sur le site, pour cela l'inspecteur utilise d'un plan et d'une liste de points à vérifier. [22]

Tous les secteurs doivent être inspectés à intervalles réguliers suivant un programme préétabli, afin de vérifier leur conformité avec les principes d'AQ et doivent être accompagnés d'un compte rendu contenant toutes les observations faites lors des auto-inspections et si besoin des propositions de mesures correctives (et/ou préventives).

3.2 AUDITS

L'audit est une activité de contrôle assurée par un auditeur qui, après vérification approfondie, délivre à une organisation une assurance sur le degré de maîtrise de ses opérations et des conseils pour les améliorer. L'audit examine les procédés de l'usine ainsi que sa performance sur la base de standards et directives spécifiques. L'objectif est d'identifier le respect et le non-respect des spécifications, standards.

Un audit est basé sur l'observation et l'auditeur jouit de prérogatives étendues qui lui confère notamment le droit d'interroger les collaborateurs. L'aspect important d'un audit est le retour sur les points non conformes, ce qui permet de mettre en place un plan d'action afin d'améliorer le système actuel. Un audit peut être externe ou interne. [22]

Les audits constituent donc des outils incontournables en assurance qualité, conduit par des organismes externes à l'entreprise ou réalisés en interne.

Un audit est une évaluation d'une personne, d'une tâche, d'un poste de travail, d'une organisation, d'un système, un processus, des procédures, d'une entreprise ou encore d'une production. Il vérifie la capacité des opérations à délivrer un produit sécurisé avec efficacité et en conformité. [23]

3.2.1 Audit externe

L'audit externe dit de niveau 4 est un examen réalisé par un intervenant extérieur et indépendant, ayant un intérêt à l'égard de l'organisme, tel que les clients ou d'autres personnes agissant en leur nom comme les autorités, les clients, les consultants ou les cabinets d'audit. Le principe est de s'assurer que l'entreprise ne cache pas les dysfonctionnements. [23]

Les objectifs généraux d'une pratique d'audit externe consistent à vérifier que les résultats obtenus correspondent aux résultats prévus. Il s'agit notamment de détecter les dysfonctionnements éventuels ainsi que leurs causes et de mettre en évidence les améliorations nécessaires. [24]

3.2.2 Audit interne

La norme ISO 19011 définit l'audit interne comme un processus méthodique qui permet d'obtenir des preuves tangibles et de réaliser une évaluation de manière objective.

L'audit interne examine les processus, les procédures et les pratiques de l'organisation pour s'assurer qu'ils sont en conformité avec la politique qualité et les normes de qualité établies. De plus, il s'agit d'un outil participant à l'amélioration continue de l'organisation.

L'audit interne est une activité indépendante et objective qui donne à une organisation une assurance sur le degré de maîtrise de ses opérations et lui apporte ses conseils pour l'améliorer. L'audit interne s'assure que les dispositifs de contrôle interne d'une organisation sont efficaces, il aide cette organisation à atteindre ses objectifs en évaluant, par une approche systématique et méthodologique, ses processus de gouvernance, de management des risques et de contrôle en faisant des propositions pour renforcer leur efficacité. [25] Ce type d'audit est considéré comme étant un contrôle de conformité.

À la suite de sa mission de contrôle, l'auditeur interne envisage les changements nécessaires pour améliorer la situation si des dysfonctionnements sont constatés.

L'ensemble des observations sont inscrites dans un rapport d'audit, ce qui permet de définir de nouveaux objectifs.

Le rapport doit formuler des solutions d'amélioration du processus de management des risques, il doit pouvoir améliorer l'efficacité des procédures internes et relater les actions à entreprendre afin de corriger les dysfonctionnements détectés. [26]

L'intérêt de l'audit interne est d'aider une organisation à atteindre ses objectifs en évaluant son processus de management des risques et de gouvernement de l'entreprise.

Contrairement à un audit externe, le contrôle interne est mis en œuvre sous la responsabilité de l'entreprise elle-même.

3.3 AUTO-INSPECTION : QUALITY OVERSIGHT

Une auto-inspection est un examen périodique des conditions et procédures de travail par une équipe du lieu de production, en vue de vérifier l'application des bonnes pratiques de fabrication et de production pharmaceutique et de proposer aux responsables d'éventuelles mesures correctives et ou préventives, [27] en prévision d'une inspection par les autorités de santé.

Une auto-inspection peut être effectuée par l'entreprise elle-même, d'après les BPF *Chapitre 9* : « L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto-inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus. »

De la même manière que pour les audits, une auto-inspection permet d'identifier les écarts qui pourront être corrigés à l'aide de CAPA. [28]

« Des auto-inspections doivent être conduites, de façon indépendante et approfondie, par des personnes compétentes de la firme et désignées à cet effet. Des audits indépendants effectués par des experts externes peuvent également s'avérer utiles. » [1]

Afin de vérifier les bonnes pratiques de VDL et les habilitations des opérateurs des auto-inspections sont réalisées par un autre secteur que la production dans la plupart des cas, il s'agit de l'AQ. Ces auto-inspections sont des visites qualité sur le terrain appelées « QualityOversight », ce qui signifie : « Surveillance de la Qualité ». Elles vont être effectuées au moins 1 fois par an, dans le but de vérifier si les bonnes pratiques sont respectées, d'identifier les écarts au standard et de définir un plan d'action. Les personnes observant les opérateurs et le leader doivent bien entendu être habilités au VDL et avoir suivi la formation théorique.

En général, un FORM est utilisé comme support de traçabilité et d'intégrité des données dans lequel figure le nom du responsable d'équipe et du leader du QualityOversight ainsi que les opérateurs participant au VDL. Lors d'une auto-inspection les leaders posent des questions ouvertes afin d'évaluer les connaissances théoriques des opérateurs, telles que :

- « *Qui peut effectuer le VDL ?* »
- « *Pouvez-vous me présenter les différents documents d'enregistrement des VDL ?* »
- « *Quelle est la méthodologie d'habilitation au VDL ?* »
- « *Après quelles opérations doit-on réaliser le VDL ?* »
- « *Que vérifie-t-on lors d'un VDL ?* »
- « *Que faites-vous lorsque vous retrouvez un composant à l'étape de contrôle ? Et à l'étape de vérification ?* »
- « *Quelles sont les conséquences d'un mauvais vide de ligne ou d'un oubli de réalisation ou de vérification ?* »
- « *Dans quel cas peut-on garder des composants en « Rest Fab » ?* »

Il s'agit pour la première partie d'une interview entre l'opérateur (audité) et l'AQP (auditeur). Ce FORM est en copie contrôlée avec un numéro unique, la raison de l'impression et le nom et le prénom de la personne responsable de l'action afin de garder une traçabilité en cas d'éventuel audit/ inspection et de savoir également quelle personne a imprimé et utilisé cette copie.

L'équipe d'auditeurs se compose de 3 personnes de l'AQP afin de suivre simultanément les 3 opérateurs sur les 3 postes lors du VDL. Les auditeurs observent le VDL en « mode fantôme », c'est-à-dire en retrait et ils ne doivent faire part de leurs commentaires seulement à la fin pour ne pas les déranger. Il est important que les opérateurs ne soient pas perturbés, aucun opérateur d'une autre équipe ne doit entrer sur la ligne afin de ne pas interférer dans cette étape critique. Des barrières, des bannières ou des panneaux sont installés à l'entrée de la ligne signalant le VDL en cours. Les opérateurs remplissent en simultané le dossier de lot (papier ou électronique) cela confirme le besoin nécessaire de calme et de silence, de plus un VDL conforme peut durer en moyenne 2 heures, c'est une étape qui exige une grande concentration auprès des opérateurs et du chef de ligne, (seules les personnes effectuant le VDL et les personnes du service Qualité sont habilitées à rester sur la ligne, afin de minimiser le nombre de personnes et de garantir une totale concentration).

Après la réalisation complète du vide de ligne une deuxième interview avec des questions ouvertes est nécessaire, telles que :

- « *A votre avis, comment le processus du VDL peut être amélioré ?* » :
 - Conserver le savoir-faire des bonnes pratiques de VDL en pratiquant fréquemment sur l'ensemble des lignes
 - Obtenir des lampes plus performantes
 - Favoriser l'accès et l'environnement de travail sur ligne
 - Ajouter des zones de rétention
- « *Avez-vous des interrogations concernant le VDL ?* »

Le feedback est indispensable lors d'une inspection, il permet d'épiloguer sur les points positifs et négatifs qui ont été observés afin d'améliorer les pratiques, les conditions de travail et le système d'analyse de risque en mettant en place des plans d'actions de correction en coopération avec la production. Il est possible également que les auditeurs transmettent des rappels directement sur le terrain. L'auto-inspection se termine par une conclusion générale sur les bonnes pratiques observées.

Pour finir, les habilitations des opérateurs sont contrôlées en vérifiant la date de la prise de connaissance de la procédure de VDL, cela permet de s'assurer que l'opérateur a pris connaissance de la version effective de la SOP. Ainsi que la date d'habilitation au VDL en fonction des lignes et des postes, les opérateurs inscrivent alors leurs noms et prénoms sur le FORM permettant de conserver les données. L'ensemble de ces FORM doit être conservé et archivé afin de les présenter lors d'éventuelles inspections et ou audits par les autorités ou les organismes de certification.

4 AMELIORATION CONTINUE DES CONNAISSANCES ET DES PRATIQUES DE VDL DE LIGNE

4.1 APPLICATION & IMPLICATION SUR LE TERRAIN

4.1.1 Quality Oversight :

Les Quality Oversight effectués par l'AQ vont alors participer à l'amélioration des connaissances et des pratiques de VDL en étant présent sur le terrain. Ces auto-inspections ne sont en aucun cas un test, c'est la meilleure alternative pour avoir un autre point de vue des conditions réelles de travail des opérateurs, des risques ou des non-conformités qui peuvent survenir. Dans une approche d'amélioration continue, les Quality Oversight tentent de pallier les non-conformités aux écarts et aux déviations afin de prétendre à un niveau de performance optimum.

Les auto-inspection doivent être effectuées de façon régulière et étendues à l'ensemble des secteurs de l'entreprise et cela ne concerne pas seulement la production.

D'un point de vue général, les inspections et les audits par les autorités de santé permettent d'éclaircir les points de difficultés, d'avoir la possibilité d'améliorer les pratiques, les procédés et de se préparer pour une future inspection.

4.1.2 Confirmation de process :

Les process confirmation ou confirmation de process sont considérés aussi comme une auto-inspection afin d'observer l'activité sur le terrain, ils sont entrepris par un membre du secteur conditionnement de la production. Cela permet d'identifier les écarts compte tenu du mode opératoire de changement de lot, de communiquer avec l'équipe et de définir des plans d'action.

L'objectif est d'observer seulement 1 poste pour les 3 étapes de VDL, le process confirmation est moins exigeant et ne contrôle pas un VDL complet mais il doit se faire plus régulièrement que les Quality Oversight, (un process confirmation par semaine). Le principe reste le même que ceux effectué par l'AQ, un feedback doit être partagé à la fin. Et les prérequis du démarrage doivent être CF (ligne fermée, téléphone coupé, lampe fonctionnelle.).

Le process se déroule par étapes (nettoyage, contrôle et vérification). Le nom de la personne est requis, ainsi que :

- L'habilitation,
- Le matériel nécessaire,
- La connaissance du MO,
- Le MO appliqué sur la ligne,
- Le temps minimum respecté.

Puis une observation générale des points positifs et des points d'amélioration s'il y'a lieu d'être est délivrée à l'ensemble des opérateurs.

4.2 ANALYSE DE RISQUE APPLIQUÉE AU VDL

4.2.1 AMDEC :

Comme cela a été évoqué précédemment, l'approche par le risque est largement utilisée pour la gestion de la qualité pharmaceutique. L'AMDEC est l'un des outils très utilisés dans ce contexte ;

Un risque est un danger plus ou moins probable ou une situation d'écart à la normale du fait. [29]

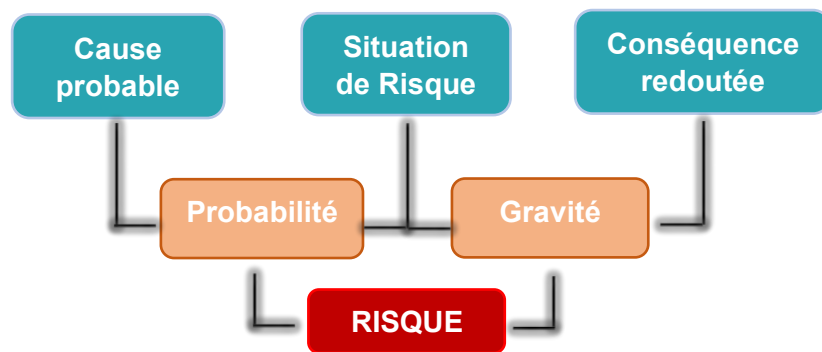


Figure 20 : Généalogie de l'apparition du risque

Un risque est le produit de la probabilité d'un dommage et de sa gravité

Selon l'ICH Q9 : « *Gestion du risque qualité* » ; dans l'industrie pharmaceutique la mise en place d'un système de management et de la gestion du risque qualité est indispensable, la protection du patient doit être considérée comme de première importance.

La qualité du produit doit être maintenue pendant tout le cycle de vie du produit, afin que les caractéristiques pour la qualité du médicament restent conformes à celles déterminées lors des études cliniques. Une approche efficace de la gestion du risque qualité peut permettre de garantir un haut niveau de qualité du médicament pour le patient, en utilisant des moyens proactifs d'identification et de maîtrise des dommages potentiels pendant le développement et la fabrication. [30]

Les guidelines ICH sont des lignes directives ayant pour objectif d'harmoniser les pratiques d'enregistrement des médicaments à usage humain à l'international, (USA, Japon et Europe). Les guidelines ICH contribuent à harmoniser les attentes et les pratiques relatives à la qualité, la sécurité, l'efficacité et dans des domaines multidisciplinaires. [31]

Selon la norme ISO 9001 « *Système de Management de la Qualité* », le risque qualité doit être identifié, maîtrisé dans le cadre de l'amélioration continue afin de démontrer l'aptitude à fournir constamment des produits et des services conformes aux exigences des clients (patients) et aux exigences légales et réglementaires applicables.

L'ISO est une organisation internationale de normalisation non gouvernementale et indépendante, des experts sont réunis pour élaborer des normes d'application volontaire (contrairement aux réglementations), les normes sont révisées tous les 5 ans. [32]

De plus, cette norme vise à accroître la satisfaction de ses clients par l'application efficace du système, y compris les processus d'amélioration du système et l'assurance de la conformité aux exigences des clients et aux exigences légales et réglementaires applicables. [32]

Contrairement aux textes publiés par les ICH, les normes ISO ne s'appliquent pas seulement aux organismes pharmaceutiques, mais à toute entreprise qui doit cultiver un système de management de la qualité. [33]

L'analyse de risque est donc primordiale afin d'améliorer les pratiques et d'optimiser le temps en se concentrant sur les risques pouvant avoir un impact sur la qualité ou la sécurité des patients. Le risque zéro n'existe pas, l'évaluation du risque qualité doit reposer sur la connaissance scientifique et doit être liée à la protection des patients. Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré. [34]

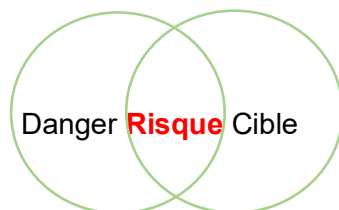


Figure 21 : Composition d'un risque

Le danger est une source potentielle de dommages et une cible pour tout ce qui est en contact avec le danger, et c'est précisément ce qui fait que le risque se matérialise.

L'analyse du risque est l'estimation du 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. Grâce à certains outils de gestion du risque, la capacité à détecter les dommages (défectabilité) est également un facteur pris en compte dans l'estimation du risque (ICH Q9). [30]

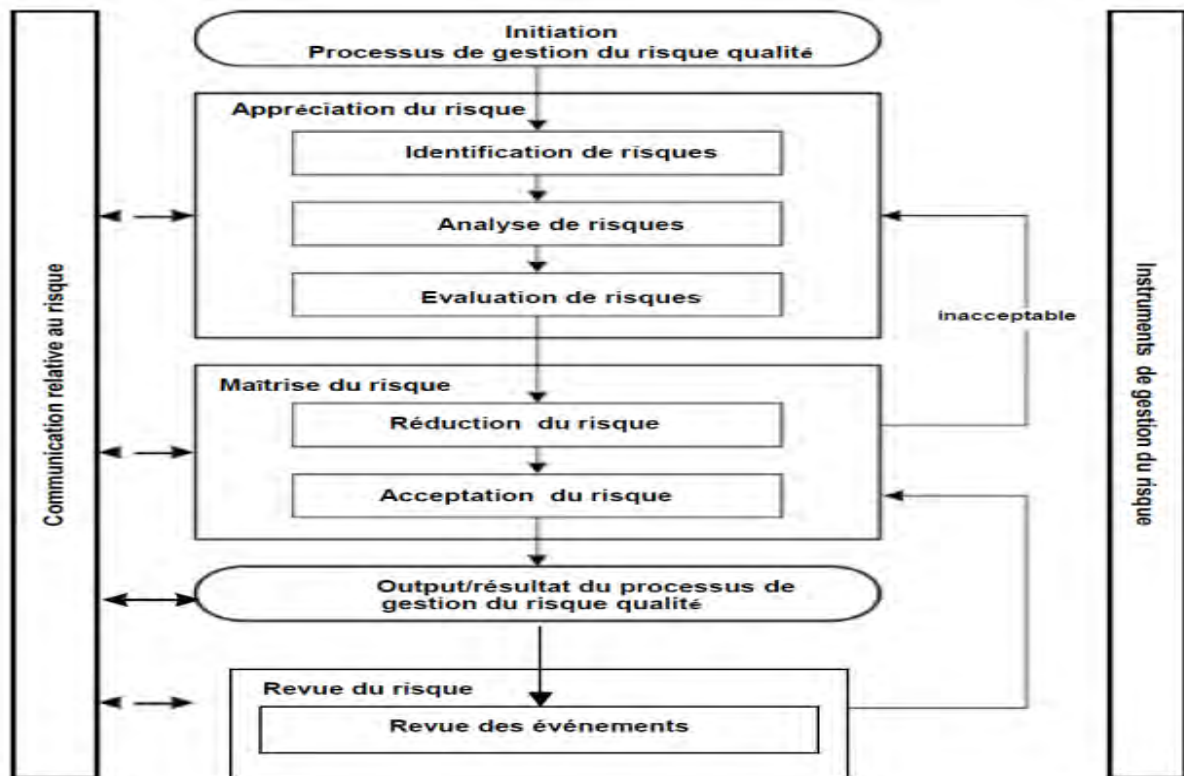


Figure 22 : Processus gestion du risque [30] ; [33]

L'analyse de risque peut se référer aux produits, aux procédés, équipements, (locaux), aux personnels ou encore aux matières, (5M).

En outre, l'industrie pharmaceutique et les autorités compétentes peuvent évaluer et gérer le risque à l'aide d'outils de gestion du risque reconnus et/ou de procédures internes, comme l'**AMDEC**.

AMDEC signifie : analyse des modes de défaillance, de leur effet et de leur criticité (Failure Mode Effects Analysis - FMEA). [29] C'est un outil qui permet d'identifier les défaillances potentielles d'un système et de les hiérarchiser selon leur criticité afin de les maîtriser. Il est utilisé pour déterminer la criticité de risque en combinant la **gravité G**, l'**occurrence O** et la **détection D** afin de définir un seuil acceptable.

$$\text{Indice de criticité} = G \times O \times D$$

Figure 23 : Calcul de l'indice de criticité



Figure 24 : Schéma de la constitution de la criticité

Cette technique peut être très utile concernant des processus tels que : les équipements, les procédés et pour l'identification des paramètres critiques d'un procédé par exemple. [16]

La méthode pour élaborer une AMDEC se décompose de la façon suivante :

- Décrire les fonctions du système,
- Réaliser l'Analyse Fonctionnelle du système étudié,
- Rechercher les modes de défaillance,
- Rechercher les potentielles causes,
- Coter l'**occurrence** de l'événement (**O**),
- Etudier les conséquences,
- Coter la **gravité** (**G**),
- Etudier les moyens de détection,
- Coter la **défectabilité** (**D**),
- Choisir des échelles de cotation (**O**, **G**, **D**),
- Définir un seuil d'acceptabilité du risque,
- Coter le risque RPN (Risk Priority Number) : $O \times G \times D$,
- Rechercher et mise en œuvre de CAPA.

C'est un outil structuré et d'amélioration continue, c'est l'un des avantages de cette méthode, il assure également le traitement des 2 étapes du processus de management des risques, (ICHQ9) ainsi que l'appréciation et la maîtrise. L'inconvénient c'est que cette méthode est chronophage et son application peut s'avérer fastidieuse dans le cas de systèmes complexes.

Application de la méthode AMDEC à un vide de ligne en conditionnement :

➤ Cotation de la **Gravité** :

Cotation	Niveau de Gravité	Risque patient	Risque Réglementaire	Risque Financier
1	Mineur	Aucune ou peu d'impact sur la santé du patient	Aucune ou peu d'impact	Perturbation faible au niveau de la production
2	Majeur	Rappel de lot	Non-conformité majeure	Rappel de lot, atteinte à l'image de l'entreprise
3	Critique	Impact sur la santé du patient : maladie, décès	Non-conformité critique : falsification, fraude, risque injonction	Amende, mise en demeure, arrêt de la production

Tableau 1 : Cotation de la gravité : AMDEC

Remarque : On peut ajouter autant de niveau de risque que l'on souhaite cela va dépendre du type de système étudié. Dans le contexte du VDL, lorsque l'on classe un risque en niveau de gravité critique c'est qu'il a une forte possibilité d'entraîner un mix-up.

➤ Cotation de l'**Occurrence** :

Cotation	Niveau d'Occurrence	Fréquence Hz
1	Jamais	Aucun évènement survenu
2	Rare	Plusieurs fois / an
3	Occasionnel	Plusieurs fois / mois
4	Fréquent	Plusieurs fois / semaine

Tableau 2 : Cotation de l'occurrence : AMDEC

➤ Cotation de la **Déteçtabilité** :

Cotation	Niveau de la Déteçtabilité	Déteçtion
3	Nulle	Absence
2	Aléatoire	Déteçtions/ contrôles humains
1	Systématique	Déteçtions/contrôles à 100%

Tableau 3 : Cotation de la déteçtabilité : AMDEC

La **Gravité** et l'**Occurrence** doivent être combinés afin de déterminer un seuil.

Gravité / Occurrence	1	2	3
1	1	2	3
2	2	4	6
3	3	6	9
4	4	8	12

Tableau 4 : Combinaison de la gravité et de l'occurrence

Voici ci-dessous la signification du code couleur :

Le risque est acceptable, aucune réduction du risque n'est à envisager
Le risque n'est pas acceptable à priori, une réduction du risque est nécessaire ou une évaluation du rapport bénéfice/ risque
Le risque n'est pas acceptable, une réduction du risque est obligatoire

Tableau 5 : Légende et spécification du risque en fonction de la cotation

Enfin le tableau 4 va être combiné avec la **Déteçtabilité**.

G x O \ Déteçtabilité	1	2	3	4	6	8	9	12
1	1	2	3	4	6	8	9	12
2	2	4	6	8	12	16	18	24
3	3	6	9	12	18	24	27	36

Tableau 6 : Combinaison de G x O avec la déteçtabilité : détermination de la criticité

Ce dernier tableau va permettre de définir la **Criticité** du risque (**G x O x D**), ce qui va permettre de coter les différents risques, de les classer et de mettre en place par la suite des actions afin de corriger ou de prévenir à l'avenir ces risques.

Niveau de Criticité	Définition
Mineur	Risque acceptable ne portant pas atteinte aux patients et aux autorités réglementaires
Majeur	Risque significatif pour le patient, nécessité de réduire le risque
Critique	Risque de mix-up, risque de décès patient et non-conformité réglementaire, la mise en place de correction et de prévention du risque est obligatoire

Tableau 7 : Définition des niveaux de criticité

Voici ci-dessous quelques exemples de potentiels risques au niveau des équipements par poste puis les risques éventuels dans l'environnement de la ligne de conditionnement classés dans un tableau AMDEC. L'ensemble de ces risques sont ensuite cotés

Équipements Poste 1	Localisation du point de rétention	Risque de défaillance	Cause de défaillance	Contrôle	Évaluation du risque			Criticité	Actions correctives /préventives
					Gravité	Occurrence	DéTECTABILITÉ		
Machine déchargement vrac	Sur le tapis	Seringue nue	Seringue coincée	Respecter le fil d'Ariane	3	1	1	3	NA
	Derrière le tapis	Seringue nue	Seringue coincée	Respecter le fil d'Ariane	2	2	1	4	NA
	Sur le convoyeur	Seringue nue	Oubli lors de la Vidange	Respecter le fil d'Ariane	3	1	1	3	NA
	Dans le bac d'éjection	Seringue nue	Oubli	Respecter le fil d'Ariane	2	2	1	4	Remplacer par des bacs transparents teintés
	Sol	Seringue nue	Oubli	Vérifier absence seringue	1	3	1	3	Utiliser un balai pour faciliter le nettoyage
Assembleuse TP	Dans la tourelle	Seringue	Oubli vidange	Respecter le fil d'Ariane	3	2	1	6	NA
	Convoyer cylindrique	Seringue	Oubli lors de la vidange	Respecter le fil d'Ariane	3	2	1	6	Changer de carter, de convoyer (transparent)
	Sur prise électrique	Seringue	Bourrage seringue	Respecter le fil d'Ariane	1	2	1	2	NA
	Pupitre	Composant	Posé par un opérateur	Respecter le fil d'Ariane	1	1	1	1	NA
Étiqueteuse	Dans la tourelle	Seringue, étiquette	Oubli seringue, étiquette collée	Respecter le fil d'Ariane	3	2	1	6	NA
	Dans les bandes d'enroulement	Seringue, étiquette	Bourrage, Seringue	Respecter le fil d'Ariane	1	2	1	2	NA
	Sur l'arrivée d'air comprimé	Seringue	Bourrage seringue	Respecter le fil d'Ariane	1	1	1	1	NA
	Sur le bouton d'arrêt d'urgence	Seringue	Bourrage seringue	Respecter le fil d'Ariane	1	1	1	1	NA
	Sous rouleau étiquette	Étiquette	Collage étiquette	Respecter le fil d'Ariane	2	2	2	8	Utiliser un rouleau transparent

Tableau 8 : AMDEC VDL : équipements poste 1

Équipements Poste 2	Localisation du point de rétention	Risque de défaillance	Causes de défaillance	Contrôle	Évaluation du risque			Criticité	Actions correctives / préventives
					Gravité	Occurrence	Défectabilité		
Thermoformeuse	Sur les ventouses de robot de dépose	Seringues étiquetées	Lors de vidange des seringues ont pu rester accrochées	Respecter le fil d'Ariane (Bonnes pratiques)	3	2	1	6	NA
	Sur la laize	Seringues étiquetées	Lors de la vidange des seringues ont pu rester dessus	Respecter le fil d'Ariane (Bonnes pratiques)	3	2	1	6	NA
	Dans le bac de recyclage	Seringues étiquetées	Lors de la vidange des seringues ont pu rester dedans	Respecter le fil d'Ariane et procédures, Mo recyclage	2	2	1	4	Remplacer par des bacs transparents teintés
	Sur le socle du bac de recyclage	Seringues étiquetées	Des seringues ont pu tomber sur le socle lors du recyclage	Respecter le fil d'Ariane (Bonnes pratiques)	1	2	1	2	NA
	Plaque de scellage	Seringues étiquetées	Blisters restés sous la plaque	Respecter le fil d'Ariane (Bonnes pratiques)	3	2	1	6	NA
	Poste de découpe	Blisters retrouvés	Blisters restés au niveau de la découpe	Respecter le fil d'Ariane (Bonnes pratiques)	3	2	1	6	NA
	Bacs de déchets	Blisters retrouvés	Blisters tombés dans le bac	Respecter le fil d'Ariane (Bonnes pratiques)	1	1	2	2	NA

Tableau 9 : AMDEC VDL : équipements poste 2

Équipements Poste 3	Localisation du point de rétention	Risque de défaillance	Causes de défaillance	Contrôle	Évaluation du risque			Criticité	Action correctives/ Préventives
					Gravité	Occurrence	Défectabilité		
Encartonneuse	Dans la roue de distribution	Blisters retrouvés	Lors de la vidange des blisters ont pu rester coincés dans la roue	Respecter le fil d'Ariane	3	2	1	6	NA
	Dans la distribution notice	Blisters retrouvés et notices	Oublie de notice lors de la vidange	Respecter le fil d'Ariane	3	2	1	6	NA
	Sur le convoyeur	Blisters retrouvés	Oubli lors de la vidange	Respecter le fil d'Ariane	3	1	1	3	NA
	Dans la chaîne à étuis	Étuis retrouvés	Étape de vidange	Respecter le fil d'Ariane	3	2	1	6	NA
Trieuse pondérale	Sur le tapi	Retrouver des étuis	Étuis déformés, pliés ont pu rester coincés	Respecter le fil d'Ariane	3	1	1	3	NA
	Derrière le tapis	Retrouver des étuis	Lors d'un bourrage les étuis peuvent tomber	Respecter le fil d'Ariane	2	2	1	4	NA
	Dans le bac de rejet	Retrouver des étuis	Oubli	Respecter le fil d'Ariane	2	2	1	4	Remplacer par des bacs transparents
	Dans les emplacements CT	Retrouver des étuis	Oubli des étuis des CT	Respecter le fil d'Ariane	1	2	1	2	NA
Encaisseuse	Sur le tapis entrée	Retrouver des étuis	Oubli	Respecter le fil d'Ariane	3	2	1	6	NA
	Dans la chambre d'insertion	Retrouver des étuis	Oubli	Respecter le fil d'Ariane	3	2	1	6	NA
	Sur le convoyeur avant le magasin	Retrouver des caisses	Oubli	Respecter le fil d'Ariane	3	2	1	6	NA

Tableau 10 : AMDEC VDL : équipements poste 3

Environnement	Risque de défaillance	Causes de défaillance	Contrôle	Évaluation du risque			Criticité	Action correctives/ Préventives
				Gravité	Occurrence	Défectabilité		
Poubelle étiquette	Retrouver des étiquettes	Oubli de vider la poubelle	Ouvrir, vérifier la poubelle lors de la vidange	1	1	2	2	Ajouter des pancartes au-dessus des poubelles
Broyeur étiquette	Retrouver des étiquettes, (ou composants)	Composant posé sur le broyeur	Vérifier avant de commencer le VDL	1	1	1	1	NA
Armoire de caisse à outils/ de format	Retrouver des composants	Composant posé sur les armoires	Vérifier au-dessus des armoires lors de la vidange	2	1	1	2	Ajouter escabeaux / échelles afin de vérifier correctement la présence de composants au-dessus des armoires
Tables	Retrouver des composants	Composant posé dessus	S'assurer qu'il n'y ait plus rien dessus	2	1	1	2	NA
Bac de recyclage	Retrouver des composants	Oubli de composant dedans	S'assurer qu'il n'y ait plus rien dans les bacs	2	2	2	8	Renforcer la procédure et le MO « Recyclage »
Ordinateur	Retrouver des composants	Oubli de composant	Vérifier lors de la vidange	2	2	1	4	NA
Sous le clavier d'ordinateur	Retrouver des composants (étiquettes collées)	Étiquettes collées	Vérifier systématiquement avant le VDL	2	1	2	4	Ajouter des vignettes « flèches » afin de se rappeler de soulever le clavier
Bureau chef de ligne	Retrouver des composants (documents)	Oubli de composant	Vérification par la chef de ligne de l'état de propreté du bureau	2	1	1	2	NA
Dans l'armoire	Retrouver des composants	Composant déposé à l'intérieur	Vérifier l'ensemble des armoires lors de la vidange	1	1	1	1	Fermer l'armoire et donner les clés qu'aux chefs de ligne ou aux techniciens

Tableau 11 : AMDEC VDL : environnement

Les AMDEC s'appuient sur la connaissance du produit et du processus de vide de ligne, une fois les modes de défaillance établis et la mise en évidence des risques effectuée, la réduction du risque peut être utilisée pour éliminer, contenir, réduire ou maîtriser les défaillances potentielles. La maîtrise ou le contrôle du risque inclut la prise de décision visant à diminuer et/ou accepter des risques. L'objectif de la maîtrise ou du contrôle du risque est de ramener le risque à un niveau acceptable. La réduction du risque s'attache aux processus permettant de diminuer ou d'éviter un risque qualité lorsqu'il dépasse un seuil spécifié (acceptable).

D'après les 4 tableaux AMDEC, une majorité des risques éventuels sont finalement de criticité mineure ou majeure, s'étendant du poste 1 à 3 mais il faut notamment prendre en compte l'environnement dans lequel il existe également des zones de rétention. Peu d'entre eux entraîneraient un Mix-Up. Concernant les risques mineurs des actions ne sont pas obligatoirement mises en place cependant pour les risques majeurs elles sont fortement conseillées et obligatoires pour les risques critiques.

La gravité n'est donc pas le seul critère à prendre en compte, la fréquence (occurrence) et notamment la détectabilité peuvent modifier finalement le critère de gravité, soit en l'abaissant soit en l'augmentant. Il est donc important, dans une analyse de risque d'avoir à disposition l'ensemble des informations afin que cela certifie que l'analyse est significative. Prenons l'exemple d'une seringue retrouvée sur la trieuse pondérale au poste 3, la gravité est jugée critique mais lorsque l'on va prendre en compte l'occurrence et la détectabilité qui sont de niveau 1 ce qui signifie que cela n'arrive jamais et qu'on peut détecter ce risque systématiquement, la criticité est finalement mineure.

Cela va permettre d'accorder du temps en mettant en place des CAPA et des ER sur les risques de criticité importante et de perdre moins de temps sur les risques jugés mineurs.

Afin d'éviter au maximum les risques de non-conformité de VDL et de Mix-up, les opérateurs se doivent d'être correctement formés et de prendre sérieusement connaissance des procédures et des modes opératoires de VDL.

Grâce à ce genre d'analyse de risque les opérateurs peuvent alors prendre connaissance des zones de rétentions existantes et savoir réagir en cas d'apparition d'une situation similaire inscrite dans le tableau d'AMDEC.

Ces zones de rétentions analysées peuvent être par la suite identifiées par les pictogrammes afin de faciliter le travail des opérateurs et d'éviter tout risque d'oubli de composant.

La méthode du diagramme d'Ishikawa va venir compléter les éventuelles causes (root cause) des risques que l'on a pu observer ci-dessus.

Afin de clôturer une analyse de risque, un mécanisme de revue et de suivi des événements doit être mis en œuvre. Les résultats du processus de gestion du risque doivent être revus pour prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience. La fréquence des revues doit reposer sur le niveau de risque. A savoir que l'examen des risques peut inclure une nouvelle évaluation des décisions d'acceptation du risque. [30]

4.2.2 Diagramme d'Ishikawa :

Le diagramme d'Ishikawa ou le diagramme en arrêtes de poisson est un outil de résolution de problème et d'investigation permettant de détecter la **root cause**. Le problème étant « un vide de ligne non-conforme ».

Les idées sont organisées dans le diagramme selon les « **5 M** » :

- **Matière** : Il s'agit du matériel utilisé pour les produits, tel que les matières premières, les fournitures, les pièces ...
- **Machine** : Cela va concerner le fonctionnement correct des équipements, des machines, si la maintenance est effectuée fréquemment ainsi que les supports techniques ...
- **Main d'œuvre** : Cette cause rassemble toutes les causes d'origine humaine qu'elles soient directes ou indirectes, comme le manque de motivation, de qualifications, de formation, d'expérience, de connaissance ou de compétence ...
- **Milieu** : Ce domaine correspond à l'environnement de travail, Il peut s'agir par exemple de la température, du bruit, de la lumière, des aménagements ou d'une humidité élevée.
- **Méthode** : Cela comprend l'ensemble de la documentation telle que les instructions de conditionnement, les manuels, les procédures, les modes opératoires, les formations utilisés sur le site... [16]

Remarque : La cause **Main d'œuvre** est également appelée « Erreur humaine ». Cependant, afin de ne blâmer quiconque, il est préférable d'éviter de conclure sur une root cause erreur humaine en approfondissant d'avantage l'investigation.

Les causes d'un vide de ligne non conforme sont très variées :

- Non-conformité produits et articles fournisseurs...
- Documentation et/ou formation incomplètes, incompréhensibles, mal conçues, inadaptées, inexistantes...
- Équipements, machines, outils non adaptés avec de nombreuses zones de rétentions....
- Personnel mal ou non formé, habilité, erreur d'inattention, oubli, mauvaises conditions de travail ...
- Mauvaise identification du fil d'Ariane, mauvais étiquetage et éclairage, nuisance sonore et espace réduit sur la ligne (accès restreint).



Figure 25 : Schéma des 5M : investigation root cause

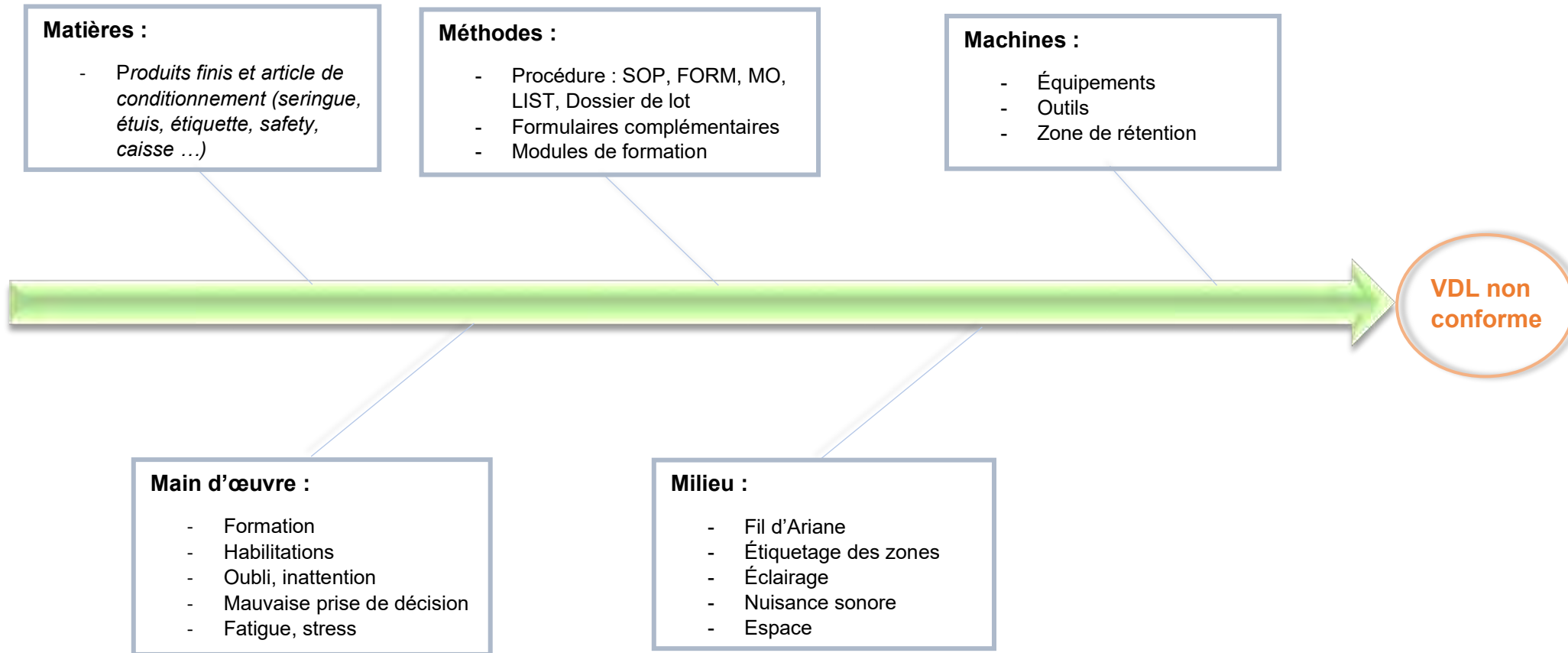


Figure 26 : Diagramme d'Ishikawa : Résolution de problème

4.3 LES ACTIONS CORRECTIVES/ PREVENTIVES & LES REVUES D'EFFICACITE

Les CAPAs et les revues d'efficacité tentent d'améliorer également les pratiques du vide de ligne, lorsqu'une déviation est ouverte pour un VDL non conforme, le but est d'investiguer sur le problème, de trouver la root cause afin de mettre en place des actions préventives et/ou correctives puis de vérifier l'efficacité de ces actions.

D'après l'ICHQ9 une action corrective est une action visant à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une situation indésirable. Tandis qu'une action préventive est une action visant à éliminer la cause d'une potentielle non-conformité ou d'une autre situation potentielle indésirable. [29]

Remarque : une **action corrective** est entreprise pour éviter la **réurrence** alors qu'une **action préventive** est entreprise pour éviter l'**occurrence**. (ISO 9001 :2005)

La partie 10 de l'ISO 9001 :2015 traitant l'amélioration, stipule que « L'organisme doit déterminer et sélectionner les opportunités d'amélioration et entreprendre toutes les actions nécessaires pour satisfaire aux exigences du client et accroître la satisfaction du client. » [28]

Exemple de CAPAs misent en œuvre :

- Étude des temps minimums à effectuer par poste
- Coaching pratique et théorique des bonnes pratiques de vide de ligne
- Amélioration de la documentation (SOP, MO, FORM, formation ...)
- Modifier les AMDEC (analyse de risque)
- Mise en place de formation supplémentaire ou modification, amélioration du module de formation
- Mise à jour d'alerte lorsque les habilitations de vide de ligne des opérateurs arrivent à échéance
- Création de set de leurre
- Supprimer les zones de rétentions
- Ajouter des nouveaux outils tels que des miroirs, pinces,
- Ajouter des bacs transparents ou des portes

Une fois les CAPAs misent en œuvre, l'efficacité de ces dernières est obligatoirement revue afin de s'assurer qu'il y'a effectivement bien un impact correctif/préventif.

Exemple de revue d'efficacité :

- Vérifications des habilitations VDL des opérateurs (ligne et postes 1,2 ou 3)
- Vérifications des modifications apportées à la documentation
- Vérification lors d'un vide de ligne l'utilisation des outils et du matériel mis à disposition
- Effectuer des process confirmation ou Quality Oversight

Une fois la CAPA et la ou les ER identifiées, elles seront implémentées et l'investigation ainsi que l'évènement seront clôturés et archivés dans le logiciel de management des déviations.

4.4 MISE EN PLACE D'UN MES

La mise en place d'un dossier de lot électronique permet de répondre plus efficacement aux exigences réglementaires, notamment sur les attendus d'intégrité des données (Data Integrity). En effet, l'utilisation de systèmes informatisés contribue à renforcer le contrôle des données qu'ils contiennent grâce à une récupération automatique de données automatique au détriment des saisies manuelles qui peuvent engendrer des erreurs et/ou des incompréhensions par les différents acteurs. Des blocages et des vérifications (checks) sont mis en place grâce aux SI, cela permet de s'assurer qu'aucune donnée ne manque pour la constitution du dossier de lot électronique.

Lors d'un vide de ligne sous dossier électronique, le process diffère entièrement, les étapes du VDL vont être scannées à l'aide d'étiquettes présentes sur les équipements avec un Datamatrix. Si ces dernières ne sont pas scannées dans l'ordre le système doit émettre une exception et bloquer le process jusqu'à résolution du problème. (Voir figure 27)



Logiquement, par poste on retrouve 5 points Datamatrix à scanner dans l'ordre :

- 1** - Départ VDL
- 2** - Avant - Equipement
- 3** - Avant - Environnement
- 4** - Arrière - Environnement
- 5** - Arrière - Equipement

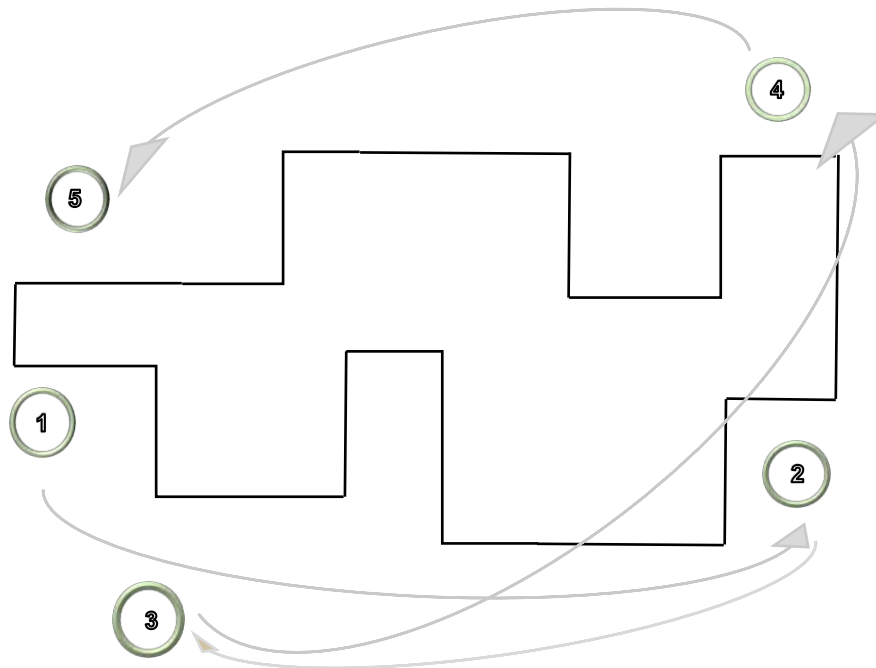


Figure 27 : Schéma du chemin du VDL poste 1, sous format électronique

L'acquisition automatique de données permet d'assurer l'exécution de ces 5 points et de ces 3 étapes dans l'ordre pour le nettoyage, le contrôle et la vérification, de plus le temps minimum par étape est systématiquement respecté car l'heure de départ et l'heure de fin entre chaque point sont enregistrées dès lors du scannage.

Le dossier de lot électronique facilite alors la traçabilité et garantit la qualité des données en réduisant les erreurs documentaires (en ce qui concerne le vide de ligne), et de plus, il facilite le procédé de VDL en ayant déjà un chemin inscrit sur ligne avec des chiffres pour éviter de se tromper et de ne pas oublier l'avant/ arrière-environnement ou équipements et ne pas délaissier une des étapes.

Ce système informatisé participe à l'amélioration du processus de VDL, il va offrir un gain de temps non négligeable, augmenter l'efficacité opérationnelle et va fluidifier le processus de manière générale.

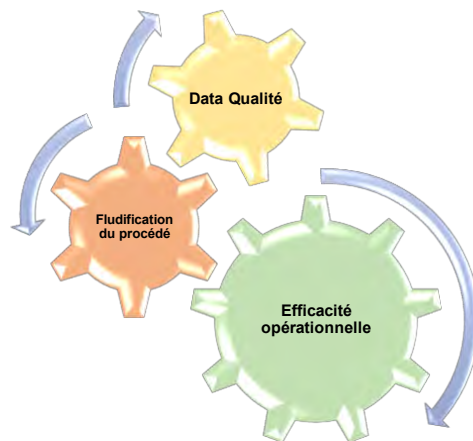


Figure 28 : Engrenage amélioration du procédé de VDL

CONCLUSION

Le processus de Vide de ligne est une étape complexe de la production pharmaceutique renfermant de nombreux paramètres critiques à identifier et à maîtriser. Le vide de ligne s'effectue non seulement lors du conditionnement de produits mais lors de n'importe quelles étapes de production que ce soit lors de la pesée, de la préparation, du remplissage, ou du mirage, ... Il est primordial de vider et de nettoyer entre 2 lots les locaux et les équipements afin d'éviter une contamination croisée entre 2 produits différents ou entre de dosage différent du même produit.

Toute transgression pourrait avoir des répercussions très sensibles sur la santé du patient et être une source de danger de mort ; et de plus, au niveau réglementaire, les autorités compétentes peuvent être amenées à sanctionner voire fermer le site de production et l'entreprise entière. C'est la raison pour laquelle le processus de vide de ligne est un processus réglementé est inscrit dans les bonnes pratiques de fabrication que toute industrie pharmaceutique se doit de respecter à la lettre.

Ce qui implique d'une part la nécessité d'une formation et d'habilitation devant être renouvelées à périodes fréquentes par les personnes concernées, et d'une autre part le respect de l'intégrité des données en traçant l'ensemble des données du VDL dans les dossiers de lot.

Cette étape doit être parfaitement effectuée par des opérateurs habilités, elle doit être comprise, contrôlée et suivie en identifiant et maîtrisant les risques qui peuvent survenir à chaque étape. Les bonnes pratiques doivent être constamment et en permanence améliorées en réalisant des auto-inspections et des audits internes.

L'industrie Pharmaceutique doit également évoluer vers la digitalisation des données en mettant en place les dossiers de lots électroniques ce qui facilitera l'ensemble des opérations en production et réduira de nombreuses erreurs.

Réaliser en parallèle des analyses de risques en s'appuyant sur l'ICH Q9, est désormais indispensable si les entreprises de manière générale souhaitent prétendre à la qualité attendue des produits de santé qu'elles peuvent confectionner.

Et la certification par un organisme à la norme ISO 9001 est primordial afin de développer un système de management de la qualité performant.


ANNEXE 1 : EXEMPLE DOSSIER DE LOT PAPIER PARTIE VDL

Poste 1 : VIDE DE LIGNE

N° de lot précédent (A) ←		QU-SOP-0073607	ANNEXE A P° /	
N° de lot suivant (B) ←		<input type="checkbox"/> NA si Page non utilisée	Date	Visa

Utilisation d'une lampe torche pendant le vide de ligne

Dans le cas des Rest Fab : Cocher la case correspondante		
TP	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Etiquettes seringue non repiquées	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

Vérifier l'absence de seringues, composants sur, sous, dans les équipements et environnement de travail. En cas de VDL arrêté week-end : utiliser l'Annexe B *En cas de changement de format sans composant ou avec composants réconciliés : Nettoyage avant le format, puis Contrôle et Vérification à chaque poste après le format.	Nettoyage	Contrôle*	Vérification
	Heure de début ⌚ --:--	Heure de début ⌚ --:--	Heure de début ⌚ --:--
Avant des équipements (suivre le fil d'Ariane)			
ADMV			
Pose TP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alimentation TP <input type="checkbox"/> NA (si Rest Fab)			
Etiqueteuse			
Avant de l'environnement de travail			
SAS composants			
Grille de PSO			
Dans les bacs à rejet (bacs à retourner)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dans les aspirateurs et les poubelles			
Sur les tables, les pupitres, au sol, dans les allées et sur les palettes			
Absence de documentation du lot précédent			
Arrière de l'environnement de travail			
Armoire de format et bloc électrique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sol, allées et palettes			
Arrière des équipements (suivre le fil d'Ariane)			
Etiqueteuse			
Pose TP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alimentation TP <input type="checkbox"/> NA (si Rest Fab)			
ADMV			
Des éléments ont-ils été retrouvés pendant l'étape de Contrôle ou de Vérification du VDL ? Si oui, remplir le tableau 1 et si applicable réaliser un 2 ^{ème} VDL.	Date <input type="checkbox"/> NON	... / ... / / ... / ...
<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Heure ⌚ --:--	Heure ⌚ --:--
		Visa 	Visa

ANNEXE 2 : FORMULAIRE QUALITYOVERSIGHT VDL


Visite terrain AQP - VDL			
Date :	Ligne :	Equipe :	Leader :
Equipement (NA sauf remplissage)	<input type="checkbox"/> NA		
Dérondo : <input type="checkbox"/>	Laveuse : <input type="checkbox"/>	Isolateur : <input type="checkbox"/>	PSO : <input type="checkbox"/>

Utiliser le formulaire ou le mode opératoire de vide de ligne associé et approprié à la situation pour réaliser le process confirmation. Archiver ces deux documents ensemble dans le classeur dédié.

Interview selon la [REDACTED]	Connu	Non connu *	NA
Qui peut effectuer le VDL ?			
Pouvez-vous me présenter les différents documents d'enregistrement des VDL ?			
Quelle est la méthodologie d'habilitation au VDL ?			
Après quelles opérations/ à quel moment doit-on réaliser le VDL ? (Après lots commerciaux, lots de validation, essais machine, changement de format)			
Que vérifie-t-on lors d'un VDL ?			
Que faites-vous lorsque vous retrouvez un (des) composant(s) à l'étape de contrôle ? Et à l'étape de vérification ?			
Quelles sont les conséquences d'un mauvais vide de ligne ou d'un oubli de réalisation / vérification ?			
Dans quel cas peut-on garder des composants en Rest Fab ?			

*Si « Non Connu » remplir l'annexe 1

ANNEXE 3 : FORMULAIRE PROCESS CONFIRMATION VDL



AUDIT DE STANDARD : VIDE DE CONTENANT

Date :	Ligne / Secteur :	Auditeur :	Audité :
--------	-------------------	------------	----------

1 - RÈGLES DU PROCESS CONFIRMATION

- Qui ?
 - Auditeur : Tout le monde
 - Propriétaire du processus :
- Pourquoi faire le process confirmation ?
 - Identifier les écarts au standard
 - Communiquer avec les équipes
 - Définir un plan d'action
- Où réaliser le process confirmation ?
 - Sur le terrain
- Combien de temps ?
 - 15 minutes
- Comment réaliser le process confirmation ?
 - Ne pas juger, ne pas blâmer
 - Se présenter aux équipes : pourquoi l'audit de standard ?
 - Remplir la check-list et prendre 1 à 3 actions maximum par audit
 - Faire corriger immédiatement la dérive si possible, sinon la traiter au travers du plan d'action du +QDCI
 - Donner du feedback à la fin de l'audit
 - Mettre le Kamishibai à jour et débriefer lors du rituel Kamishibai avec les membres de l'équipe

2 - CHECK-LIST	OUI	NON
Absence de tub vide sur la palette initiale ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le support vide de contenant est il utilisé ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Les tubs sont ils déposés systématiquement sur le support vide de contenant ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une fois le support vide de contenant plein les tubs sont ils déposés à l'envers sur la palette tubs vide?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Le LTR-FORM-00832 est il correctement renseigné?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3 - FEEDBACK

Point(s) Positif(s)	Point(s) d'Amélioration = Action(s) à prendre
+	-

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ANSM. GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION [Internet]. 2023 [cité 31 août 2023]. Disponible sur: [file:///Users/eugenieurnous/Downloads/20230821-guide-bpf-2023%20\(2\).pdf](file:///Users/eugenieurnous/Downloads/20230821-guide-bpf-2023%20(2).pdf)
- 2- EMAILLE C. Qualification d'une ligne de conditionnement [Internet] [thèse]. [Nantes]: Université de Nantes faculté de pharmacie; 2003 [cité 15 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/e532b355-5382-4a3f-b9d3-178de8aeb6ae&ved=2ahUKEwjxgtPt4O6DAxVuQ6QEHQjIDS4QFnoECBwQAQ&usg=AOvVaw0N9FLonuMlrjYfoOgMRSsp>
- 3- SafetyCulture [Internet]. 2021 [cité 18 sept 2023]. Qu'est-ce que les BPF ? | Bonnes pratiques de fabrication. Disponible sur: <https://safetyculture.com/fr/themes/bpf-bonnes-pratiques-de-fabrication/>
- 4- Techno-Science.net [Internet]. 2023 [cité 29 juill 2023].  Industrie pharmaceutique - Définition et Explications. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Industrie-pharmaceutique.html>
- 5- Leem, les entreprises du médicament [Internet]. 2018 [cité 17 oct 2023]. La production pharmaceutique c'est quoi ? Disponible sur: <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi>
- 6- Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2016 [cité 11 oct 2023]. Étiquetage et informations sur le médicament (spécialité pharmaceutique). Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/etiquetage-et-informations-sur-le-medicament-specialite-pharmaceutique>
- 7- BOREL C. Sérialisation : où en est-on ? [Internet]. OMEDIT Ile de France. 2023 [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-idf.fr/serialisation/>
- 8- Begert L. Le conditionnement des médicaments : un élément essentiel de protection des patients [Internet] [thèse]. [Nancy]: Université de Lorraine; 2015 [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731903>
- 9- Nadjim Mhoma. LinkedIn. 2022 [cité 27 sept 2023]. Dossier de Lot Electronique (DLE) : Comment simplifier le processus de la revue des dossiers de lots et de la libération de lots ? Disponible sur: <https://www.linkedin.com/pulse/dossier-de-lot-electronique-dle-comment-simplifier-le-nadjim-mhoma/?originalSubdomain=fr>
- 10- Admin SG. Dossiers de lots électroniques pour la conformité pharmaceutique numérique [Internet]. SG Systems Global. 2022 [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://sgsystemsglobal.com/fr/dossier-de-lot-%C3%A9lectronique-dossier-de-fabrication-du-lot/>
- 11- DLE (Dossier de Lot Electronique) : les opportunités et les pièges à éviter [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.a3p.org/dossier-de-lot-electronique/>

- 12- Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. 2022 [cité 23 août 2023]. La pharmacovigilance. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
- 13- Ministère de l'économie des finances et de la souveraineté industrielle et numérique [Internet]. 2023 [cité 25 juin 2023]. Retrait et rappel de produits dangereux. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/cedef/retrait-rappel-produits-dangereux>
- 14- Soudant-Depelchin C. La gestion des déviations qualité sur un site de production pharmaceutique. Thèse, U.F.R de Médecine et de Pharmacie de ROUEN, 2012 [cité 26 oct 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00684872/document>
- 15- Any connector. Qu'est-ce que l'erreur humaine? [Internet]. [cité 7 oct 2023]. Disponible sur: <https://anyconnector.com/fr/actionable-insights/what-is-human-error.html>
- 16- ISO-9001. Les outils de la qualité [Internet]. 2023 [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://iso-9001.fr/outils-qualite>
- 17- Businessmap. La marche Gemba : là où s'effectue vraiment le travail [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://businessmap.io/fr/amelioration-continue/marche-gemba>
- 18- Marens. A3, Outil de résolution de problème, Lean [Internet]. [cité 17 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.marens.com/conseil/amelioration-continue/management-lean/a3/>
- 19- La Langue Française. Définition de retraitement | Dictionnaire français [Internet]. [cité 13 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition/retraitement>
- 20- ANSM. L'inspection pour veiller au respect de la qualité des pratiques et des produits de santé. [cité 12 sept 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/01/par>
- 21- ANSM. Nos missions - Inspecter les produits et les pratiques [Internet]. [cité 26 août 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/inspecter-les-produits-et-les-pratiques>
- 22- InTouch. Différence entre audit et inspection [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.intouch-quality.com/blog/fr/difference-entre-audit-et-inspection>
- 23- R.BUOT. Audits. Paris Saclay. Cours du Master II « Management de la qualité ». 2022 [cité 14 oct 2023].
- 24-C-QSE. Les différents types d'audits qualité [Internet]. Certification QSE. 2017 [cité 25 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.certification-qse.com/les-differents-types-d-audits-qualite/>
- 25- Comité d'Harmonisation de l'Audit Interne. Formation au fondamentaux de l'audit interne [Internet]. [cité 18 oct 2023]. Disponible sur : https://www.economie.gouv.fr/files/module1-formation_chai.pdf
- 26- DEKRA Certification. Quels sont les objectifs d'un audit interne ? [Internet]. 2023 [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.dekra-certification.fr/organisme-certificateur/audit-interne.html>
- 27- Office québécois de la langue française. Auto-inspection [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur: <https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/17488558/auto-inspection>

- 28- Nehari S. Gestion des déviations qualité en production pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration continue [Internet]. [Thèse]. [UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE Faculté de pharmacie]. 2021 [cité 7 juill 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03329992/document>
- 29- LUGAN F. Gestions des risques. Paris Saclay. Cours du Master II « Management de la qualité ». 2022. [cité 25 sept 2023].
- 30- Afmps. ICH Q9 Partie III « Gestion du risque qualité ». 2023 [cité 16 oct 2023]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/part_iii-ich_q9_fr_def.pdf
- 31- EMA. ICH guidelines | European Medicines Agency [Internet]. 2023 [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/ich-guidelines>
- 32- ISO. À propos de l'ISO. 2023. [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.iso.org/fr/about-us.html>
- 33- ANSM. Poursuivre l'engagement européen et international - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 oct 2023]. Disponible sur: [https://archive.ansm.sante.fr/L-ANSM/Poursuivre-l-engagement-europeen-et-international/Poursuivre-l-engagement-europeen-et-international/\(offset\)/0](https://archive.ansm.sante.fr/L-ANSM/Poursuivre-l-engagement-europeen-et-international/Poursuivre-l-engagement-europeen-et-international/(offset)/0)
- 34- EMA. ICH Harmonised Guideline Q9 (R1) 2023. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich-guideline-q9-r1-quality-risk-management-step-5-revision-1_en.pdf

SERMENT DE GALIEN



IMPORTANCE ET CRITICITE DU VIDE DE LIGNE SUR UN SITE DE PRODUCTION EN CONDITIONNEMENT
PHARMACEUTIQUE A L'APPLICATION DE SERINGUES PREREMPLIES STERILES

RESUME

Le vide de ligne sur un site de production pharmaceutique est décrit comme un processus de nettoyage des lignes de production entre 2 lots afin d'éviter toute contamination croisée entre deux produits différents ou deux dosages différents du même produit ou dit « Mix-up ». Le vide de ligne est l'étape critique de l'étape de conditionnement des médicaments, il est réglementé et inscrit dans le référentiel des bonnes pratiques de fabrication. Il est alors soumis à des inspections sur site par les autorités compétentes ainsi qu'à des auto-inspections effectuées par l'entreprise elle-même. D'après les BPF, le vide de ligne est tracé dans les dossiers de lot et il doit être réalisé par du personnels habilités et formés. Nombreuses sont les bonnes pratiques de vide de ligne à respecter afin de garantir la sécurité de la santé publique et garantir la qualité des produits fabriqués. De plus, l'amélioration des connaissances et des pratiques y contribue en réalisant selon l'ICH Q9 des analyses de risque et en se faisant certifier à la norme ISO 9001 afin de développer un système de management de la qualité performant.

IMPORTANCE AND CRITICISM OF LINE VACUUM ON A PHARMACEUTICAL PACKAGING PRODUCTION SITE FOR
THE APPLICATION OF STERILE PRE-FILLED SYRINGES

Line vacuuming on a pharmaceutical production site is described as a process of cleaning production lines between 2 batches in order to avoid any cross-contamination between two different products or two different dosages of the same product or so-called "Mix-up". The line gap is the critical stage of the drug packaging stage, it is regulated and included in the good manufacturing practices framework. It is then subject to on-site inspections by the competent authorities as well as self-inspections carried out by the company itself. According to GMP, the line gap is traced in the batch files and must be carried out by authorized and trained personnel. There are many good line vacuum practices to follow in order to guarantee public health safety and guarantee the quality of the products manufactured. In addition, improving knowledge and practices contributes to this by carrying out risk analyzes according to ICH Q9 and by being certified to the ISO 9001 standard in order to develop an efficient quality management system.

DISCIPLINE administrative : Sciences pharmaceutiques, docteur en pharmacie, filière industrie

MOTS-CLES : Vide de ligne, conditionnement, seringue, production, BPF, autorité compétente, inspection, qualité, habilitation, formation, dossier de lot, réglementation, analyse de risque, risque, AMDEC,

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE : Université Toulouse III, Paul Sabatier, Département des sciences pharmaceutiques : Faculté de Santé, 35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse

Directeur de thèse : ARELLANO Cécile