HAL
open science

Recherche d'une solution aux défaillances de vide de ligne dans le secteur du conditionnement

Caroline Billiaux

To cite this version:

Caroline Billiaux. Recherche d'une solution aux défaillances de vide de ligne dans le secteur du conditionnement. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02938038

HAL Id: dumas-02938038

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02938038

Submitted on 14 Sep 2020

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

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

UNIVERSITE DE BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2020 Thèse n°74

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Recherche d'une solution aux défaillances de vide de ligne dans le secteur du conditionnement

Présentée et soutenue publiquement le 03 Juillet 2020 par

Caroline BILLIAUX

Née le 4 Septembre 1993 à Villers-Semeuse (08)

Directeur de thèse

Mme Catherine HEUREUDE

Jury

Président : Mme le Pr. Céline OHAYON

Membres :

Mme Anne-Laure DUTREUIL Docteur en Pharmacie

Mme Alizée MAURY Docteur en Pharmacie

Remerciements

Aux membres du jury,

A Madame Céline OHAYON,

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

A Madame Catherine HEUREUDE,

Je te remercie d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et pour tes conseils éclairés. Je suis reconnaissante de te connaitre et de t'avoir eue comme professeur pendant mes années d'Université. Merci de nous avoir transmis tes connaissances et d'avoir partagé ton expérience.

A Madame Anne-Laure DUTREUIL,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du mon jury de thèse. Merci pour ta disponibilité, tes conseils, ton soutien et nos discussions depuis bientôt trois ans déjà. Tes mots m'ont beaucoup aidée.

A Madame Alizée MAURY,

Merci d'avoir accepté de faire partie du mon jury de thèse. Je te remercie pour tes conseils qui m'ont été précieux.

A ma famille,

A mon père,

Tu es mon pilier. Merci pour ton soutien inconditionnel depuis toujours, dans les bons moments comme dans les plus difficiles. Merci de m'avoir toujours poussée à donner le meilleur de moi-même. Sans toi, je ne serais celle que je suis aujourd'hui. Je t'aime.

A ma sœur Elise,

Merci d'être toi. A nos délires, nos fous rires, nos excursions en voiture et en chansons, nos points communs et nos différences. Je vous aime, toi et le mini cœur blotti dans ton ventre.

A Arnaud,

Le mot évidence n'avait pas de sens avant que tu entres dans ma vie il y a maintenant deux ans. 1100 km nous séparent physiquement depuis tout ce temps, mais cette difficulté nous a rendus plus forts que jamais. En plus, il parait que tous les chemins mènent à… Copenhague. Merci pour ta patience et ton amour. A notre futur, nos projets et toutes les belles choses qui nous attendent. Jeg elsker dig.

A mes amis,

A Alexia,

Merci d'être ma grande sœur. Je suis reconnaissance que tu fasses partie de ma vie, tu es une des personnes les plus fortes et positives que je connaisse. Merci du fond du cœur pour ta présence, ton soutien et ton sourire.

A Justine et Alizée,

Je vous remercie pour tous les supers moments passés ensemble, nos discussions et nos balades. Votre soutien a beaucoup compté pour moi.

A Gilles,

Je suis reconnaissante de te connaitre depuis maintenant trois ans. Merci de m'avoir soutenue et fait confiance, et d'être toujours présent aujourd'hui. Cela compte énormément pour moi.

A Coralie et Mathilde,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble pendant et depuis la fin du Master. Vous me manquez. J'ai hâte de vous revoir.

A Laure, Lucille et Clémentine,

Merci pour votre amitié. Quand on aime, la distance ne compte pas.

A Marion Fresnel,

Merci d'être tout simplement un rayon de soleil.

A Antonin,

Merci pour les moments passés ensemble et tes encouragements. Les excuses « je ne peux pas, je dois travailler sur ma thèse » sont officiellement terminées.

A toute la Best Team qui se reconnaitra,

Merci de m'avoir fait entrer dans la Team. Merci pour tous les moments passés à vos côtés, les soirées, les fous rires, votre bonne humeur et vos sourires…

A mes collègues,

A Jean-Eric CHEVALIER,

Merci de m'avoir ouvert les portes de l'Assurance Qualité il y a bientôt deux ans déjà. Merci pour ta confiance, ton calme et tes conseils.

A Alexandre TRIVALEU,

Merci pour tes précieux conseils pour la rédaction et la préparation de ma thèse.

Sommaire

Remerciements 2

Liste des acronymes et abréviations 8

Liste des figures 10

Liste des tableaux 11

Introduction 12

PARTIE 1 : Contexte 17

1. Quantification des défaillances de vide de ligne, déviations et contaminations croisées 17

2. L'amélioration continue 21

PARTIE 2 : Le vide de ligne, tenants et aboutissants 23

1. Définition du vide de ligne 23

1.1. Réglementaire : BPF, GMP européennes et américaines 23

a. Requis cGMP américaines (FDA) 24

b. Requis GMP européennes (EMA) 26

c. Requis BPF françaises (ANSM) 27

d. Autres éléments caractéristiques : BPF européennes et françaises 29

e. Synthèse des trois référentiels : cGMP, GMP et BPF 30

1.2. Application à un secteur de conditionnement secondaire 30

1.3. Activité critique 33

2. En pratique 35

2.1. L'homme, élément central 35

2.2. Formation : élément important 36

a. Formation théorique 38

b. Formation pratique 43

c. Evaluation 45

3. Défaillances, risques de contamination croisée et conséquences 46

3.1. Contamination croisée découverte en amont de la mise sur le marché 47

3.2. Contamination croisée découverte après la mise sur le marché 48

a. Risques sur la santé publique 52

b. Impacts pour l'industrie pharmaceutique 55

PARTIE 3 : Maîtrise du risque de défaillances de vide de ligne 58

1. Prérequis pour une investigation réussie 58

2. Mise en œuvre d'outils qualité 61

2.1. QQOQCCP 61

2.2. Diagramme d'Ishikawa 65

2.3. Classification des causes 69

a. Causes relatives à l'homme 69

b. Causes autres 70

2.4. Analyse des causes 72

2.5. Cinq pourquoi 73

PARTIE 4 : Les solutions, actions envisageables 76

1. Le système « Live Line Clearance » (LLC) 77

1.1. Définition 77

1.2. Objectifs généraux 78

1.3. Contraintes 80

1.4. Organisation et moyens, système à déployer 81

a. Actions documentaires 82

b. Actions concernant le matériel 90

c. Actions concernant le personnel 90

1.5. Résultats attendus 92

1.6. Limites 95

1.7. Avantages 96

1.8. Délivrables attendus 97

4. Aménagement du « Live Line Clearance » 98

4.1. Outil de suivi régulier non systématique..... 98

4.2. Outil de formation au vide de ligne..... 98

4.3. Outil de re-formation ou re-certification 99

5. Innovation : l'utilisation des réalités virtuelle et augmentée 99

5.1. Réalité virtuelle (VR)..... 100

a. Définition 100

b. Application à la formation au vide de ligne..... 101

5.2. Réalité augmentée (AR)..... 103

a. Définition simple 103

b. Application comme support de la réalisation du vide de ligne..... 103

6. Perspectives : automatisation de la détection d'éléments inattendus..... 106

Conclusion 107

Références bibliographiques 108

Annexe 1 : Description des 4 rappels de lot FDA potentiellement imputables à une contamination croisée, en 2019 111

Annexe 2 : Description des 5 rappels de lot ANSM potentiellement imputables à une contamination croisée, en 2019 112

Annexe 3 : Exemple d'instruction de vide de ligne avec une trame Quoi, Comment, Pourquoi.... 113

Liste des acronymes et abréviations

ADC	Articles De Conditionnement secondaires : étiquettes, vignettes, étuis, notices…
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AR	Augmented Reality : Réalité Augmentée
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Corrective And Preventive Action : Action préventive et corrective
CQ	Contrôle Qualité
DDL	Dossier De Lot
DQRS	Défauts Qualité et Rupture de Stock de médicaments
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Good Manufacturing Practice
IPC	In Process Control : contrôle en cours de production
LLC	Live Line Clearance : vide de ligne « vivant »
Logbook	Journal de bord : document utilisé pour consigner la vie d'un équipement ou d'une activité notamment toute intervention réalisée
PF	Produits Finis
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
QQOQCCP	Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi
RFT	Right First Time : « bon du premier coup »
RST	Right Second Time : « bon du second coup »

SF	Semi-Finis : produit à l'état de « vrac »
SOP	Standard Operating Procedure : procédure opérationnelle standardisée
VR	Virtual Reality : Réalité Virtuelle

Liste des figures

Figure 1. Pyramide du risque généré par les déviations vides de ligne (3) 17
Figure 2. Répartition des rappels de lots FDA, en 2019 18
Figure 3. Répartition des rappels de lot ANSM, en 2019 19
Figure 4. Représentation des rappels de lots concernant le conditionnement en 2019, FDA..... 20
Figure 5. Représentation des rappels de lots concernant le conditionnement en 2019, ANSM .. 20
Figure 6. Exemple de rôles et responsabilités dans une instruction de vide de ligne..... 41
Figure 7. Exemple de trame d'instruction de vide de ligne : Quoi, Comment, Pourquoi..... 41
Figure 8. Niveau de confiance des Français dans les médicaments, 2018 (16)..... 54
Figure 9. Schématisation de la recherche d'une cause à un problème..... 61
Figure 10. Les 7 questions du QQOQCCP (18) 62
Figure 11. Etapes de la méthode QQOQCCP 63
Figure 12. Diagramme d'Ishikawa appliqué aux défaillances de vide de ligne 67
Figure 13. Diagramme d'Ishikawa appliqué à la récurrence de défaillances de vide de ligne..... 68
Figure 14. Application de l'outil « 5 pourquoi » 74
Figure 15. Définition schématique du LLC..... 77
Figure 16. Performance du vide de ligne en fonction du temps (inspirée de schémas (3))..... 79
Figure 17. Macro-planning d'un projet de mise en place du LLC 81
Figure 18. Structure documentaire du LLC..... 83
Figure 19. Plan possible pour l'instruction encadrant le LLC..... 83
Figure 20. Identification des modèles utilisés pour le LLC 85
Figure 21. Représentation de points de placements..... 85
Figure 22. Matrice de scénarios 86
Figure 23. Partie 1 du logbook dédiée à la documentation de la réalisation du LLC 87
Figure 24. Partie 2 du logbook dédiée à la documentation du maintien du système LLC 88
Figure 25. Partie 3 du logbook dédiée à la documentation du suivi des résultats et tendances.. 89
Figure 26. Schéma récapitulatif du flux de l'activité du LLC..... 92
Figure 27. Evolution des pourcentages RFT/RST/E au cours du temps dans une industrie utilisant le LLC (3)..... 94
Figure 28. Objectif ultime du LLC : réduction de la pyramide des dévations (3) 97
Figure 29. Représentation de la Réalité Virtuelle (VR) (23)..... 100
Figure 30. Représentation de la Réalité Augmentée (AR) (23)..... 103

Liste des tableaux

Tableau 1. Synthèse de la définition du vide de ligne selon les trois référentiels : cGMP, GMP et BPF 30

Tableau 2. QQOQCCP appliqué à la récurrence de défaillances avérées de vide de ligne 64

Tableau 3. « 6 M » utilisés pour classer les causes dans le diagramme d'Ishikawa 66

Introduction

Comme bien souvent rappelé, le médicament n'est pas un produit comme les autres. Il répond à une définition bien précise présente dans le Code de la Santé Publique (CSP) (Article L5111-1) : *« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »* (1).

Pour être considéré comme tel, un médicament doit posséder un rapport bénéfice-risque largement positif qui a été prouvé tout au long de son développement et a permis sa mise sur le marché.

L'industrie pharmaceutique a l'importante responsabilité de fabriquer ces médicaments. La fabrication regroupe les opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments) et comprend l'étape de conditionnement (primaire et secondaire). Cette fabrication doit répondre à des normes de qualité très strictes : les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ces normes visent à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Dans le monde où nous vivons, l'industrie pharmaceutique est donc un élément fondamental qui participe au maintien de la santé publique. Elle est constituée de nombreuses entreprises qui mettent au point, fabriquent, produisent, et distribuent les médicaments.

Les industriels doivent être à la hauteur de leur responsabilité dans un monde actuel en perpétuelle mutation. Cette mutation est notamment rythmée par des innovations technologiques qui s'appliquent dans de nombreux domaines. En effet, la connexion entre les différents individus à travers leurs ordinateurs, smartphones, tablettes, montres et équipements en tous genres n'a jamais été aussi importante. Les partages de données, d'avis ne sont pas en reste. Cette évolution a rendu tout le monde, entreprises, autorités, et individus de plus en plus exigeants. Par conséquent, la concurrence entre les différentes entreprises fournissant tous types de services ou produits s'est accrue.

Dans ce contexte, il est devenu vital pour chaque industrie pharmaceutique de mettre en œuvre des actions lui permettant de s'améliorer de façon continue en utilisant les principes de Lean et Six Sigma pour ne citer que les plus importants. En s'inscrivant dans cette démarche d'amélioration continue, les industries veulent rester au niveau des autres et gagner en agilité. Cette amélioration passe par la mise en place d'actions plus ou moins complexes selon les objectifs des industries.

Le but de toutes les industries est d'accroître leur productivité tout en diminuant leurs pertes. Le maitre mot est « optimisation ». Le challenge majeur de cette démarche est qu'au-delà d'accroitre leur productivité, les actions mises en place ne doivent pas faire de victimes collatérales, et toucher la qualité des médicaments produits.

Dans toutes les industries pharmaceutiques, le respect des normes BPF est donc régulièrement évalué par les autorités compétentes nationales et internationales afin de garantir aux patients la qualité et la sécurité des médicaments qu'ils se voient administrer. Ces évaluations visent à assurer que le patient reçoit un médicament répondant aux données déposées dans son dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ces autorités compétentes ont aussi pour mission la surveillance des incidents relatifs aux médicaments, notamment les défauts qualité. Ces derniers sont investigués et s'il s'avère qu'ils ont pour origine une déviation aux BPF ou à l'AMM du médicament déposé, les autorités peuvent prendre des actions. Dans les cas les plus graves pour le patient, les autorités, en accord avec l'industrie, peuvent lancer une procédure de rappels de lots et d'alertes.

Les défauts qualité peuvent concerner le médicament en lui-même, au sens de substance médicamenteuse. Ils peuvent, par exemple, être les suivants : potentiel défaut de stérilité, résultat hors spécification lors des études de stabilité, manque d'assurance concernant la stérilité, présence potentielle ou avérée de substances étrangères ou particules, contamination microbienne, détection d'une molécule non attendue.

Les défauts qualité peuvent aussi concerner, non pas la substance médicamenteuse, mais ce qui l'entoure, à savoir son conditionnement. En effet, le conditionnement du médicament fait partie intégrante du dossier d'AMM du médicament car il est un garant de la sécurité et de l'intégrité du médicament.

Il comprend :

- Le conditionnement primaire (en contact direct avec le médicament) : il vise à protéger le médicament des chocs, de la lumière et des écarts de température. Il assure aussi la stérilité pour les produits injectables ou collyres,
- Le conditionnement secondaire (entourant le conditionnement primaire, étui en carton généralement) : il participe aussi à protéger le médicament, mais est également le premier support d'information pour le patient,
- La notice : elle est quant à elle le support d'information indispensable et utile au patient,
- Le dispositif d'administration si applicable (2).

Les défauts peuvent être les suivants : élément(s) des conditionnement primaire et secondaire non-conformes aux données du dossier d'AMM (par exemple : information, dosage incorrect…). Ces incidents peuvent concerner tous les médicaments d'un lot donné ou bien seulement une partie. Ils peuvent avoir été causés par des erreurs d'étiquetage ou de conditionnement, ou bien des contaminations croisées survenues au cours de la production.

Une opération est requise par les BPF pour empêcher la survenue de ces contaminations croisées : le vide de ligne. C'est une opération humaine complexe. De nombreuses défaillances de cette opération surviennent au sein des industries pharmaceutiques et représentent un risque plus ou moins élevé pour la qualité du produit et le patient.

En se centrant sur le secteur du conditionnement primaire et secondaire de médicaments, l'objectif de cette thèse est de prendre de la hauteur face à cette problématique de défaillances de vide de ligne afin de trouver une ou plusieurs solutions pérennes, qui permettront de diminuer le risque de contaminations croisées.

Une première partie sera dédiée à la définition du contexte dans lequel s'inscrivent les défaillances de vide de ligne. Elle comprendra notamment l'analyse des relations entre ces dernières, les contaminations croisées et les rappels de lots, et aura pour objectif de fixer le périmètre de notre problématique.

Pour répondre à cette problématique, il convient de bien connaitre le sujet central, à savoir ce qu'est et représente le vide de ligne.

Une deuxième partie définira donc l'activité de vide de ligne, primordiale et critique dans l'industrie pharmaceutique, comment l'homme y occupe une place centrale, comment la formation à cette activité représente un véritable challenge et quels sont les risques encourus en cas de défaillances de cette activité.

Une fois cette activité pleinement bornée, nous pouvons nous poser la question du *« pourquoi »,* pour trouver la ou les causes réelles de ces maux. Il n'y a généralement pas « une » seule cause aux défaillances de vide de ligne. C'est en fait totalement multifactoriel, ce qui en fait quelque chose de très difficile à résoudre et traiter. En effet, dans le traitement de tout problème, seule la connaissance des véritables causes permet de trouver les solutions efficaces qui résoudront les problèmes liés.

La partie trois permettra d'aborder les différentes causes à l'origine des problèmes de vide de ligne grâce à un QQOQCCP suivi d'un diagramme d'Ishikawa et d'un cinq pourquoi. Cette recherche fera apparaitre des causes relatives à l'Homme lui-même qui réalise cette activité, mais aussi des causes autres, comme par exemple la conception des équipements et locaux. Cette investigation mènera à l'identification d'une cause racine à ces défaillances.

La partie quatre permettra de définir les différentes pistes envisageables pour traiter la cause racine des défaillances de vide de ligne. Toute cette problématique autour de la réalisation correcte du vide de ligne est d'autant plus importante que cette activité est critique. Une piste serait donc de trouver un moyen de « valider » sa bonne réalisation.

Un système se greffant au vide de ligne pourrait avoir cette fonction : il est appelé *Live Line Clearance (LLC).* Ce système permettrait de monitorer l'efficacité du vide de ligne. Dans cette partie, il sera question de définir ses caractéristiques, objectifs et limites, ainsi que les résultats qui peuvent être attendus sur la maitrise du process de vide de ligne, et sur les opérateurs qui réalisent ces tâches.

Une autre piste serait par exemple d'aménager l'utilisation du système LLC et de l'adapter à la formation ou à la re-certification au vide de ligne pour améliorer son processus.

Finalement, d’autres pistes sont envisageables du côté des nouvelles technologies. La réalité virtuelle et la réalité augmentée pourraient être utilisées pour remodeler et améliorer la formation au vide de ligne et le déroulement de cette activité critique.

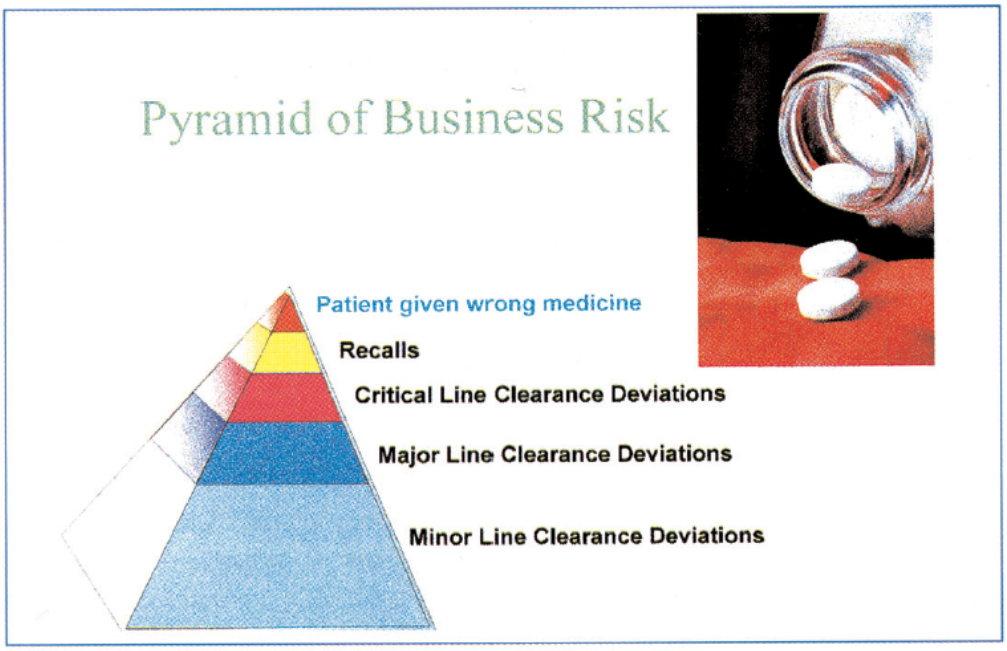
PARTIE 1 : Contexte

1. Quantification des défaillances de vide de ligne, déviations et contaminations croisées

Les défaillances de vide de ligne survenant dans le secteur du conditionnement des industries pharmaceutiques peuvent être représentées par une pyramide (voir Figure 1) organisée comme suit :

- Rappels de lots *(Recalls)* : cas avérés où l'élément étranger au lot en cours a été conditionné par erreur et est arrivé sur le marché,
- Déviations critiques *(Critical Line Clearance Deviations)* : cas où l'élément étranger au lot en cours était dans une position proche du flux de production et où il y avait donc un risque élevé qu'il soit conditionné avec le lot en cours,
- Déviations majeures *(Major Line Clearance Deviations)* : cas où l'élément étranger est retrouvé dans une zone appartenant aux zones à contrôler durant le vide de ligne. L'élément aurait dû être retiré à la fin du lot précédent et il y a donc eu une défaillance de vide de ligne.
- Déviations mineures *(Minor Line Clearance Deviations)* : cas où l'élément étranger est retrouvé dans une position où il est peu probable qu'il puisse représenter un risque (3).

Figure 1. Pyramide du risque généré par les déviations vides de ligne (3)

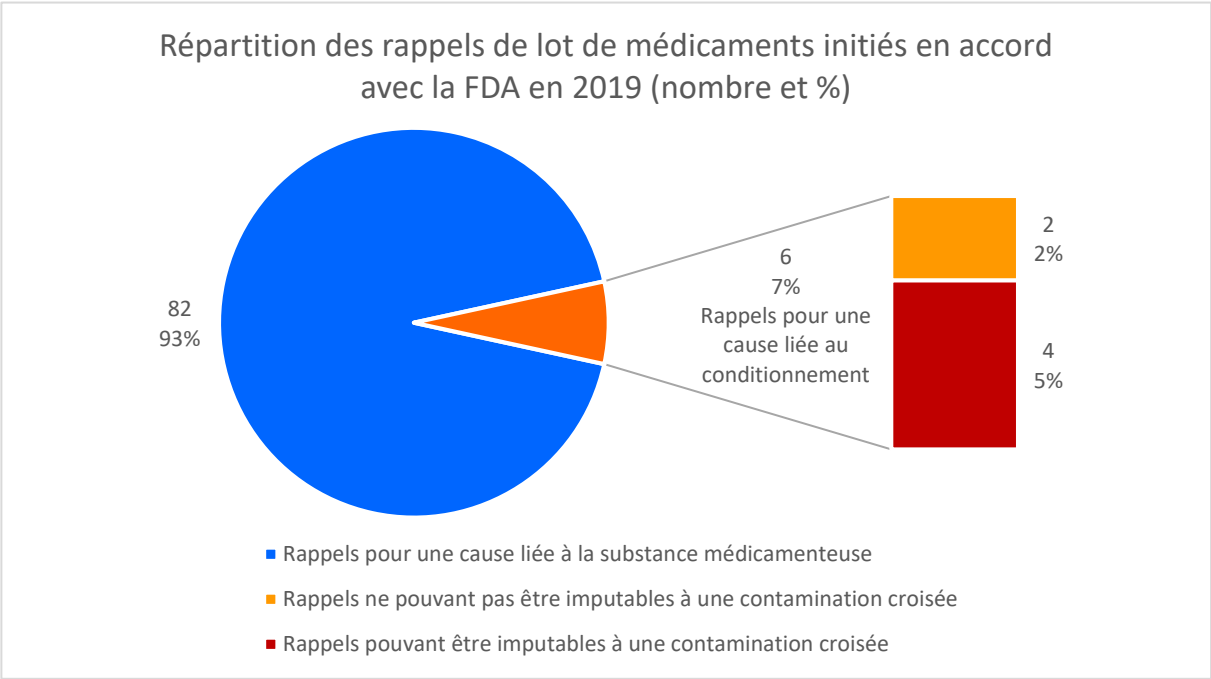


Cette catégorisation est ainsi faite selon le risque associé aux incidents. Cependant, toutes les industries n'utilisent pas cette classification et en utilisent une qui leur est propre. Par exemple, certaines classifient seulement les incidents en déviations mineures ou majeures.

Intéressons-nous à présent à quantifier les rappels de lot qui concernent le conditionnement et plus précisément ceux dus à des contaminations croisées. Pour cela, nous avons analysé les données de rappels de lots pour l'année 2019 de deux grandes autorités de santé mondiales, à savoir la Food and Drug Administration (FDA), autorité de santé américaine ; et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), agence française. Les données brutes sont respectivement accessibles au public sur les sites internet des deux agences (4) (5).

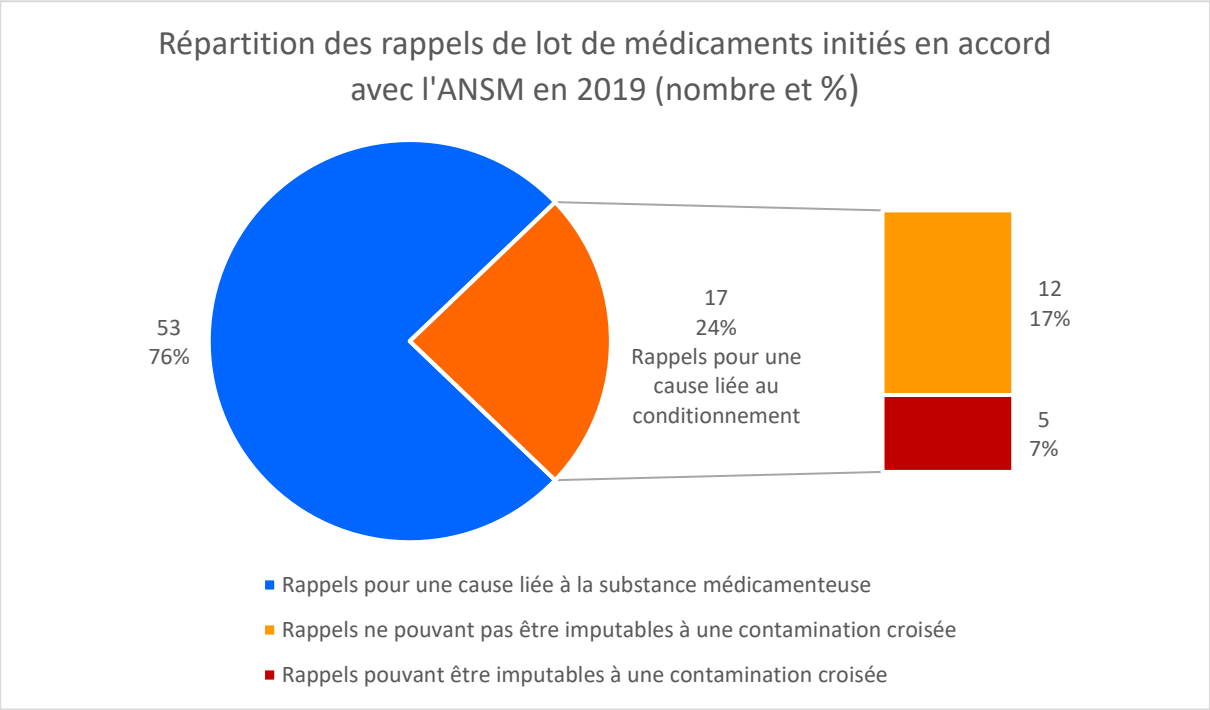
- **FDA :** 88 formulaires de rappels de lots comptabilisés sur leur site internet en 2019. Ci-dessous, la Figure 2 représente la répartition des rappels de lots suivant différentes catégories. 6 rappels concernent un défaut de conditionnement primaire/secondaire, ou de la notice ou dispositif d'administration. Parmi ces derniers, d'après les informations disponibles dans leur descriptif, 4 rappels de lots pourraient être dus à une contamination croisée. Un tableau récapitulatif de ces derniers est accessible en Annexe 1.

Figure 2. Répartition des rappels de lots FDA, en 2019



- **ANSM :** 69 formulaires de rappels de lot pour 2019. Ci-dessous, la Figure 3 représente la répartition des rappels de lots suivant différentes catégories. 17 rappels concernent un défaut de conditionnement primaire/secondaire, ou de la notice, ou dispositif d'administration. Parmi eux, d'après les informations disponibles dans leur descriptif, 5 rappels de lots pourraient être dus à une contamination croisée. Un tableau récapitulatif de ces derniers est accessible en Annexe 2.

Figure 3. Répartition des rappels de lot ANSM, en 2019



En 2019, en France et aux Etats-Unis, les contaminations croisées représentaient donc une proportion des rappels de lots inférieure à 10 %. Ce qui est plutôt faible et rassurant.

Cependant, si nous ramenons la proportion de rappels dus aux contaminations croisées uniquement au nombre de rappels dus aux incidents concernant le conditionnement (primaire/secondaire, notice, dispositif d'administration), nous arrivons à un constat plus affiné pour 2019. Aux Etats-Unis (FDA), les contaminations croisées pouvaient représenter jusqu'à 70 % des rappels de lots concernant le conditionnement (voir Figure 4) alors qu'en France (ANSM), elles pouvaient représenter jusqu'à 30 % des rappels de lot concernant le conditionnement (voir Figure 5).

Figure 4. Représentation des rappels de lots concernant le conditionnement en 2019, FDA

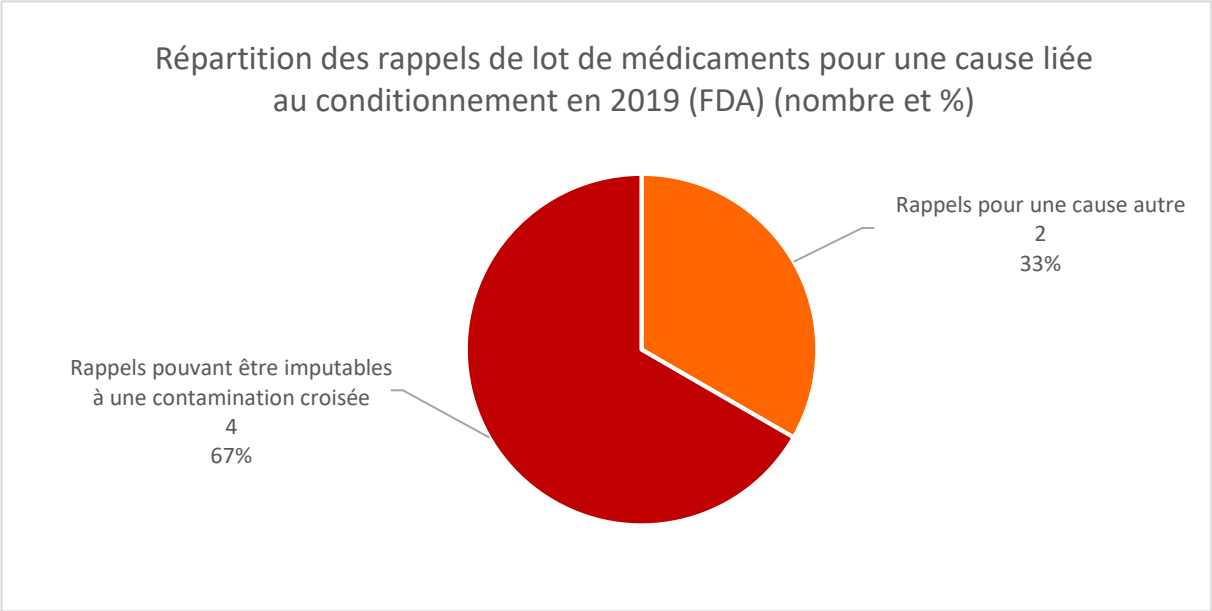
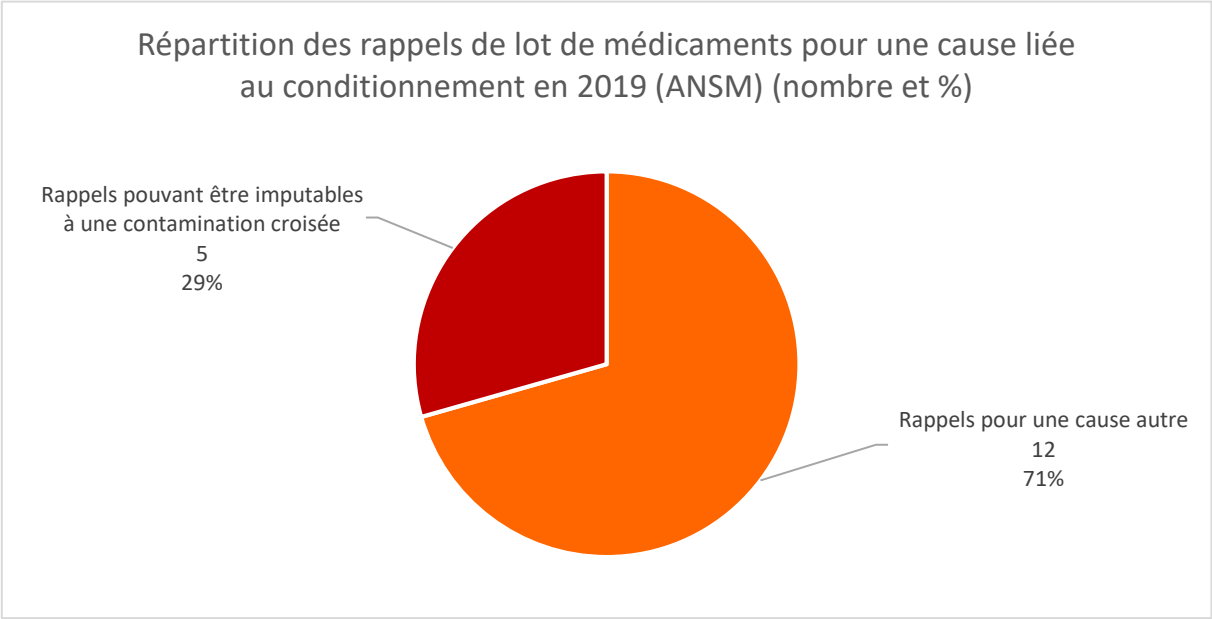


Figure 5. Représentation des rappels de lots concernant le conditionnement en 2019, ANSM



Donc bien que les contaminations croisées génèrent peu de rappels par rapport à tous les autres incidents, elles représentent à minima un tiers des rappels de lots concernant le conditionnement. Ce qui n'est pas anodin, d'autant plus que ces incidents peuvent être évités. En effet, ces contaminations croisées avérées d'un produit par un autre peuvent découler de défaillances de vide de ligne entre différents lots de médicaments.

Malgré tout, ces potentielles défaillances de vide de ligne ne représentent que la partie visible de l'iceberg des défaillances de vide de ligne qui surviennent dans les industries pharmaceutiques.

Sous cette petite partie de défaillances qui donnent lieu à des rappels de lots se situent de plus nombreuses défaillances qui sont découvertes lors de la production des produits finis et donc avant la mise sur le marché des médicaments. Ces incidents sont appelés déviations dans la majeure partie des industries.

Comme le représente la Figure 1, la grande majorité de ces déviations sont mineures, donc sans impact. Malgré les difficultés existantes pour estimer leur quantité, dans les années 2000, si nous prenons en compte toute l'Europe, les déviations mineures étaient probablement de l'ordre colossal de dizaines de milliers par an (3). Heureusement, ces déviations sont associées à un risque faible voire nul de générer une contamination croisée.

Même si le risque encouru par ces dernières défaillances est très bas, il faut garder à l'esprit que c'est l'ensemble de toutes les déviations, critiques, majeures, ou mineures qui sont le reflet de la maîtrise et de la robustesse du process de vide de ligne. C'est pourquoi la philosophie doit rester la suivante : il faut s'attaquer à réduire toutes les catégories de déviations pour gagner en maîtrise et ainsi diminuer au maximum le risque que le patient reçoive un médicament non conforme à l'attendu.

2. L'amélioration continue

Les industries pharmaceutiques du monde entier cherchent à s'améliorer et cela passe par la mise en place d'une démarche d'amélioration continue. Cette dernière passe par l'optimisation des flux de production, matières premières, produits intermédiaires (semi-finis (SF)), produits finis (PF), du temps, des ressources matérielles et humaines. Elle finit donc par toucher les éléments suivants : l'optimisation des étapes des changements de produits, de lots, leur nombre, leur ordre, leur temps dédié. Toutes ces réflexions ont pour objectif de rentabiliser les ressources de production à leur maximum et d'augmenter l'efficacité opérationnelle et système.

Dans le secteur du conditionnement des médicaments, l'optimisation peut passer par des changements variés. Les industries peuvent lancer des groupes de travail pluridisciplinaires sur des thématiques diverses pour améliorer leurs processus.

Ces thématiques vont de la maintenance préventive au nettoyage des équipements, en passant par le changement de lot et bien d'autres. Ces groupes visent à remettre à plat la situation actuelle, face aux requis BPF, et essayer d'en ressortir un plan d'actions, avec des actions à tester et évaluer. Tous ces changements ne sont pas anodins et les potentiels impacts engendrés par ceux-ci doivent être correctement évalués. Si des risques apparaissent ou bien des risques existants sont augmentés, des actions doivent être entreprises pour les maitriser.

Un exemple factuel d'action peut être de changer de logistique de production : à savoir passer de lignes de conditionnement dédiées à un produit, à des lignes polyvalentes pouvant recevoir la production de différents produits les uns à la suite des autres. Ce changement augmente un risque, celui de contamination croisée. Le défi est de maitriser ce dernier, notamment au travers de la maîtrise du process de vide de ligne. Cette action n'est qu'un exemple parmi les centaines d'autres possibles mises en place dans les secteurs de conditionnement.

C'est dans ce contexte qu'il faut absolument garantir que toute démarche d'amélioration continue n'engendre pas d'effets inattendus et indésirables sur les process existants.

PARTIE 2 : Le vide de ligne, tenants et aboutissants

1. Définition du vide de ligne

1.1. Réglementaire : BPF, GMP européennes et américaines

Les BPF sont les exigences réglementaires que doivent respecter toutes les industries fabriquant des médicaments. L'application de ces requis vise à garantir une qualité constante des médicaments qui satisfait aux exigences de leur AMM. C'est une condition essentielle dans le monde entier. Cependant, les référentiels, règles et interprétations diffèrent d'un pays à l'autre et évoluent fréquemment.

En France, nous appliquons le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) publié par l'ANSM, elles-mêmes déployées à partir des *Good Manufacturing Practices* (GMP) publiés par *l'European Comission* applicables aux pays membres de l'Union Européenne (6). Quant aux Etats-Unis, ils appliquent les requis *current Good Manufacturing Practices* (cGMP) qui figurent dans leur *Code of Federal Regulations* (CFR) (7).

Tous ces requis sont des exigences à atteindre. Mais dans ceux-ci, il n'est jamais question de définir les moyens pour atteindre ces exigences. Les autorités utilisent des phrases simples, avec un vocabulaire généraliste pour les définir. L'objectif est que celles-ci puissent être applicables à toutes les industries pharmaceutiques malgré leurs différences : process de conditionnement, médicament conditionné, système qualité, procédures, instructions (*Standard Operating Procedures* (SOP) en anglais), dossier de lot (DDL), etc…

Pour atteindre ces exigences, les industries pharmaceutiques ont ensuite du les interpréter et les donner du sens, en fonction de leurs propres processus, leur système qualité, et leur singularités. Et l'étape suivante a été de choisir les moyens pour répondre à l'exigence telle qu'ils l'interprètent.

A côté des BPF, il existe aussi des référentiels plus mondialisés tel que le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH) plus connu sous le nom anglais *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* (8).

Cette structure internationale rassemble des autorités de réglementation et des représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques des médicaments, et développer des lignes directrices plus connues sous le terme anglais de *« guidelines ».* Ces dernières sont très connues et appliquées par de nombreuses autorités de réglementation. La mission de ce comité est de parvenir à l'harmonisation des données et des règlements, afin de s'assurer au mieux de la sécurité, de l'efficacité et de la qualité des médicaments développés, enregistrés et commercialisés par les différents pays participants ; en utilisant de la manière la plus efficiente possible les ressources, tout en respectant des normes élevées.

Les différentes autorités ont défini la notion de vide de ligne dans leurs exigences. Nous allons nous intéresser à la définition donnée dans les trois référentiels suivants, appliquée au conditionnement des médicaments :

- Les cGMP américaines,
- Les GMP européennes,
- Les BPF françaises.

Avant de détailler les différents requis dans les sous-parties suivantes, il convient de préciser que l'interprétation qui en est faite est personnelle, et correspond à ma perception, vision des termes et du vocabulaire originel, et, de ce fait, n'est pas opposable.

a. Requis cGMP américaines (FDA)

L'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, la FDA, expose dans son CFR que les procédures de conditionnement et étiquetage doivent comprendre l'activité de vide de ligne. Selon ce CFR, le vide de ligne consiste à inspecter les installations de conditionnement et d'étiquetage immédiatement avant de les utiliser pour s'assurer que :

- Tous les produits pharmaceutiques des opérations précédentes ont été retirés,
- Tous les matériaux de conditionnement et d'étiquetage non requis pour les opérations ultérieures ont été retirés.

Le texte règlementaire stipule que les résultats de cette inspection doivent être documentés dans le dossier de production du lot.

Cette description est une explication de la définition suivante : *« Inspection of the packaging and labeling facilities immediately before use to assure that all drug products have been removed from previous operations. Inspection shall also be made to assure that packaging and labeling materials not suitable for subsequent operations have been removed. Results of inspection shall be documented in the batch production records. »* (21CFR ; §211.130 (e)) (7).

Il est donc question, avant de commencer tout lot de conditionnement, de s'assurer que la ligne de conditionnement a été correctement débarrassée des produits pharmaceutiques et des articles de conditionnement (ADC) non requis pour le lot suivant.

Cette définition est complétée par d'autres éléments présents dans la partie du CFR dédiée au dossier de production d'un lot (21CFR ; §211.188 (b) (6) (11)) (7) :

« Batch production and control records shall be prepared for each batch of drug product produced and shall include complete information relating to the production and control of each batch. These records shall include :

(b) Documentation that each significant step in the manufacture, processing, packing, or holding of the batch was accomplished, including :

(6) Inspection of the packaging and labeling area before and after use;

(11) Identification of the persons performing and directly supervising or checking each significant step in the operation […] ».

Ces éléments spécifient trois choses sur le vide de ligne :

- L'activité de vide de ligne est une étape critique d'un lot et doit pour cette raison être tracée dans le dossier de lot (§211.188 (b) (6)).
- Elle doit être réalisée avant et après toute opération de conditionnement ((§211.188 (6)).
- Le dossier de lot doit contenir l'identification des personnes qui réalisent et vérifient chaque étape critique du lot, incluant donc le vide de ligne (§211.188 (11)).

En somme, pour la FDA, le vide de ligne est une étape critique qui requiert pour cette raison une double vérification.

Le fait que le vide de ligne doive être réalisé avant et après toute opération de conditionnement a été commenté et discuté juste avant la mise en place de la première version du CFR en 1978 (9). Certaines personnes estimaient que réaliser un vide de ligne avant et après un lot représentait une double opération inutile et contraignante. Elles demandaient à retirer l'inspection « après » le lot.

Ces commentaires avaient été rejetés par le commissaire américain de l'époque dans le *Federal Register* [point #463, 43 Federal Register (FR), Sept. 29, 1978] (9). Selon lui, le vide de ligne après un lot avait une utilité propre à éviter les contaminations croisées et réconcilier le nombre d'étiquettes après conditionnement. Et le vide de ligne avant de commencer un lot avait aussi son intérêt, car d'autres éléments étrangers que celui du lot précédent peuvent être introduites sur la ligne de conditionnement pendant l'intervalle de temps séparant les deux lots. La dernière phrase de sa réponse venait nuancer cette exigence en disant, que dans le cas de lots produits de manière consécutive *« back-to-back »* en anglais, avec aucun intervalle de temps entre eux, il était possible de répondre au requis en ne réalisant qu'une inspection donc un seul vide de ligne.

Passons à présent aux définitions européenne et française.

b. Requis GMP européennes (EMA)

Dans les GMP européennes, il est défini qu'avant de débuter des opérations de conditionnement, il est nécessaire de s'assurer que la zone de travail, les lignes de conditionnements, les machines à imprimer et tout autre équipement sont propres et débarrassés de tout produit, matériel ou document précédemment utilisés, s'ils ne sont pas requis pour la production qui va avoir lieu. Cette opération, appelée vide de ligne, doit être réalisée selon une check-list appropriée.

Cette description est une explication de la définition originale suivante : *« Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents previously used, if these are not required for the current operation. The line-clearance should be performed according to an appropriate check-list. »* (GMP : Chapitre 5, Packaging operations, Point 5.50) (6).

Il n'y a que deux différences entre les définitions américaine et européenne. La première concerne la nature des éléments dont il faut vérifier l'absence au vide de ligne. Les deux définitions mentionnent les produits pharmaceutiques et les matériaux de conditionnement et d'étiquetage, mais seule la définition européenne mentionne la vérification de l'absence de « documents » précédemment utilisés tels que le dossier de lot par exemple.

La seconde différence concerne la fréquence du vide de ligne. En effet, la FDA requiert un vide de ligne avant de débuter un lot de conditionnement et à la fin du lot, alors que l'EMA requiert uniquement un vide de ligne avant de débuter un lot. Sur ce point, la FDA est donc plus exigeante. La raison derrière cela est qu'elle évoque que le vide de ligne à la fin du lot est une barrière supplémentaire à la contamination croisée, mais aussi une nécessité vis-à-vis de la réconciliation de certains éléments du lot.

c. Requis BPF françaises (ANSM)

Cette précédente définition européenne a été transposée en droit français dans les BPF françaises qui introduisent la notion de vide de ligne avec les mots suivants : « *Avant le début de toute opération de conditionnement, il convient de vérifier que la zone de travail, les lignes de conditionnement, les machines à imprimer et tout autre matériel sont propres et débarrassés de tout produit, élément ou document utilisé précédemment et devenu inutile. Cette vérification de "vide de ligne" doit être effectuée suivant une procédure appropriée* » (BPF : Partie I, Chapitre 5, Point 5.50) (10).

La définition française est une traduction presque mot pour mot de l'européenne, à l'exception de deux subtilités.

La première différence est que le terme de « line-clearance » (vide de ligne) est traduit en français par l'expression « vérification du "vide de ligne" », ce qui rajoute le terme « vérification » à l'activité de vide de ligne. Selon moi, les BPF françaises donnent donc la définition de la « vérification » du vide de ligne, sous-entendant donc que l'opération « vide de ligne » au sens premier du terme doit être réalisée auparavant et doit consister au nettoyage et au retrait de tous les éléments cités. Donc on obtient un processus en deux étapes : premièrement, l'opération de vide de ligne, et deuxièmement, sa vérification.

La seconde différence repose sur le référentiel qui doit être utilisé, suivi pour réaliser correctement cette activité. En France, on parle de suivre une « procédure appropriée ».

L'accent est donc mis sur l'existence d'une procédure au sens document maitrisé qui contient la *« description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments »* (BPF : Partie II, Glossaire) (10).

Du côté européen, on parle d'effectuer la tâche selon une « check-list » appropriée. Donc ici, le point de focus est plutôt mis sur le support utilisé pour déployer et documenter cette activité, afin de la sécuriser au maximum, à savoir : une liste de points à vérifier.

Si nous faisons un bilan de la définition française, celle-ci révèle trois éléments pour le vide de ligne :

1. Un aspect « nettoyage » mis en lumière par le terme « propre » : en effet, un nettoyage des éléments présents dans une salle de conditionnement doit être réalisé afin de maintenir un standard d'hygiène suffisant pour prévenir la contamination du produit final conditionné avec de la saleté ou de la poussière.
2. Un aspect « retrait d'éléments » mis en évidence par le terme « débarrassé ».
3. Un aspect centré sur la vérification du correct nettoyage et retrait des éléments devenus non nécessaires mis en évidence par le terme « vérifier » et « vérification ».

Donc, si on prend en compte tous les éléments, les BPF françaises requièrent un processus scindé en deux étapes :

- *Réalisation* d'un vide de ligne : nettoyage de la zone, associé à un retrait des éléments qui ne servent pas pour le lot suivant,
- *Vérification* du vide de ligne : vérification du correct nettoyage et retrait des éléments.

Il est question de « vérifier » une activité. Sachant que vérifier sa propre activité (autocontrôle) n'est pas fiable et donc robuste, il est communément admis que la personne qui vérifie une activité soit distincte de la personne qui l'a réalisée. Cela afin d'avoir un contrôle efficace, objectif et non biaisé.

Pour conclure sur la définition française de vide de ligne, formée de deux phrases, ou cinquante-sept mots, elle donne « le » requis à atteindre. Les industries ont alors une liberté totale quant au choix, à l'établissement, et la mise en place des moyens pour y parvenir. Et de ce côté, toutes les industries, différentes, via leur culture, perception, expérience, établissent leur plan d'action qui peuvent se révéler bien différents.

d. Autres éléments caractéristiques : BPF européennes et françaises

Les BPF européennes ont été transposées en droit français pour donner les BPF françaises. Ces deux réglementations mentionnent toutes deux que le dossier de conditionnement d'un lot doit contenir l'identification des opérateurs réalisant les étapes critiques et, si cela est nécessaire, celle des opérateurs vérifiant ces opérations. Voici les deux points mentionnant cet élément :

« Un dossier de conditionnement de lot […]. Il doit contenir les informations suivantes :

c) l'identification (initiales) de(s) l'opérateur(s) réalisant les étapes critiques du conditionnement et, le cas échéant, le nom de toute personne ayant vérifiée ces opérations ; » (BPF : Partie I, Chapitre 4, point 4.21 (c)) (10).

« The batch packaging record should contain the following information :

c) Identification (initials) of the operator(s) who performed each significant step of the process and, where appropriate, the name of any person who checked these operations; » (GMP : Chapitre 4, Documentation, Point 4.21 (c)) (6).

La question est donc, est-ce que nous devons considérer le vide de ligne comme une étape critique à vérifier ? Sachant que cette étape est effectuée pour empêcher les contaminations croisées, donc garantir la sécurité, traçabilité et qualité, il parait justifié qu'elle soit considérée comme une étape critique. Alors, au niveau des BPF européennes et françaises, il peut être considéré comme requis de faire intervenir deux personnes différentes lors des opérations de vide de ligne.

e. *Synthèse des trois référentiels : cGMP, GMP et BPF*

Le Tableau 1 récapitule les points communs et les différences entre les trois référentiels analysés concernant le vide de ligne.

Tableau 1. Synthèse de la définition du vide de ligne selon les trois référentiels cGMP, GMP et BPF

Caractéristiques mentionnées		cGMP (FDA)	GMP (EMA)	BPF (ANSM)
Terme utilisé pour décrire le vide de ligne dans la définition :	Inspection	✓		
	Vide de ligne (*Line clearance* en anglais)		✓	
	Vérification de vide de ligne			✓
Inspection des équipements de la ligne de conditionnement pour s'assurer de l'absence de :	Produits pharmaceutiques	✓	✓	✓
	Matériaux de conditionnement et d'étiquetage (ADC)	✓	✓	✓
	Documents	*Non précisé*	✓	✓
Inspection nécessaire :	*Avant* l'utilisation de la ligne de conditionnement	✓	✓	✓
	Après l'utilisation de la ligne de conditionnement	✓		
Documentation de l'opération dans le DDL		✓	✓	✓
Double vérification :	Requise explicitement	✓		
	Requise implicitement		✓	✓
Réalisation de l'opérations selon :	Une check-list appropriée	*Non précisé*	✓	
	Une procédure appropriée	*Non précisé*		✓

Rapprochons-nous maintenant du terrain et voyons comment s'applique ce vide de ligne dans un secteur de conditionnement secondaire en France.

1.2. Application à un secteur de conditionnement secondaire

Sur une ligne de conditionnement, lorsque les opérations de conditionnement d'un lot X prennent fin et que les produits finis quittent la ligne pour le magasin, l'activité primordiale à réaliser avant de pouvoir passer au lot suivant, doit être la fameuse étape de vide de ligne. Les opérateurs formés à cette tâche doivent retirer tous les éléments non nécessaires pour le lot suivant, puis vérifier cette étape, soit s'assurer de l'absence physique d'éléments.

Cette activité est réalisée dans un but simple : garantir une traçabilité des lots de médicaments produits à la suite les uns des autres afin de garantir la sécurité de tous les patients qui utilisent ces médicaments.

Quel que soit l'industrie ou le type de médicament fabriqué, les éléments devant être débarrassés au moment de changer de lot sont les suivants :

- Les *semi-finis (SF) :* médicament sous sa forme intermédiaire avant son étiquetage et/ou conditionnement selon les cas. Exemples : cartouches ou flacons de solutions/suspensions injectables, flacons de solution buvable, comprimés sous blister, gélules...
- Les *articles de conditionnement secondaires (ADC) :* ce sont les éléments qui constituent le conditionnement du SF. Ils peuvent comprendre les éléments suivants : étiquettes, étuis, notices, vignettes, étiquettes d'inviolabilité, etc. Certains éléments, comme les étiquettes et étuis, peuvent être pré-imprimés et recevoir une impression supplémentaire sur ligne qui sont les mentions mobiles appartenant au lot (numéro de lot, date de péremption et date de fabrication si requis). Quel que soit leur état, ils doivent être retirés.
- Les *documents :* ce sont essentiellement le DDL contenant toutes les étapes du conditionnement d'un lot, et tout document dédié à la production du lot.

Cette activité critique appartient à la vie d'un lot, et doit donc être tracée dans son DDL de conditionnement. Elle peut prendre la forme d'une check-list découpée en plusieurs parties correspondant aux différents équipements. Ces parties contiennent respectivement les différentes zones à vérifier.

Au moment du vide de ligne, les opérateurs documentent sa réalisation, et vérification dans le DDL en signant les étapes dédiées avec leur signature et la date. Ils s'engagent pour avoir réalisé ces étapes conformément à leurs instructions applicables.

Si l'on produit des lots les uns à la suite des autres, l'exigence est, comme énoncé précédemment, qu'un vide de ligne doit avoir lieu entre chaque lot. La question qui se pose alors est la suivante : à quel lot appartient ce vide de ligne et dans quel DDL doit-on donc le documenter ? Au début de chaque lot ? Ou bien à la fin de chaque lot ?

Les deux options sont possibles et justifiables. En effet, si nous nous plaçons dans la continuité : lot A, vide de ligne, lot B. Certaines industries estiment que l'opération de vide de ligne est une étape à part entière d'un lot de conditionnement et est indissociable de celui-ci. Leur raisonnement est que lorsque l'on produit un lot, il est logique qu'à sa clôture, on s'assure d'avoir retiré tous les éléments lui appartenant. Pour cette raison, ils estiment que le vide de ligne réalisé appartient au lot A et est donc tracé dans le DDL A. Cette option suppose de vérifier au démarrage du lot B que l'opération a bien été effectuée à la fin du lot A. A l'opposé, d'autres industries suivent les requis BPF à la lettre en réalisant le vide de ligne « avant le début de toute opération de conditionnement » (BPF : Partie I, Chapitre 5, Point 5.50) (10). Ainsi, chez eux, le vide de ligne est une opération obligatoire préalable au démarrage d'un lot : il appartient pour cette raison au lot B et ils le documentent ainsi dans le DDL B.

Le choix entre les deux possibilités dépend de la culture qualité de l'industrie pharmaceutique. La finalité reste la même, le requis est atteint : les industries réalisent toutes deux l'opération qui permet d'apporter l'assurance que la ligne est propre au moment de changer de lot. C'est seulement la façon de penser et tracer l'opération qui diffère.

En plus de la signature de l'activité, certaines industries font le choix d'attribuer un statut de conformité à l'activité. Et dans ce cas, en pratique, si l'opérateur réalisant l'activité ne découvre aucun élément durant son activité, il statue son opération « conforme ». Au contraire, s'il découvre un élément qui ne devrait pas se trouver là, l'opération est documentée comme « non conforme ». Ce choix permet d'avoir un statut plus visuel de la tâche sur le DDL, ce qui n'est pas le cas avec la simple signature.

Mais que l'industrie ait ou non choisi de documenter un statut de conformité à l'activité de vide ligne, en cas de découverte d'un élément non attendu durant l'opération, l'opérateur doit suivre les instructions applicables à ce type d'incident dans son industrie.

Selon les pratiques propres à chaque entreprise et les cas, il pourra en découler différentes mesures parmi les suivantes :

- Ajout d'un commentaire sur la page concernée du DDL,
- Suivi d'un arbre décisionnel pour guider la prise de décisions,
- Signalement de l'évènement à un service support ou à un membre de l'Assurance Qualité (AQ),
- Ouverture d'un incident ou d'une déviation pour investiguer et faire une analyse d'impact de l'incident, etc.

Dans les cas nécessitant l'ouverture d'une déviation, celle-ci peut avoir deux objectifs :

1. Apporter les éléments suffisants pour statuer sur la qualité des lots produits en présence d'un élément étranger,
2. Investiguer pour trouver la cause de l'incident afin de mettre en place des actions correctives adaptées.

Cependant quel que soit le cas, déviation ou non, une justification suffisante doit être apportée pour pouvoir autoriser la reprise de la production en toute sécurité et assurer la qualité du lot produit.

A présent, nous allons voir les différents éléments qui font que cette activité peut être considérée comme critique lors du conditionnement d'un médicament.

1.3. Activité critique

Cette activité peut être définie comme critique, car elle est directement reliée à la qualité du médicament produit. En effet, elle vise à empêcher les contaminations croisées au sein de la production. Ces dernières peuvent être sources de multiples conséquences pour le patient, dépendantes de la nature des spécialités pharmaceutiques en jeu.

Selon les BPF, une attention particulière doit être portée à la limitation des risques de contaminations croisée, de mélange ou de substitution lors de l'établissement d'un programme de conditionnement (BPF : Partie I, Chapitre 5, Point 5.49) (10).

La contamination croisée, *« cross contamination »* en anglais, est *la « contamination d'un produit par un autre »* (BPF : Partie II, Glossaire) (10).

Cette définition utilise le terme *« produit »* qui englobe les termes *« produit fini »* (PF) et *« produit vrac »,* donc tous les éléments entrant dans la composition d'un médicament à savoir :

- La forme pharmaceutique (solide, liquide, semi-solide),
- Le conditionnement primaire (blister, flacon, ampoule…) et son étiquetage (conditionnement secondaire),
- La notice,
- Le dispositif d'administration de la forme si applicable,
- Le conditionnement secondaire (étui), accompagné ou non d'un étiquetage supplémentaire (vignette).

Le DDL peut aussi, à sa manière, rentrer dans la définition de « produit » car il est un élément capital, irremplaçable d'un lot de « produit » donné. De ce fait, il peut aussi être au centre d'une contamination croisée. Cet élément est d'ailleurs pris en compte dans la définition du vide de ligne (BPF : Partie I, Chapitre 5, Point 5.50) (10) qui requiert de s'assurer que la ligne soit débarrassée de tout « document » utilisé précédemment, incluant donc le DDL.

La contamination croisée est donc, durant un lot : la contamination d'un type donné d'élément mentionné ci-dessus par un autre élément de la même catégorie différent et non attendu. Compte-tenu des divers éléments pouvant être impliqués, il y a une multitude de possibilités de contaminations croisées.

Il peut être question que des notices d'un médicament X se retrouvent parmi les notices d'un médicament Y et soient introduites dans un étui du médicament Y. Il est aussi possible que des étuis du médicament X soient au milieu d'étuis du médicament Y pour conditionner un médicament Y. Des flacons d'un médicament X peuvent se retrouver au milieu de flacons d'un médicament Y et donc être étiquetés comme médicaments Y. Une feuille du DDL X peut être utilisée pendant le lot suivant Y et placée dans son DDL Y. Les cas possibles sont innombrables.

Dans les cas précédemment cités, si le médicament impacté parvient sur le marché et arrive chez le patient, il peut avoir une conséquence notable sur la santé qui peut aller d'un simple effet indésirable jusqu'au décès du patient dans le pire des cas envisagé. Les différents impacts seront détaillés dans le Chapitre 3.

Il est aussi très courant d'entendre parler de *« mix-up »,* traduisible par le terme *« mélange »* en français, mais il n'y a pas de définition donnée dans les glossaires des référentiels pharmaceutiques européen et français.

La contamination croisée peut survenir selon deux procédés : contamination simultanée ou successive :

1. La contamination simultanée peut se produire lors de deux fabrications qui se déroulent en même temps à proximité.
2. La contamination successive peut avoir lieu lorsque deux produits sont fabriqués sur le même équipement et que des éléments du premier produit contaminent le produit suivant (11).

Comme mentionné plus haut, en répondant à cette définition d'étape critique, cette activité doit être vérifiée par une seconde personne selon les GMP européennes, mais aussi américaines.

2. En pratique

2.1. L'homme, élément central

Le XXIème siècle a vu naitre de nombreux progrès et avancées technologiques, notamment dans l'automatisation aujourd'hui présente à tous les niveaux de la vie du médicament : recherche et développement, fabrication, conditionnement, distribution et stockage.

Dans le secteur du conditionnement, ces avancées technologiques ont touché les lignes de production, mais aussi les systèmes informatiques intervenant dans la gestion de la production type ERP *(Enterprise Resource Planning)* et MES *(Manufacturing Execution System)*. Ces systèmes sont devenus de plus en plus pointus et développés, de plus en plus connectés entre eux. On parle de digitalisation du secteur.

Pour les lignes de conditionnement, les progrès ont quant à eux permis la création de lignes plus complexes et sophistiquées, et leur automatisation partielle (ligne semi-automatique) voire complète (ligne automatique). Les lignes de conditionnement entièrement automatisées ont révolutionné le conditionnement : le SF arrive au début de la ligne et passe toutes les étapes pour finir par sortir directement en cartons d'expédition sur une palette prête à être filmée et expédiée.

Les lignes ont aussi pu être équipées peu à peu de systèmes de contrôles de plus en plus performants et précis. Ils ont notamment été mis en œuvre avec la mise en place de la sérialisation : caméras de contrôle vision, caméras de contrôle de présence, balances, etc.

L'ensemble de ces évolutions a permis d'améliorer la reproductibilité du processus de conditionnement, et ainsi de garantir une qualité constante et maîtrisée des produits. Pour les organisations, le gain est un fonctionnement plus rapide, de manière plus sûre et plus rentable.

Une amélioration sous-jacente a aussi été de réduire les interventions humaines. Cette réduction présente deux avantages. Le premier est qu'en faisant moins intervenir l'Homme dans le processus, on diminue statistiquement le risque d'erreurs humaines. Le second avantage est de pouvoir libérer les opérateurs de tâches répétitives et de les rendre disponibles pour des tâches à plus grande valeur ajoutée, notamment pour optimiser, anticiper, corriger, et ainsi les faire monter en compétences.

Cependant, cette innovation n'a pas encore touché toutes les activités réalisées par les opérateurs. En effet, le vide de ligne n'a pas été impacté : l'homme demeure au centre de cette activité car c'est une opération manuelle, reposant sur la vigilance humaine. Elle est, à l'heure actuelle, encore non automatisée.

Comme les termes « homme » et « infaillible » sont tout ce qu'il y a de plus antinomiques, on considère donc que les opérations critiques réalisées par l'homme ne sont pas fiables à 100 %. Ainsi, pour augmenter le degré de confiance en leur correcte réalisation et augmenter en robustesse, il est nécessaire qu'elles soient vérifiées. On parle de double contrôle. C'est le cas pour le vide de ligne, opération critique durant laquelle interviennent deux personnes distinctes.

Après avoir présenté cette activité, voyons à présent comment les opérateurs sont formés pour pouvoir la réaliser.

2.2. Formation : élément important

Une exigence incontournable des BPF est la formation : *« Le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. »* (BPF : Partie I, Chapitre 2, Principe) (10).

La formation à l'activité de vide de ligne est l'élément central, incontournable, sur lequel repose la bonne réalisation de celle-ci. Si la formation de l'opérateur n'est pas correctement réalisée ou tout simplement pas adaptée ou encore inefficace, l'activité risque de ne pas être correctement réalisée, et l'atteinte des résultats espérés, c'est-à-dire obtenir une ligne de production vidée de tout élément du lot précédent, est compromise. L'enjeu est donc important.

Il y a deux niveaux à cette formation :

1. La formation *initiale* : comme son nom l'indique, c'est la première formation réalisée par l'opérateur. Elle est donc très importante car c'est de son efficacité que dépendra la performance de tous les vides de ligne qui suivront.

2. La formation *continue* : elle peut être de deux ordres.

   - Elle peut passer par la lecture de mises à jour des instructions de vide de ligne suite à des améliorations, des déviations ou des problématiques récentes. Ces éléments permettent de faire des rappels aux opérateurs.

   - Pour assurer cette formation continue, il peut aussi être question de procéder à une re-certification périodique ou « recyclage » à l'activité de vide de ligne. En effet, au fur et à mesure que le temps passe, les opérateurs font et répètent les tâches les unes après les autres. Ils peuvent la réaliser plusieurs fois sur une plage de travail. Cela donne lieu à une banalisation de la tâche, et certaines données et informations s'effacent avec le temps dans la mémoire des opérateurs. Sachant que l'activité de vide de ligne est critique, ces évènements doivent donc être évités. C'est pour cette raison que la re-certification est pertinente. Elle doit être organisée de façon à faire des rappels sur les éléments importants. Et elle permet aussi de s'assurer que les opérateurs réalisent toujours de manière correcte les tâches auxquelles ils ont été initialement formés. La formation continue est un élément requis par les BPF pour les membres du personnel, elle *« doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée. »* (BPF : Chapitre 2, 2.11) (10).

Pour la formation initiale, le mode de formation majoritairement adopté est divisé en trois phases :

1. Une formation théorique,
2. Une formation pratique,
3. Une évaluation.

Pour que cette formation puisse atteindre son objectif, il est nécessaire que son plan et son contenu soient identiques à chaque formation, reproductible pour chaque opérateur. C'est pourquoi il est important que son contenu soit maitrisé et validé, notamment avec l'AQ. Effectivement, cet élément permet d'assurer une intégrité, invariabilité de la formation et permet que tous les opérateurs se voient dispenser les mêmes informations essentielles.

a. Formation théorique

Cette phase s'appuie sur des documents maitrisés appartenant au système qualité de l'industrie : les instructions opérationnelles, aussi appelées instructions de travail ou modes opératoires selon les industries. Ces documents sont là pour répondre à la question *« comment réaliser le processus de vide de ligne ? ».* Ils détaillent la succession de toutes les actions à effectuer et sont destinés à être lus, assimiles par les opérateurs en formation. Par ailleurs, ces instructions sont utiles après l'étape de formation. Elles doivent rester disponibles, accessibles tout au long des activités pour que l'opérateur puisse s'y référer si nécessaire.

Pour qu'une instruction soit bien comprise, quel que soit le sujet, il faut qu'elle essaie de suivre les recommandations générales suivantes. Une attention particulière doit être donnée au format et contenu général de ces instructions : mise en forme, vocabulaire. Les maîtres mots doivent être : clarté, simplicité, non interprétabilité et synthétique.

Le langage et les termes utilisés doivent être simples, précis. Tout ça doit être fait dans l'objectif de laisser la plus petite place possible à l'interprétation par les opérateurs qui pourrait mener à une « mauvaise » interprétation dans certains cas. Malgré le fait que tous les individus aient chacun leurs propres cheminements de pensées, leurs propres visions des choses, il faut essayer d'utiliser des termes qui ne rendent pas les confusions possibles entre les différents individus. Ce n'est pas une tâche aisée.

Il est en effet possible que ces instructions ne soient pas rédigées par les utilisateurs premiers du document final, à savoir les opérateurs. Elles peuvent être par exemple rédigées par des services support de production, donc il faut que ceux-ci soient très attentifs à employer les termes qu'utilisent les opérateurs entre eux pour parler de leur domaine d'expertise. Si les mots utilisés par les rédacteurs n'ont pas le même sens pour eux que pour les opérateurs, il y aura un risque d'incompréhension et donc d'erreurs. Par exemple, s'il est question de démonter les guides de passage de l'étuyeuse, il faut être bien certain d'employer le bon terme, car démonter un autre guide à proximité ne sera pas l'action attendue, et le résultat risque d'être compromis. C'est pourquoi il faut être proche du terrain et solliciter les opérateurs, experts de leur process pour cette rédaction. Certaines entreprises impliquent d'ailleurs en routine les opérateurs pour rédiger les instructions afin d'obtenir des informations claires pour tous.

A côté de cela, les mots choisis doivent être utilisés pour faire des phrases courtes, concises et synthétiques pour permettre de garder l'attention du lecteur.

Il peut également être judicieux d'utiliser des symboles et des codes couleurs pour guider la lecture et porter une attention particulière à certaines parties. Il faut seulement qu'ils soient clairement légendés et leur utilisation raisonnée.

Nous venons de parler du format « global » que doit avoir l'instruction. Maintenant nous allons parler du contenu plutôt « technique » que doivent avoir les instructions qui concernent le vide de ligne, durant lequel les opérateurs ont différentes zones, équipements à vérifier.

En premier lieu, il faut définir clairement « qui » doit faire quoi ? Cela passe par la définition des rôles et responsabilités de tous les intervenants. Ces informations doivent être clairement formalisées et comprises par les intéressés. Ces informations figurent généralement au début des instructions.

Ensuite, conformément aux BPF, les instructions vide de ligne doivent a minima contenir les données suivantes :

- *« Les vérifications à mettre en œuvre pour s'assurer de l'élimination de tout produit, document ou composant précédent non requis au niveau des équipements et du poste de travail (vide de ligne) et que ces derniers sont propres et adaptés à l'usage »* (BPF : Partie I, Chapitre 4, point 4.19 (f)) (10) : ces éléments correspondent aux actions à entreprendre, c'est-à-dire « quoi faire ».
- « *Les précautions particulières à observer, y compris un examen minutieux et préalable au démarrage des opérations de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer du vide de ligne ; »* (BPF : Partie I, Chapitre 4, point 4.19 (g)) (10) : ces éléments correspondent aux modalités de réalisation des actions, c'est-à-dire « comment les faire ».

Concernant ces actions et leurs modalités de réalisation, il y a aussi une spécificité liée aux instructions de vide de ligne à prendre en compte. Comme le vide de ligne est une opération de contrôle visuel des zones données, il faut donc privilégier l'usage de photos légendées ou bien d'images plutôt que de texte. Le contenu doit être visuel. Les photos seront plus parlantes, adaptées pour les messages difficiles à faire passer avec des mots. Elles permettront, associées à un texte explicatif, une intégration plus facile des données.

A côté des éléments essentiels à décrire que sont les actions à réaliser et leurs modalités, il y a un autre élément tout aussi important et souvent omis ou sous-estimé : il est de donner du sens aux activités. Effectivement, la profusion d'information génère un risque de confusion et de perte de vigilance des intéressés. Si nous souhaitons que les opérateurs intègrent correctement et au mieux les informations, il est important de donner du sens au plus grand nombre des étapes. Nous avons tendance à mieux réaliser et mémoriser les actions lorsque nous comprenons pour quelles raisons et pourquoi nous les réalisons. Ici, « comprendre » est un terme fondamental. Si nous devons appliquer une action X, sans indication supplémentaire, et que nous ne savons pas les raisons, l'impact qui se trouve derrière : il y a de plus grandes chances que nous ne la réalisions pas correctement car nous n'avons pas connaissance, conscience de l'impact qu'a cette action. Pour expliquer cela, il faut s'intéresser à comment notre cerveau absorbe et interprète l'information : savoir le pourquoi des choses permet de faire des liens plus nombreux entre les différents éléments dans notre mémoire et ainsi de mieux retenir les choses.

Dans l'instruction de vide de ligne, bien expliquer le pourquoi est donc capital. Pour cela, il faut se recentrer sur le sens à donner à cette activité en utilisant notamment les BPF. Le message doit être clair : le vide de ligne est là pour éviter les contaminations croisées entre les lots de médicaments et garantir que le patient reçoive le bon médicament, en toute sécurité. Les opérateurs doivent avoir toutes les pièces en main pour mesurer l'importance de la tâche qui leur est confiée. Au-delà de l'écrire dans l'instruction aux endroits pertinents, ce message doit être transmis de vive voix par le formateur au cours de la formation, afin d'être pleinement intégré par les opérateurs.

Finalement, on finit par obtenir une instruction contenant les éléments suivants :

- « Qui » : cet élément est défini dans les rôles et responsabilités, voir l'exemple dans la Figure 6 ci-dessous,
- « Quoi », « Comment » et « Pourquoi » : ces éléments forment la trame de l'extrait de l'instruction de vide de ligne présentée en Figure 7 ci-dessous. L'instruction complète de vide de ligne mettant en œuvre toutes les recommandations précédemment énoncées est accessible en Annexe 3.

Figure 6. Exemple de rôles et responsabilités dans une instruction de vide de ligne

Rôles et responsabilités : Vide de ligne de l'étiqueteuse flacon A	
Rôle	Responsabilité
Opérateur 1	Assurer la **réalisation** des étapes du vide de ligne conformément aux étapes définies dans cette instruction.
Opérateur 2	Assurer la **vérification** du vide de ligne conformément aux étapes définies dans cette instruction.

Figure 7. Exemple de trame d'instruction de vide de ligne : Quoi, Comment, Pourquoi

Partie 1 : Vide de ligne de l'étiqueteuse flacon A			
Etape	**Quoi (action à réaliser)**	**Comment (modalités de réalisation)**	**Pourquoi**
1	1. Réaliser le vide de ligne du convoyeur d'entrée des flacons (opérateur 1)	1.1. Contrôler la propreté et l'absence de flacons au niveau de : 1. **Sur le convoyeur d'entrée,** 2. **Sous le convoyeur d'entrée.** 1.2. Si ces zones ne sont pas propres, les nettoyer. 1.3. Si des éléments du lot en cours sont retrouvés, les mettre en rejet.	1.1, 1.2. et 1.3. Pour s'assurer que le convoyeur d'entrée est propre et vide de tout élément non nécessaire pour le lot suivant.

La colonne « Quoi » est générale et définit de façon macroscopique les activités à réaliser de manière chronologique : équipements/éléments à regarder durant le vide de ligne, documentation de l'activité. Toutes les zones devant être contrôlées doivent être clairement identifiées de sorte qu'il n'y ait pas de doutes et que tout le monde ait la même information. Les informations doivent être les plus exhaustives possibles. Et la dernière étape doit à chaque fois être la documentation de l'activité dans le DDL, car elle est une étape à part entière du vide de ligne et autorise la poursuite de la production.

La colonne « Comment » doit rentrer plus amplement dans le détail et décomposer l'action « Quoi » à réaliser en sous-actions. Ces sous-actions doivent faire figurer les indications nécessaires précises pour les réaliser de manière efficiente, notamment les outils à utiliser lorsque c'est applicable (exemple : lampes). Pour les sous-actions concernant des activités de contrôle, les éléments doivent être idéalement associés à des photos pour les raisons mentionnées précédemment.

La colonne « Pourquoi » permet de donner du sens aux éléments précédents.

Essayer d'appliquer toutes ces recommandations en rédigeant ces documents concoure à obtenir des instructions faciles à lire, donc à comprendre et à assimiler. C'est en cela que les instructions auront une valeur ajoutée pour le lecteur. Il peut être intéressant de questionner les utilisateurs sur la clarté et la faisabilité des instructions.

Si les instructions ne suivent pas ces recommandations, c'est-à-dire qu'elles sont complexes, sans images, avec des phrases longues par exemple, cela les rendra difficiles à lire et engendrera deux risques :

- Un risque de mauvaise compréhension,
- Un risque que l'opérateur n'assimile pas correctement toutes les informations, car la capacité cognitive liée à notre cerveau est limitée.

Dans les deux cas, le risque d'erreur sera plus élevé.

De plus, le fait que l'instruction présente des éléments redondants, des doublons, qui se répètent inutilement peut aussi concourir au même effet indésirable. Le but initial était peut-être de vouloir insister sur des éléments donnés, pour qu'ils soient bien assimilés, mais répéter de manière écrite les choses n'est pas forcément la bonne façon de faire.

L’effet obtenu est souvent contraire, les opérateurs sont noyés dans les informations, ne lisent pas tout, et ils peuvent même finir par ne pas appliquer les consignes. C’est pourquoi les recommandations ci-dessus sont importantes.

Pour finir, les instructions de vide de ligne doivent faire un lien avec une conduite à tenir en cas de découverte d'éléments étrangers au lot en cours, donc d’une défaillance de vide de ligne, afin de pouvoir traiter l'incident conformément aux instructions en vigueur.

Pour ce qui est des modalités de formation, une lecture « seule » de l’instruction peut se montrer insuffisante pour réaliser la formation théorique. C’est pourquoi la lecture peut être combinée à une session orale d’échanges entre le formateur et le(s) opérateur(s) en formation. Celle-ci peut en effet être donnée à plusieurs personnes en même temps. Le but est de pouvoir approfondir la formation, échanger et que les opérateurs puissent poser leurs questions.

Durant cette session, des supports de formation peuvent être utilisés en complément des instructions. Ces supports peuvent être des diaporamas contenant des photos ou bien des cas pratiques. Ils peuvent aussi prendre la forme de vidéos issues de situations réelle/réalistes de vide de ligne qui montrent non seulement les zones à observer, mais aussi la façon d’y accéder : où se pencher, comment positionner les outils tels qu’une lampe, etc.

Au cours de cette formation orale, au contraire des instructions, le formateur peut répéter les informations importantes pour qu’elles soient correctement et durablement assimilées.

A la suite de cette formation intervient la formation pratique.

b. Formation pratique

Pendant cette phase, l’opérateur en formation est sur le terrain. Cette formation est généralement individuelle, avec un formateur.

Le formateur peut montrer les étapes du vide de ligne sur les différentes zones de la ligne de conditionnement en prenant l’instruction en tant que support. En complément, l’opérateur peut ensuite suivre et observer des personnes déjà formées lorsqu’elles réalisent un vide de ligne.

Pour finir, l'opérateur peut réaliser un ou plusieurs vide(s) de ligne, en autonomie, sous la supervision de son formateur pour s'entrainer et se familiariser avec les tâches.

Cette stratégie de formation en deux ou trois étapes est très intéressante car elle permet l'apprentissage par deux canaux possibles : l'apprentissage par l'observation et l'apprentissage par l'action. Et bien qu'il existe une croyance largement répandue dans la communauté scientifique selon laquelle « apprendre en faisant » est plus avantageux par rapport à « apprendre en observant », de nombreuses expériences vont dans le sens qu'il n'existe en fait pas de réel avantage à « apprendre en faisant » par rapport à « apprendre en observant » (12). Cette stratégie de formation, citée ci-dessus, en faisant intervenir les deux canaux différents, utilise donc les deux processus de mémorisation, d'intégration des données et permet donc de tout mettre en œuvre pour augmenter la capacité de mémorisation des informations.

Durant ce vide de ligne, le formateur suit et observe l'opérateur en formation et vérifie si celui-ci réalise les étapes et applique les consignes requises dans l'instruction. Cette formation peut intervenir sur une ligne de conditionnement à l'arrêt, dans ce cas il n'y a pas besoin de tracer ce vide de ligne. Cependant, si cette formation se déroule à la fin d'un lot de conditionnement, cette activité fait partie d'un lot, et doit être documentée dans le DDL. Comme seules les personnes formées sont autorisées à documenter ces activités, c'est donc le formateur qui doit refaire l'activité et s'engager pour sa réalisation et non pas la personne en formation.

Une place importante de cette formation pratique est le feedback du formateur à l'opérateur. Le formateur, en tant qu'observateur, doit faire un retour, un debriefing sur la performance de l'opérateur et ce quel qu'il soit :

- Feedback positif : l'activité a été correctement réalisée, il faut le souligner afin de valoriser l'opérateur et ainsi renforcer sa volonté à réaliser correctement les tâches,
- Feedback nuancé : il y a des choses correctes et il y a des choses à améliorer,
- Feedback négatif : l'activité n'a pas été correctement réalisée. Il faut en comprendre les raisons et trouver des moyens de corriger cela ensemble.

Dans cette formation, tout retour doit rester constructif. Il faut reconnaitre les éléments qui ont fonctionné, et aussi ceux qu'il faut améliorer dans le futur. Si le vide de ligne n'est pas bien réalisé par l'opérateur selon le formateur, il pourra demander à renouveler la formation jusqu'au moment où l'opérateur sera capable d'effectuer la tâche de manière correcte.

c. Evaluation

Ces premiers éléments n'étaient que la première partie de la formation au vide de ligne. La troisième et dernière partie de la formation est l'évaluation.

Cette étape est obligatoire pour conclure, finaliser une formation. Cette évaluation est là pour apporter les preuves factuelles que l'opérateur a bien compris, acquis et intégré les connaissances et les comportements lui permettant de réaliser correctement et de manière autonome un vide de ligne.

La performance de l'opérateur peut être évaluée sur deux critères :

- Connaissances suffisantes de l'instruction et de l'activité de vide de ligne : l'opérateur a compris et intégré les éléments de l'instruction. Cette évaluation est notamment possible grâce à un questionnaire à choix multiples (QCM),
- Réalisation d'un vide de ligne de manière satisfaisante : l'opérateur réalise correctement toutes les étapes de l'instruction en réalisant un vide de ligne en mode réel incluant la documentation du DDL. Cette étape peut être complétée par des questions standards.

Si ces précédents critères définis sont remplis, l'objectif de la formation est atteint : l'opérateur est déclaré comme habilité, qualifié à réaliser un vide de ligne.

Malgré la formation, des défaillances restent possibles avec toutes les conséquences fâcheuses que l'on peut imaginer.

3. Défaillances, risques de contamination croisée et conséquences

Selon les cas, les contaminations croisées issues des défaillances de vide de ligne peuvent engendrer des risques divers et plus ou moins graves pour le patient.

Tout d'abord, il est possible que cette contamination croisée se révèle sans conséquences majeures pour la santé du patient. Effectivement, c'est le cas si les spécialités impliquées dans le mélange sont semblables, que c'est la même molécule, le même dosage et qu'elles sont seulement différenciables par un numéro de lot et une date de péremption potentiellement différentes. Dans ce cas, le patient aura le traitement attendu.

Il y aura tout de même deux problèmes qui se posent. Premièrement, il y a une possibilité que la date de péremption de la spécialité soit inférieure à celle attendue, ce qui génèrera un risque potentiel en cas d'utilisation après la date de péremption : diminution de l'effet pharmacologique ou augmentation des effets indésirables ou toxiques.

Le second problème qui se posera sera « seulement » un problème de traçabilité. Ce qui représente tout de même un écart aux BPF et un risque. En effet, l'unité de chaque lot produit, censée être garantie par le vide de ligne permet de garantir la correcte délimitation d'un problème qualité sur chaque lot. En perdant le contrôle de la traçabilité, il y a une possibilité de ne pas délimiter correctement un incident qualité et donc finalement un risque encouru par le patient. Donc il y a toujours un risque à ne pas maitriser son système.

A côté de cela, une contamination croisée peut avoir des conséquences plus marquées et elles sont variées. Les BPF soulignent qu'une contamination croisée peut avoir une importance majeure si elle concerne des médicaments injectables ou des médicaments administrés pendant une longue période (BPF ; Chapitre 5 : point 5.18) (10).

Néanmoins la contamination de tout produit médicamenteux engendre un risque. Effectivement, à partir du moment où les produits mélangés sont différents, contiennent des substances actives différentes, ont des modes d'actions différents : il y a des risques pour la santé publique, qui seront détaillés plus bas, et c'est pour cela que le vide de ligne est et demeure critique.

Les contaminations croisées traduisent donc une défaillance de vide de ligne qui nécessite d'être enregistrée comme une déviation, documentée, et investiguée afin d'évaluer l'impact de cet évènement et de déterminer ses causes.

Ces contaminations peuvent être découvertes à deux moments différents, à savoir :

- *En amont de la mise sur le marché du lot :* l'incident est découvert à temps, le produit est encore sous le contrôle du fabricant, il n'y aura pas de risque avéré pour la santé du patient,
- *Après la mise sur le marché du lot impacté :* le produit est entré dans le circuit de distribution (grossistes-répartiteurs). Il a ensuite pu atteindre les pharmacies d'officine, établissements de santé, voire même les patients. Et si la contamination croisée arrive jusqu'au patient, il y a un risque potentiel pour la santé publique.

Le moment de la découverte va conditionner l'impact de ces contaminations.

3.1. Contamination croisée découverte en amont de la mise sur le marché

La découverte de contaminations croisées ou potentielles contaminations croisées peut avoir lieu au sein même de l'industrie pharmaceutique. Elles peuvent être mises en évidence au moment d'un vide de ligne, où un opérateur découvre un élément n'appartenant pas au lot qui vient de se dérouler. Ainsi, dans un premier temps, il pourra documenter que le vide de ligne n'était pas conforme et signaler l'incident conformément à ce qui est requis dans les instructions applicables, à un service support ou bien à l'AQ.

Aussi la découverte d'une contamination croisée peut avoir lieu lors d'un contrôle en cours de production (In Process Control (IPC)), ou bien lors d'un contrôle hors production (Out Process Control (OPC)). Un opérateur qui examine un médicament peut découvrir qu'un des éléments ne correspond pas à l'attendu pour le lot en cours. Sur la ligne de conditionnement, des systèmes de contrôle automatiques peuvent aussi être une barrière et rejeter certains éléments ne correspondant pas à ce qui est attendu par l'équipement pour le lot en cours. Dans ce cas, les éléments sont éjectés dans un bac de rejet puis détectés par un membre de la production, qui le signale à son équipe support. L'incident peut aussi être identifié par l'AQ au cours d'une revue d'un dossier de lot ou d'une présence terrain.

Quel que soit le mode de découverte, il convient de stopper la production dès la détection de l'incident, d'enregistrer celui-ci comme une déviation (écart : déviation par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi (définition des BPF (10)). Aussi il faut relever le plus d'informations sur l'incident tels que :

- Qui a découvert l'élément et quand,
- Où : lieu de découverte de l'élément avec photo si possible,
- Comment : circonstances de découverte.

L'élément est ensuite retiré de la ligne de conditionnement et gardé en lieu sûr pour servir durant l'investigation. Il faut aussi entreprendre des actions immédiates de remise en conformité afin de pouvoir repartir en production.

Par la suite, il faut documenter la déviation en elle-même, délimiter l'incident, évaluer l'impact sur le ou les lot(s) précédemment conditionnés si applicable. Et afin de pouvoir traiter le problème en profondeur, il faut mener une investigation dans le but de déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées. Ces actions mobilisent des ressources. Il est dans certains cas nécessaire de faire des tris, voire un reconditionnement, ce qui engendre des dépenses importantes pour l'industrie en termes de temps et d'argent.

Ainsi, dans tous ces cas, le système qualité de l'industrie aura correctement fonctionné. Il aura permis d'arrêter et détecter l'incident alors que le médicament est encore sous le contrôle de l'entreprise. Ces cas restent majoritaires.

3.2. Contamination croisée découverte après la mise sur le marché

Dans de plus rares cas, les contaminations croisées peuvent être découvertes une fois le lot concerné libéré et hors du contrôle de l'industrie pharmaceutique fabricant. Dans ces cas précis, le système qualité de l'industrie a failli.

L'incident, quel qu'il soit, peut être détecté par différentes personnes intervenant dans la chaine du médicament :

- Un salarié du grossiste-répartiteur lors du stockage des médicaments dans les magasins,
- Un pharmacien ou un préparateur en pharmacie en officine ou en Pharmacie à Usage Intérieur (PIU) au moment de la délivrance du médicament,
- Le patient lui-même avant l'administration du médicament,
- L'ANSM lors d'analyses réalisées dans le cadre de la surveillance du marché, ou lors de la déclaration de cas de pharmacovigilance, etc.,
- L'industriel fabricant lors de remontées de cas de pharmacovigilance, ou lors d'autres incidents.

En France, si c'est le patient lui-même qui découvre un élément inattendu, il le signalera tout d'abord à son médecin ou pharmacien qui se chargera ensuite de signaler l'évènement indésirable à l'ANSM.

Pour tous, le signalement se fera par le biais du système de signalement de « défauts qualité » : via un formulaire dédié accessible sur le site de l'ANSM ou via le portail *Signalement des évènements sanitaires indésirables* mis à disposition par le Ministère des Solidarités et de la Santé. Ensuite, les signalements seront traités par le pôle Défauts Qualité et Ruptures de Stock (DQRS) de la Direction de la Surveillance de l'ANSM.

Selon l'ANSM, un défaut qualité est une non-conformité aux spécifications décrites dans le dossier d'AMM ou une déviation aux BPF qui remet en cause la qualité d'un médicament (13).

Une fois le signalement effectué, l'ANSM va rassembler toutes les informations en sa possession et entamer des démarches auprès du fabricant. L'information du signalement d'un potentiel défaut qualité est transmise à l'industrie fabricant qui doit avoir un système et des procédures adaptées en place pour enregistrer, évaluer, investiguer et examiner les réclamations concernant un médicament supposé défectueux (BPF : Partie I, Chapitre 8) (10). L'industrie fabricant a la responsabilité d'investiguer sur la présumée défaillance, afin d'en chercher la cause, de trouver si son système qualité a failli, etc.

Suite à cette investigation, des inspecteurs de l'ANSM peuvent se rendre sur le site de fabrication en question afin de participer aux investigations techniques et d'en savoir plus sur l'incident.

Cette visite peut avoir deux issues différentes. Premièrement, elle peut avoir une issue positive. En effet, si les membres de l'autorité estiment que les éléments d'investigation apportés par le Pharmacien Responsable sont cohérents et suffisants et que celui-ci a mis en place des actions robustes et satisfaisantes pour empêcher la défaillance de se reproduire, ils peuvent décider de maintenir l'autorisation d'ouverture de l'établissement. Au contraire, l'issue peut être inverse. Si les membres de l'autorité estiment qu'ils n'ont pas reçu du Pharmacien Responsable les éléments suffisants prouvant qu'il maitrise correctement son activité, ses processus, et qu'ils estiment que tout ou partie des activités concernées est effectuée dans des conditions présentant un risque avéré pour la santé humaine : ils peuvent prendre la décision de suspendre l'autorisation de fabrication de l'industrie jusqu'à ce que celle-ci apporte la preuve d'une maîtrise de la qualité, de son activité de fabrication et mette en place des mesures suffisamment robustes pour faire disparaitre le risque, et ce dans la limite de six mois. C'est une sanction de police sanitaire qui peut être assortie d'une sanction financière. Si à l'issue de la durée de suspension mentionnée, le Pharmacien Responsable n'a pas pris les mesures propres à faire disparaître le risque, l'agence peut, après une nouvelle inspection, prononcer une nouvelle suspension dans les mêmes conditions (CSP : Article L5312-1-1) (1).

Cette mesure de police sanitaire peut être assortie de sanctions pénales pour le Pharmacien Responsable dans les cas les plus sérieux. Selon les circonstances, le Pharmacien Responsable peut aussi passible de sanctions ordinales (disciplinaires) (14) (CSP : Article L4234-6) (1).

Si l'on se recentre sur l'investigation réalisée par le fabricant, et que celle-ci confirme que l'incident est issu d'une contamination croisée et constitue un défaut qualité avéré qui présente un risque pour la santé du patient : le rôle de l'ANSM est d'évaluer le risque encouru pour la santé publique et la nécessité de mettre en place une action rapide sur le marché, comme un arrêt de distribution ou éventuellement un rappel de lot (13).

Pour envisager un arrêt de distribution ou un rappel de lot, le défaut qualité doit être susceptible d'avoir des conséquences pour la santé ou la sécurité des patients (13) :

- Effets secondaires ou indésirables pour le patient,
- Toxicité éventuelle,
- Remise en cause de l'efficacité du traitement,
- Erreur d'administration,
- Difficulté ou impossibilité d'utilisation,
- Identification ou traçabilité du produit.

La décision de rappel de lot est publiée sur le site Internet de l'ANSM et accessible au public. Une procédure sera mise en place pour contacter les hospitaliers et/ou les grossistes/officines et un numéro d'alerte sera attribué par le pôle DQRS qui devra être repris sur les bordereaux d'envoi de l'alerte (13).

Selon les cas, d'autres mesures de réduction des risques liés aux défauts qualité peuvent être envisagées :

- Restriction de la distribution d'un lot,
- Diffusion d'avertissements auprès des professionnels de santé (médecins, pharmaciens) liés à l'utilisation d'un lot potentiellement défectueux (BPF : Partie I, Chapitre 8, point 8.31) (10),
- Lancement d'un plan de communication ou d'information aux professionnels de santé et aux usagers par le biais des pharmacies.

Ces situations doivent être considérées au cas par cas et discutées avec l'ANSM.

Dans tous les cas de défauts qualité, même les moins graves pour le patient, il pourra s'en suivre des inspections ciblées sur les points découverts comme défaillants, ou bien un suivi approfondi sur le point en question lors des inspections BPF de routine (13).

Heureusement, les cas de rappels de lots sont rares. D'après les données observées sur le site de l'ANSM en 2019, sur les 5 rappels de lot pouvant être dus à une contamination croisée liée au conditionnement, seul un des 5 rappels a généré un cas de pharmacovigilance en lien avec le défaut qualité au moment du lancement du rappel (voir Annexe 2).

Pour le médicament en question, le valproate de sodium (médicament antiépileptique), la présence d'un dispositif d'administration différent de celui attendu et son utilisation par un patient a provoqué un sous-dosage : donc une baisse de l'efficacité de son traitement antiépileptique.

Pour les données FDA, sur les 4 rappels de lot lancés, aucun ne fait mention de la génération d'un cas de pharmacovigilance en lien avec le défaut qualité au moment du lancement du rappel (voir Annexe 1).

Ces données sont rassurantes. En effet, pour l'année 2019, les données accessibles montrent que les rappels de ces deux agences ont été effectués à temps et ont permis d'éviter les potentiels risques encourus par les patients.

D'une manière générale, voyons à présent les effets que peuvent avoir les évènements de type contaminations croisées sur la santé publique ou bien l'industrie pharmaceutique impactée.

a. Risques sur la santé publique

Si le médicament issu de la contamination croisée arrive chez un patient, il peut avoir différents impacts directs sur sa santé et sa sécurité :

- Absence de l'effet pharmacologique attendu : remise en cause de l'efficacité du traitement souhaité,
- Erreur d'administration : apparition d'un effet pharmacologique inattendu et donc indésirable pouvant devenir toxique,
- Interaction médicamenteuse due à l'administration d'un médicament inattendu : conséquence, potentialisation ou inhibition d'un effet pharmacologique provoquant un effet indésirable,
- Surdosage (risque d'effet indésirable) ou sous-dosage (risque d'inefficacité),
- Réaction allergique : principe actif ou excipient.

Prenons par exemple le cas d'un médicament injectable pour lequel les effets d'une contamination croisée peuvent être dramatiques. La raison à cela est le fait que la voie d'administration, injectable, présentant beaucoup d'avantages en conditions normales, devient très dangereuse en cas de contamination croisée.

En effet, le médicament, s'il est attendu, est disponible très rapidement dans le système sanguin et donc actif rapidement sur ses cibles attendues. Mais si la molécule qui atteint le réservoir sanguin n'est pas celle attendue, elle peut avoir des effets dévastateurs tout aussi rapides.

Prenons l'insuline, hormone administrée dans le traitement du diabète de type 1 et dans certaines circonstances du diabète de type 2. Il existe plusieurs types d'insulines pour les différents besoins requis : insulines rapides, analogues lents, insulines retard, mélanges d'insulines (15). En cas de « mix-up » d'étiquetage, si une insuline à action rapide a été étiquetée comme une insuline lente et que le patient s'injecte celle-ci, les conséquences peuvent être dramatiques pour le patient. L'insuline rapide va exercer son effet et faire diminuer la glycémie de manière de manière inattendue et non souhaitée. Le patient risque alors de faire une hypoglycémie non contrôlée pouvant mener à une perte de conscience s'il ne réagit pas assez rapidement. Ce scénario est un exemple des plus extrêmes. Dans ce scénario, les différents effets peuvent mener à la mort du patient s'ils ne sont pas pris en charge médicalement de manière adéquate.

Ce scénario hypothétique, parmi les plus graves, n'est qu'un exemple parmi de nombreuses possibilités. Il reflète parfaitement qu'une contamination croisée peut avoir des conséquences désastreuses et se révéler très dangereuse.

Pour garantir au mieux la sécurité du patient, il convient toujours de se placer dans le pire scénario ou *« worst-case scenario »* en anglais. Il consiste à se placer dans le cas de l'effet le plus grave envisageable sur la santé du patient pour une contamination croisée donnée. Cette approche a pour objectif de se préparer, prendre les actions adaptées afin d'englober toutes les conséquences potentielles qui pourraient survenir et d'ainsi toutes les sécuriser.

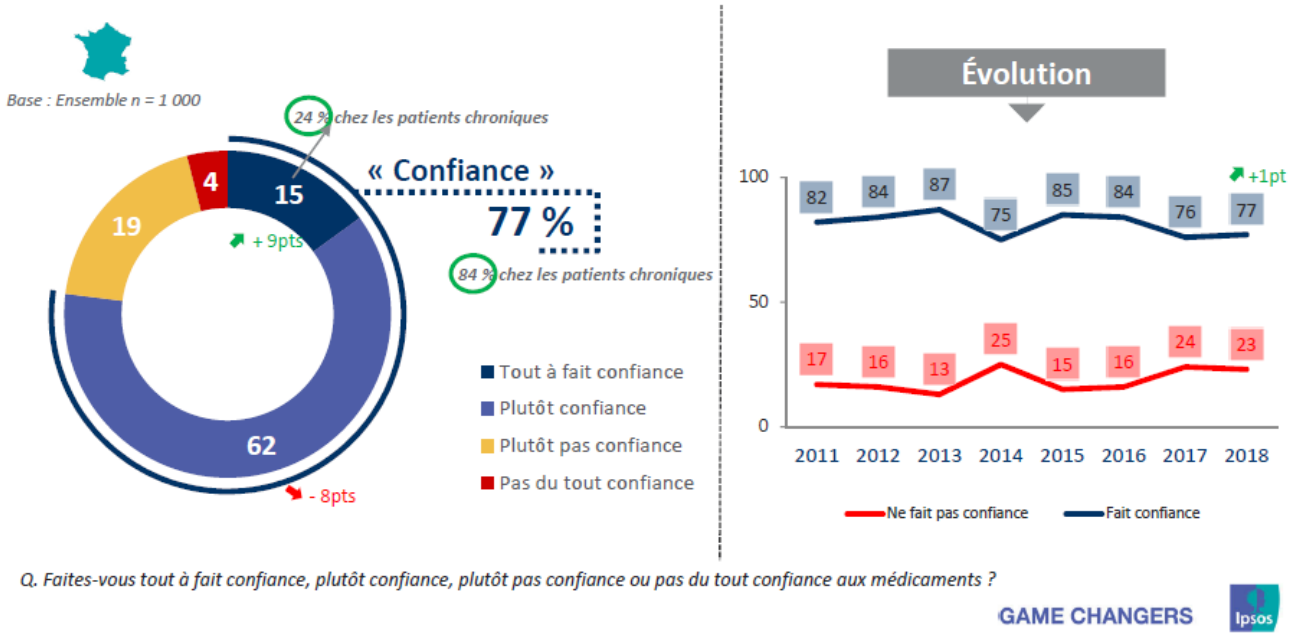
Face à ces problèmes, ces incidents au-delà de toucher des personnes en tant qu'individus, peuvent aussi avoir des effets plus globaux sur l'entité « société » en elle-même. De tels évènements peuvent amoindrir la confiance de la société en l'industrie fabricant le médicament impacté, mais aussi en l'industrie pharmaceutique en général.

Le risque est de toucher la confiance des patients en l'industrie pharmaceutique et en les médicaments. Cette confiance des Français a été mise à rude épreuve dans les années 2000. Durant cette décennie, un scandale majeur a eu lieu : l'affaire du Mediator®.

Cette affaire a engendré une véritable crise et provoqué un remaniement complet au niveau de l'agence de santé française, AFSSAPS, qui a disparu au profit de l'ANSM. Cette nouvelle agence aux pouvoirs élargis a permis de tourner la page sur cette crise et de commencer une nouvelle ère.

Aujourd'hui, la confiance des Français en l'industrie pharmaceutique est même assez élevée. En 2018, l'Observatoire sociétal du Médicament avec leur baromètre Ipsos/LEEM publiait que le niveau de confiance des Français restait élevé dans les médicaments : 77 %. Il se stabilisait pour la première fois depuis 2015 (baisse de 8 points sur cette période) (16). Il était même à noter une augmentation significative de l'intensité du niveau de confiance (+ 9 points) à 15 % des Français qui ont « tout à fait » confiance dans les médicaments, ce qui est vraiment très positif.

Figure 8. Niveau de confiance des Français dans les médicaments, 2018 (16)



Le risque majeur des incidents qualité qui entraineraient un rappel de lot, ou un signalement serait donc d'impacter cette confiance actuelle des Français en l'industrie du médicament et de la faire diminuer.

b. Impacts pour l'industrie pharmaceutique

Une contamination croisée avérée nécessitant une investigation chez l'industriel fabricant peut aussi avoir des impacts sur l'industrie elle-même. Ils peuvent être de trois ordres :

- Pertes de temps,
- Pertes financières,
- Impact sur la réputation de l'entreprise.

Tout d'abord, ce type d'incident peut générer une perte de temps pour l'entreprise. En effet, des salariés sont mobilisés pour réaliser l'investigation sur le terrain, et participer aux échanges avec les autorités de santé. Ce temps qui est passé à faire ces tâches n'est pas utilisé pour produire des médicaments. Cette perte de temps est donc indirectement reliée à une perte financière.

Cependant, les pertes financières majeures peuvent être dues à d'autres éléments. Comme mentionné plus haut, un des risques encourus est la suspension temporaire de l'autorisation de fabrication de l'établissement pharmaceutique industriel impacté assortie ou non de sanctions financières.

Dans ce cas précis, l'industrie doit mettre à l'arrêt tout ou partie son site de fabrication. Plus aucun médicament n'est produit et conditionné. Les matières premières à durée de péremption courtes risquent de devoir être rejetées si l'activité ne reprend pas suffisamment rapidement. Les salariés n'ont plus de travail et sont au chômage. Les commandes ne peuvent plus être honorées et le planning de production prend un retard qui augmente jour après jour. Ce retard de production peut impacter la distribution des médicaments auprès des patients et engendrer des risques de ruptures de stocks. Tout cela met donc en danger la viabilité de l'industrie en tant qu'entreprise, mais aussi potentiellement la santé publique.

De plus, pour les cas où des rappels de lots ont été engagés, il y a ici encore un impact financier important. Il y a deux possibilités selon le sort du lot qui sera décidé, justifié et clairement documenté par l'entreprise :

1. La décision est le rejet du lot : c'est une perte sèche pour l'entreprise. Le prix du lot peut se chiffrer en milliers d'euros auxquels se rajoutent les coûts de la communication et de toute la logistique mise en œuvre pour permettre le rapatriement du lot. Et en plus de cela, il y a le coût du rejet et de la destruction du lot qui ne sont pas négligeables.
2. La décision est le retraitement du lot : avec l'accord de l'ANSM, il est possible que le fabriquant puisse retraiter le lot impacté. Et dans cette situation, il y a aura aussi des coûts supplémentaires à débloquer, liés notamment au déconditionnement (opération manuelle, donc main d'œuvre à former). Il y aura aussi des coûts liés au retraitement/reconditionnement du lot c'est-à-dire, repassage du SF par l'étape de conditionnement. De plus, si ce choix est fait par l'industrie, il faut prendre en compte que certains pays et autorités n'acceptent pas les médicaments qui ont été reconditionnés.

En plus d'être coûteux financièrement, les rappels de lot le sont aussi en coût d'image publique. Effectivement, l'impact le plus insidieux est vis-à-vis de la réputation de l'entreprise. Les cas de retraits de lots attirent les différents médias (presse papier, journaux télévisés, internet et réseaux sociaux) qui diffusent à profusion ce type d'information. Cette communication est justifiée car il est question de la santé publique. Cependant, les retombées médiatiques peuvent être catastrophiques et aboutir à une perte significative de la confiance des usagers envers l'industrie pharmaceutique touchée.

Après un incident de contamination croisée, l'industrie va mettre en place des actions correctives. Elle va regagner la confiance de l'ANSM, en démontrant, année après année, inspection après inspection, qu'elle maitrise ces process et les points auparavant défaillants. Ces inspections réussies seront la preuve que l'industrie a laissée derrière elle l'incident. Malgré cela, il y aura des chances que le grand public n'oublie pas et garde toujours en mémoire cet incident et soit réticent à l'utilisation de médicaments produits par cette industrie. Ainsi, cette perte de confiance pourra résulter en la perte de parts de marchés et d'activités.

Après avoir parlé des effets que peuvent avoir ces contaminations croisées issues de défaillances de vide de ligne. Intéressons-nous maintenant à la cause ou plutôt aux causes des défaillances de vides de ligne.

PARTIE 3 : Maîtrise du risque de défaillances de vide de ligne

Afin de maitriser le process de vide de ligne, il convient d'évaluer les risques qui lui sont liés. Cette évaluation peut se faire grâce aux outils développés dans l'ICH Q9 : Gestion du risque Qualité o*u Quality Risk Management* accessibles en Partie III des BPF.

Pour évaluer les risques qu'un processus présente à sa conception, l'industrie doit réaliser des analyses de risque qui ont pour but d'anticiper et de maitriser les risques potentiels avant leur survenue. Différents outils peuvent être utilisés dont voici deux principaux exemples :

- *Analyse des modes de défaillance et de leurs effets (AMDE) :* cette méthode consiste à décomposer un processus complexe en éléments maitrisables afin d'évaluer les modes de défaillances potentielles de chaque élément, la ou les cause(s) possible(s), et leur effet probable sur les résultats et/ou la performance. Une fois ces éléments établis, des actions peuvent être mises en place pour éliminer, contenir ou réduire le risque de chaque défaillance possible.

- *Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité (AMDEC) :* cette méthode d'analyse de risque est l'extension de l'AMDE à laquelle on intègre une enquête sur le degré de gravité des conséquences, leurs probabilités respectives de survenue et leur détectabilité.

Ces précédents outils sont privilégiés pour anticiper la survenue d'incidents. Mais il existe aussi des outils pour corriger des problèmes qualité avérés qui surviennent pendant la vie du processus et les prévenir. Nous allons nous intéresser à ceux-ci et les utiliser pour mettre en lumière les causes possibles de défaillances de vide de ligne.

1. Prérequis pour une investigation réussie

Pour pouvoir résoudre tout problème qui survient au sein d'une industrie pharmaceutique, l'élément premier sur lequel reposera une partie de la réussite de l'investigation n'appartient pas uniquement au système qualité de l'entreprise. C'est une valeur, une culture, une philosophie à mettre en œuvre.

Cela consiste à mettre en place, constituer, créer une culture de transparence et de confiance dans les relations entre tous les employés quel que soit leur niveau hiérarchique.

L'atteinte de cette culture passe par réussir à supprimer le sentiment de « peur » qui peut exister au travail. Dans le contexte professionnel, la peur peut revêtir différentes facettes :

- Avoir peur de son supérieur hiérarchique,
- Avoir peur d'être sanctionné,
- Avoir peur de perdre son travail, ou autre.

Par exemple, dans le contexte de l'investigation d'un incident donné, ce sentiment de peur peut pousser un individu à ne pas rapporter tous les éléments dont il a connaissances, sans pour autant avoir une mauvaise intention. Néanmoins, cela peut engendrer des résultats préjudiciables, très néfastes, voire graves en termes de santé publique. En effet, si dans de nombreuses déviations, tous les éléments nécessaires ne sont pas identifiés, il n'est pas possible de trouver la bonne cause, de mettre en place les bonnes actions. Donc la conséquence est que les problèmes ne sont jamais résolus correctement et reviennent avec le temps. C'est un cercle sans fin qui engendre une perte de temps et d'énergie considérable sans oublier le risque sous-jacent permanent.

La mise en place d'une culture juste, basée sur la transparence et la confiance permet au personnel de se sentir en sécurité et donc mieux au travail, ce qui sera profitable pour tout le monde, car au-delà d'avoir un effet sur le bien être des personnes au travail, cela encouragera une communication directe honnête, sans éléments cachés. Dans ces conditions, lors des investigations d'incidents, les individus sur le terrain seront plus prompts à remonter toutes les informations pertinentes, vraies, utiles et fiables de manière plus exhaustive. Ainsi, cela permettra de trouver les bonnes causes, donc les bonnes actions. Ce qui n'amènera que du positif à savoir, sécuriser et stabiliser le process de production, éviter le rejet des lots, anticiper les erreurs futures, et améliorer les performances de l'industrie. Et là, on entre dans un cercle vertueux, où l'on résout de manière pérenne les problèmes.

Mis à part cette culture, il faut toujours garder en tête qu'un incident, une fois qu'il est survenu, doit être vu comme une opportunité pour améliorer les processus d'une entreprise : les pratiques existantes, les instructions opérationnelles. Un incident ne doit pas être assorti de valeurs de jugement ou de considérations négatives contreproductives. Il ne doit surtout pas représenter une entité gênante dont il faut rapidement se débarrasser. Ce ne sont que des substrats, opportunités cachées qui alimentent l'amélioration continue.

Pour cela, il faut trouver un équilibre entre deux éléments : prendre le temps nécessaire pour investiguer et prendre en considération les contraintes relatives à la production, notamment la libération des lots si celle-ci est impactée. Il faut rester serein face aux problèmes, car ils font progresser et tout progrès demande du temps.

En résumé, voici donc les éléments fondamentaux qui concourent à résoudre de manière efficace un problème :

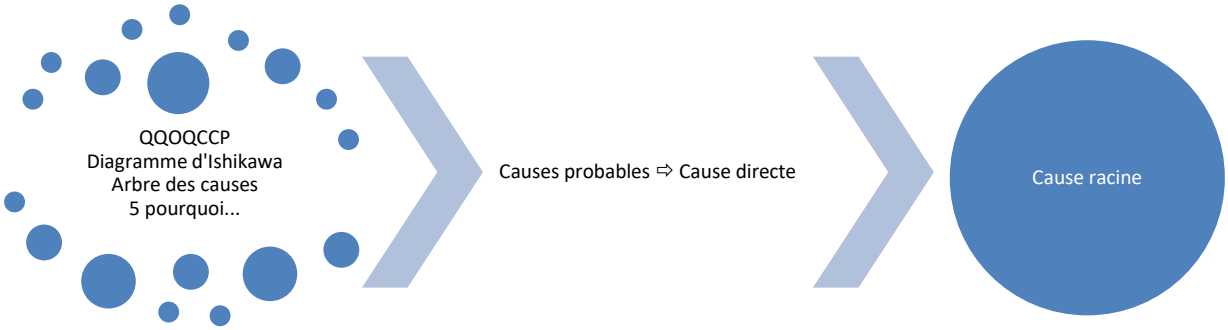
1. Une **communication transparente**, comme évoquée plus haut : une résolution de problèmes requiert une communication transparente où tous les avis, points de vue doivent être librement exprimés. C'est une nécessité. Pour obtenir cela, il faut réussir à instaurer un climat sécuritaire fondée sur un dialogue ouvert afin que les personnes n'aient pas peur de parler par crainte de perdre leur travail, ou bien d'exposer leur propre implication/erreur ou celle d'un collègue (17) .
2. Briser les **barrières, cloisonnements :** un mot, la collaboration. On peut résoudre un problème seulement avec une équipe rassemblée dans un but commun, et non avec des individualités. Le but commun doit surpasser le but individuel. Il faut créer une entité, un tout.
3. Faire preuve **d'ouverture d'esprit** : il faut s'efforcer de voir au-delà des détails évidents, et de prendre du recul sur les choses. Pour faciliter cette ouverture d'esprit, un moyen peut être de faire intervenir des individus de différents horizons pour multiplier les points de vue, regards sur un problème donné, et donc multiplier les chances de trouver des solutions. Parmi les personnes qui doivent à tout prix intervenir dans l'investigation, il y a les individus qui sont sur le terrain, au cœur de l'action car ce sont ces personnes qui détiennent le vrai savoir du process.
4. Une **stratégie fondamentale solide :** il faut avoir une stratégie claire et systématique pour investiguer. Cela passe par l'utilisation des bons outils, de manière standardisée mais aussi par le fait de rassembler les bonnes personnes, les bonnes ressources et le savoir issu des expériences passées.

A travers cette thèse, n'étant pas dans le cadre d'une investigation sur un incident donné dans une industrie, mais plutôt dans le cadre de la recherche d'une solution à un problème de récurrence global, ces différents points ne seront pas déclinés sur un cas concret. L'analyse sera donc réalisée à partir de nombreuses données issues du terrain provenant soit de publications ou d'articles, soit de mon expérience personnelle.

2. Mise en œuvre d'outils qualité

Il existe de nombreux outils de résolution des problèmes (Figure 9).

Figure 9. Schématisation de la recherche d'une cause à un problème



Dans cette thèse, le but est de résoudre le problème de récurrence de défaillances de vide de ligne au sein du secteur de conditionnement des industries pharmaceutiques. Pour essayer d'en atteindre la cause racine, nous avons choisi de dérouler la recherche en utilisant successivement trois outils différents :

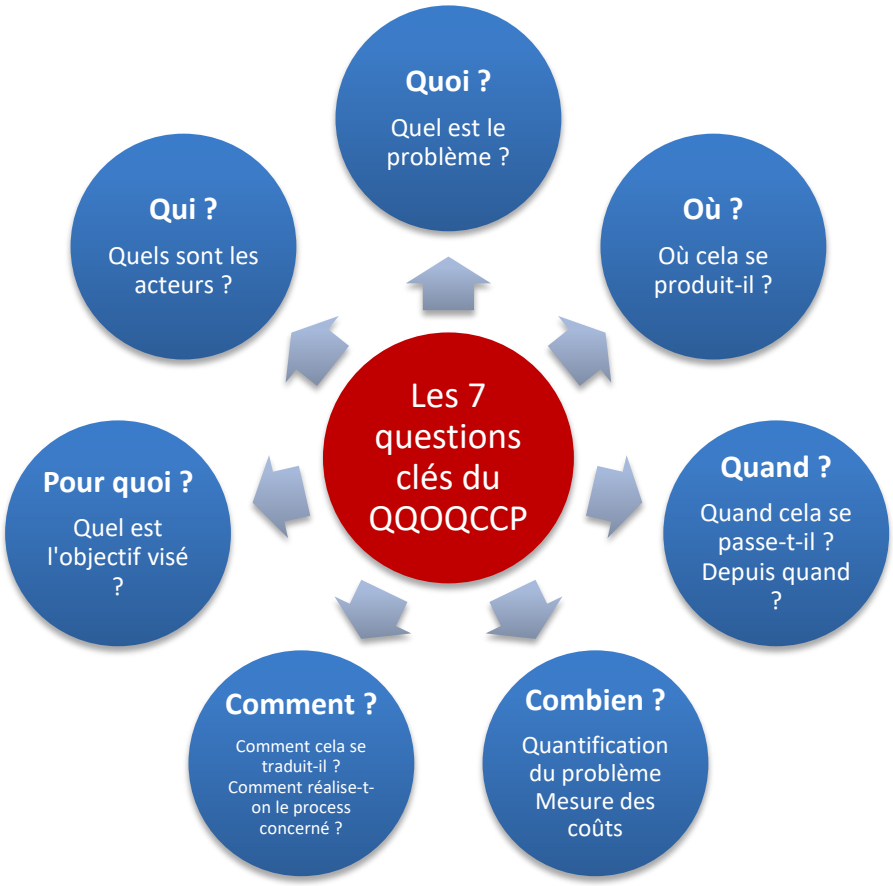
- QQOQCCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi ?
- Diagramme d'Ishikawa : 5M ou diagramme cause-effets,
- Les 5 pourquoi : *« 5 why ».*

2.1. QQOQCCP

Tout d'abord, pour résoudre un problème, il faut s'attarder à le définir correctement. Cette étape appelée clarification du problème, peut passer par l'utilisation de l'outil QQOQCCP. Ce sigle résume une démarche méthodique de questionnement passant par sept questions clés à se poser sur un problème donné (Figure 10) :

- Qui ?
- Quoi ?
- Où ?
- Quand ?
- Comment ?
- Combien ?
- Pour quoi ?

Figure 10. Les 7 questions du QQOQCCP (18)

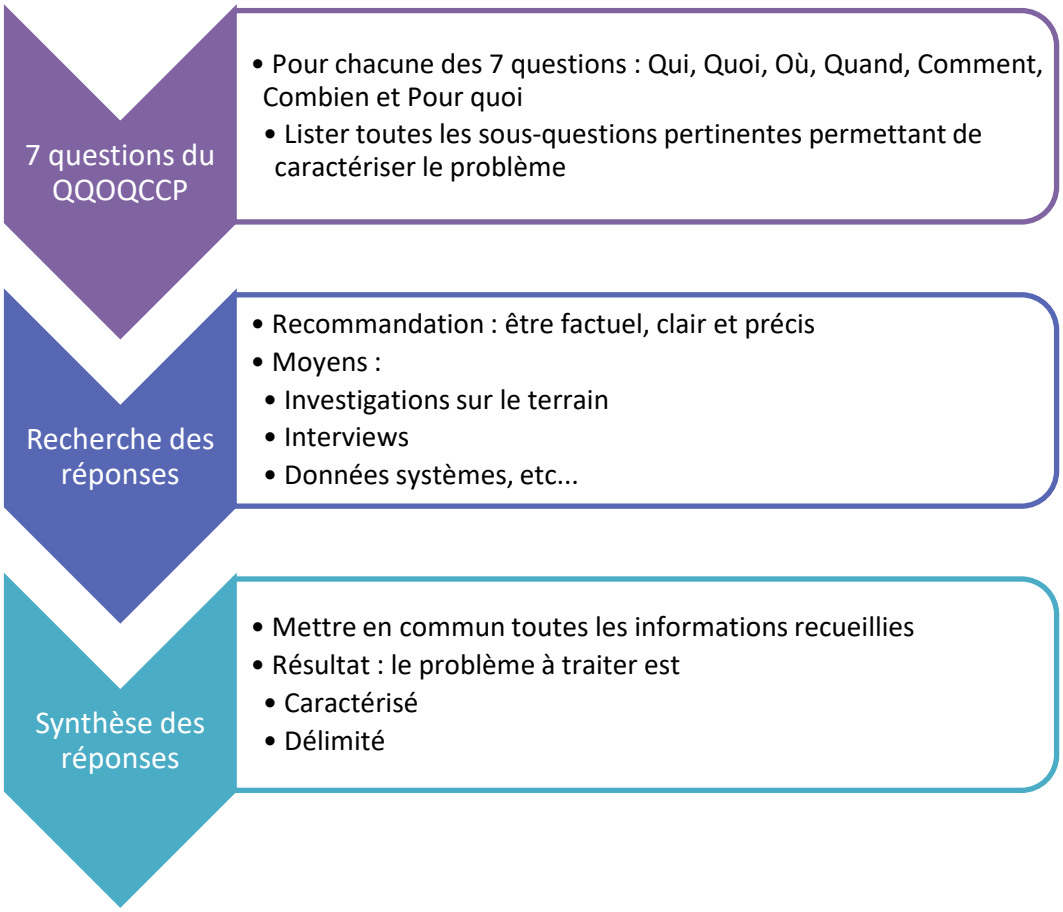


Cette méthode simple, logique permet d'ordonner et de structurer le questionnement afin d'obtenir toutes les informations nécessaires pour caractériser un problème et donc aider à le résoudre.

La clé de la réussite de cette méthode est de prendre le temps de la dérouler scrupuleusement (voir Figure 11). La première étape consiste, pour chacune des 7 questions, à lister toutes les sous-questions pertinentes qui permettront, avec leurs réponses, caractériser de manière complète le problème. Il faut ensuite rechercher les réponses, les informations et recenser toutes les données. L'étape finale consiste à rassembler toutes les informations recueillies et à en faire une synthèse. Tout au long de cette méthode, il faut s'attacher à rester factuel, clair et précis.

Les réponses obtenues permettent de dépeindre très précisément le problème et de prendre en compte toutes ses caractéristiques afin de trouver les causes adaptées pour le résoudre dans son entièreté. Cet outil permet de borner le problème à traiter et de s'orienter vers une recherche de causes sans risque d'interprétation (18).

Figure 11. Etapes de la méthode QQOQCCP



Dans notre cas, le problème à traiter initialement perçu est : la récurrence des défaillances de vide de ligne au sein du secteur de conditionnement des industries pharmaceutiques. Nous ne ferons ici pas de distinction quant au risque généré par ces déviations : nous prendrons en compte toutes les défaillances qu'elles soient à risque mineur/faible ou bien à risque majeur/élevé pour la qualité et la sécurité du patient.

Il n'est en effet pas justifiable d'occulter les défaillances à risque mineur sur la simple base que le risque encouru est faible. La raison derrière cela est que ces défaillances résultent quand même d'un problème de processus. Donc, ne pas les prendre en compte ne résoudra pas le problème existant, et lui permettra même de continuer, ce qui créera probablement un problème plus important la prochaine fois qu'il se produira (19).

Dans le cadre de cette recherche, l'application du QQOQCCP permet de rassembler toutes les données concernant tous les incidents qu'elles soient invariables, ou variables selon les incidents. Cela permet de faire une synthèse de l'ampleur du problème à résoudre et d'orienter, préparer la recherche pour les phases ultérieures. Après avoir appliqué cette méthode, nous obtenons les réponses suivantes (voir Tableau 2).

Tableau 2. QQOQCCP appliqué à la récurrence de défaillances avérées de vide de ligne

Lettre	Question	Sous-questions	Exemples	Réponses
Q	Qui ? Avec qui ?	Qui a agit de près ou de loin sur le problème ? Qui a pu intervenir dans la génération du problème ?	*Responsable, intervenants, acteurs*	► Les opérateurs formés qui réalisent le vide de ligne ► Les formateurs qui forment à cette activité ► Les rédacteurs d'instructions relatives à cette activité
Q	Quoi ? Avec quoi ?	Quel éléments, instruments, outils, moyens, ressources consommées sont impliqués dans le problème ?	*Instruments, outils, moyens, ressources consommées*	► Un élément A d'un lot X est retrouvé pendant un lot Y ► Les instructions de travail ► Les outils de vide de ligne : miroirs, lampes, etc…
O	Où ? (spatial)	Où est-ce que le problème s'est passé ? Est-ce qu'il y a eu déplacement du problème ?	*Localisation, trajets*	► L'élément est découvert dans différentes localisations d'une ligne de conditionnement secondaire. Ces localisations peuvent être de deux types : ● Dans une zone à vérifier au vide de ligne d'après l'instruction applicable (défaillance par rapport au déroulement attendu de l'activité) ● Dans une zone non mentionnée dans l'instruction vide de ligne applicable (défaillance dans l'établissement du processus de vide de ligne initial) ► L'élément a pu changer de place entre sa rétention et le moment de sa découverte, pour des raisons diverses : vibrations, soufflage...
Q	Quand ? (temporel)	A quel moment est apparu le problème ? Combien de temps dure-t-il ? Est-ce que le problème se reproduit de manière périodique ?	*Date, périodicité, durée*	► Données temporelles : moments où ont eu lieu les vides de ligne défaillants ? La nuit, la journée, le matin, le soir, variable selon l'industrie ► Durée entre les incidents : nombre de jours qui séparent deux incidents en moyenne, variable selon l'industrie
C	Comment ?	Quelles sont les technologies en œuvre ? Quelles sont les méthodes utilisées ? Est-ce qu'il existe des procédures particulières ?	*Procédure, technique, action, moyen matériel*	Les éléments ont été découverts dans différentes circonstances : ► Fortuitement en cours de production ► Au cours d'un nettoyage ► Au cours d'un vide de ligne ► Au cours d'une maintenance
C	Combien ?	Quels sont les coûts liés à ce problème ? Combien de ressources a-t-on perdu ?	*Quantités, budget*	► Quantification du nombre d'incidents relevés pendant une période donnée ► Quantification cumulée des coûts divers liés à toutes les déviations Différentes quantifications possibles, exemples : ● Perte de temps (en h ou jours travaillés) : temps de production perdu par arrêt de production, investigations, tris sur des lots, rejets, retraitement... ● Mobilitation de ressources humaines (nombre de personnes pendant n jours) : raisons diverses, investigations, tris... ● Expression possible des ces 2 premiers coûts en coûts financiers (euros)
P	Pour (faire) quoi ?	Pourquoi est-ce que ce problème est important ? Quels sont les résultats que l'on attend ?	*Justification*	► Problème important à résoudre car : ● Récurrence prouve que le processus critique n'est pas sous contrôle ● Economies de coûts notables possible

Comme relevé dans le Tableau 2 ci-dessus, un incident de vide ligne est classifiable en deux catégories suivant l'endroit de découverte de l'élément étranger :

- Soit il est situé dans une zone où il était attendu de regarder l'absence d'élément, selon une instruction : dans ce cas, nous sommes face à une défaillance de la procédure de réalisation du vide de ligne,
- Soit il est situé dans une zone non mentionnée comme étant à vérifier : ici, nous sommes face à une défaillance dans l'établissement du processus de vide de ligne originel.

Néanmoins, factuellement, quel que soit l'endroit de découverte, il n'y a qu'un seul résultat : nous avons un élément qui se trouve à un endroit où il ne devrait pas être, et donc une faille dans le processus critique de vide de ligne.

2.2. Diagramme d'Ishikawa

La deuxième étape après la clarification, est la recherche de la cause ou des causes à l'origine du problème. En effet, elles sont souvent plurielles, car il existe rarement une seule cause à un problème.

L'outil que nous allons utiliser pour commencer est le diagramme d'Ishikawa ou diagramme causes-effet, diagramme en arêtes de poisson. Il s'agit d'un outil initialement développé par Kaoru Ishikawa (1915 – 1989), ingénieur chimiste japonais, qui l'utilisait pour décrire les causes qui mènent à un effet. C'est pour cette raison qu'il l'avait nommé « diagramme cause-effet » *« cause-and-effect diagram »* en anglais (20). Au fil du temps, cet outil est devenu fondamental, indispensable pour la gestion de la qualité en entreprise.

Cette méthode raisonnée et structurée permet une recherche approfondie assez exhaustive des causes potentielles d'un problème en les classant en grandes familles : les « M » représentant les principales familles de causes dans l'industrie pharmaceutique. Généralement, on utilise 5 familles, donc on parle de « 5 M ». Dans ce cas, nous avons choisi de rajouter un « M » supplémentaire pour « Mesures » et nous obtenons les « 6 M » présentés dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. « 6 M » utilisés pour classer les causes dans le diagramme d'Ishikawa

Différents M	Exemples
Main d'œuvre	► Personnel de l'organisation : opérateurs de production, équipes support, managers ● Effectif respectif ● Connaissances, compétences, formation ● Comportement (motivation, assiduité) ● Organisation de l'équipe de travail
Moyens	► Moyens de production, équipements, matériel ► Outils ► Matériel informatique, logiciels utilisés pour réaliser la tâche ► Ressources informatiques
Milieu	► Environnement de travail ► Conditions de travail : éclairage, température, ambiance, aspect relationnel…
Méthodes	► Façons de faire : orales ou écrites ● Procédés, techniques, ● Procédures, instructions, modes opératoires (documents de description d'une tâche)
Matières	► Eléments entrant dans le processus de conditionnement qui sont ensuite transformés : SF et ADC ► Consommables
Mesure	► Eléments utilisés pour chiffrer le phénomène ► Biais ou erreurs liés aux indicateurs utilisés pour chiffrer le phénomène à analyser

Concernant les défaillances de vide de ligne, cet outil est particulièrement puissant et utile parce qu'il nous pousse à identifier des causes dans les domaines autres que celui de la Main d'œuvre. Ce qui est très intéressant dans notre cas où, les investigations ont très facilement tendance à se tourner vers l'erreur humaine car le vide de ligne est une opération réalisée par l'Homme.

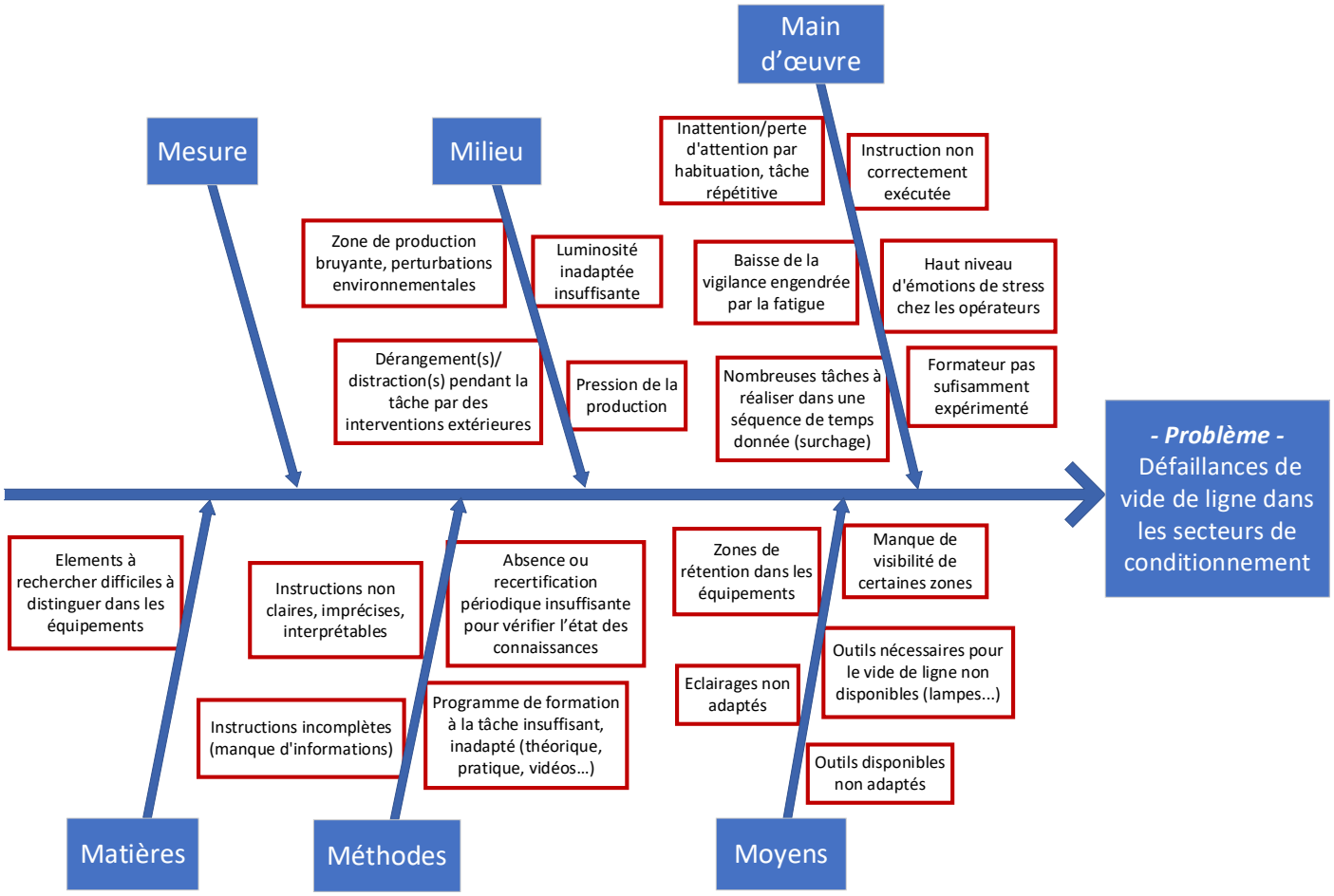
Pour pouvoir faire un diagramme d'Ishikawa, il convient d'avoir auparavant déterminé et défini précisément un problème à traiter incluant son point d'origine. Ici, nous l'avons fait grâce au QQOQCCP.

L'utilisation de cet outil passe d'abord par une étape de réflexion ouverte sur toutes les causes possibles qui pourraient expliquer le problème. Cette étape est appelée le « brainstorming ». Durant cette phase, nous partons du problème précédemment défini et il faut alors imaginer toutes les causes possibles sans avoir de censures et d'idées préconçues.

Il faut accepter de sortir du cadre et des sentiers battus pour être efficaces, en se demandant réellement : *« Pourquoi obtient-on cette situation ? ».* Cet outil dirige la recherche vers la cause à l'origine du problème et non sur ses symptômes visibles.

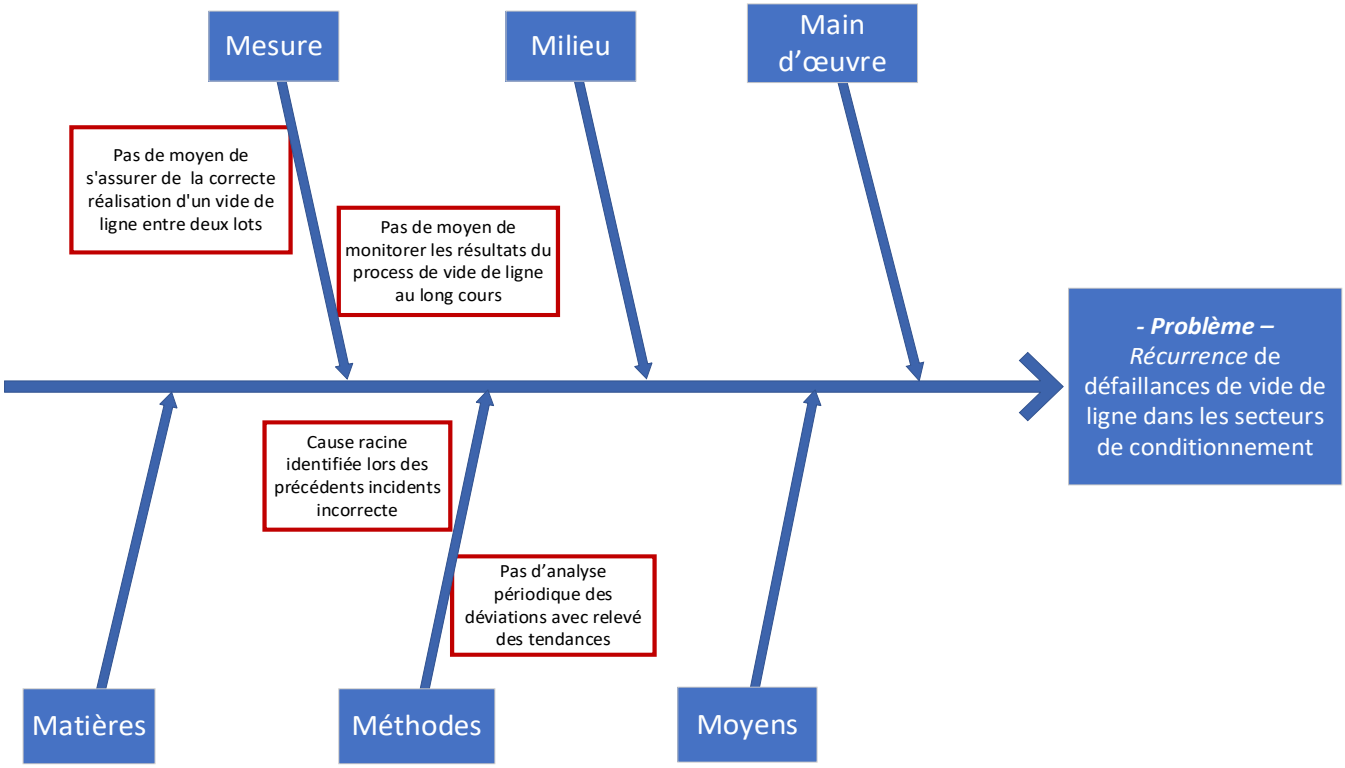
Nous avons listé ici toutes les causes pertinentes pouvant être liées aux défaillances de vide de ligne. Ces causes proviennent de la littérature, de nombreuses publications ainsi que de mes expériences personnelles. Ces différentes causes ont ensuite été classées dans les six catégories M du diagramme. Le résultat est présenté dans la Figure 12 suivante.

Figure 12. Diagramme d'Ishikawa appliqué aux défaillances de vide de ligne



Toutes les causes mentionnées peuvent être impliquées dans les incidents isolés de vide de ligne. Lorsque l'on souhaite traiter de la récurrence de ces mêmes défaillances de vide de ligne, d'autres causes apparaissent et sont représentées dans la Figure 13.

Figure 13. Diagramme d'Ishikawa appliqué à la récurrence de défaillances de vide de ligne



Le vide de ligne est donc une tâche avec de multiples sources de défaillances possibles, ce qui en fait un problème complexe à traiter. Comme le montre le diagramme d'Ishikawa présenté en Figure 12, la catégorie de causes « Main d'œuvre » est la plus remplie. Cela n'a rien d'étonnant car comme mentionné plus haut, le vide de ligne est une opération manuelle réalisée par l'Homme. Sachant que l'Homme est faillible, donc pas efficace à 100 %, il est donc entendable que la première cause qui soit montrée du doigt soit l'humain et l'erreur humaine.

Souvent, prendre cet unique chemin et persévérer dans cette direction se révèle être « l'erreur » elle-même. Effectivement, lorsque l'on analyse correctement les données à l'aide d'investigations, il s'avère que ce cette défaillance « humaine » n'est seulement que le problème de surface, le symptôme visible de problèmes sous-jacents qui peuvent concerner différents facteurs contributeurs autres que l'homme comme le montre notre diagramme d'Ishikawa.

Lorsque l'on établit que la cause racine est une erreur humaine, la solution corrective très souvent privilégiée est la « reformation » « resensibilisation » des opérateurs impliqués dans l'incident. Mais ce n'est en rien la solution, car, premièrement, cette action vise l'homme qui n'était pas le problème « profond ».

Donc en ne traitant pas le réel problème, celui-ci reviendra. Deuxièmement, si une « re » formation de l'opérateur est engagée, elle le sera avec la même formation, la même instruction (si celle-ci n'est pas modifiée) avec laquelle une erreur s'est déjà produite. Il n'est donc pas raisonnable de penser qu'une autre erreur, ou une erreur similaire ne se reproduira pas. Pourquoi la même formation aurait-elle un effet différent lors de sa deuxième utilisation ? (21). Il ne faut pas être trop hâtif dans l'attribution d'une cause.

Lors d'un incident donné, il est rarement possible de déterminer « une » cause claire et nette car il s'agit souvent de plusieurs causes directes ou contributrices associées les unes aux autres qui ont généré le problème. C'est multifactoriel.

De manière simplifiée, toutes les causes possibles relevées dans le premier diagramme d'Ishikawa (Figure 12) peuvent être classées en deux catégories, celles relatives à l'homme que ce soit de près ou de loin, et les autres.

2.3. Classification des causes

a. Causes relatives à l'homme

Plusieurs causes concernent l'homme. Elles sont diverses. Il faut tout d'abord mettre en lumière que le vide de ligne est une tâche répétitive. Elle doit être réalisée à chaque fin de lot si les lots sont produits consécutivement, c'est-à-dire sans intervalle de temps autre que le temps nécessaire au changement de lot. Selon la taille des lots produits par l'industrie pharmaceutique, le nombre de vides de ligne peut être plus ou moins important pour une semaine : il peut aller de moins de dix lots à plusieurs dizaines de lots. Cette quantité variable de vides de ligne par semaine est répartie sur plusieurs équipes selon le rythme de travail appliqué par l'industrie (1x8, 2x8, 3x8, 5x8, etc). Donc au total, chaque équipe peut réaliser plusieurs vides de ligne par semaine, voire même plusieurs par journée de travail, ce qui n'est pas négligeable. La difficulté provient donc de cette répétition : la perte de concentration lors de la réalisation de tâches répétitives et routinière est inévitable. Cette perte de concentration est couplée au fait que la majeure partie du temps, les opérateurs ne retrouvent aucun élément durant leurs activités et s'y habituent. Alors, peu à peu, quand on s'attend à ne rien trouver, on a tendance à ne rien voir et donc à ne plus rien trouver. Leur subconscient leur fait voir ce qu'ils s'attendent à voir c'est-à-dire « rien » (3). Cette perte d'attention au fil du temps est difficilement évitable, et c'est à ce moment que surviennent les incidents de vide de ligne. Cette cause est souvent retrouvée dans les déviations.

Dans certaines circonstances, l'opérateur peut être surchargé et devoir réaliser de nombreuses tâches dans une séquence de temps donnée, ce qui peut, également, faire diminuer le niveau d'attention dédié à chaque tâche, provoquant donc des erreurs.

Le rythme de travail peut aussi avoir une importance dans la survenue des incidents. Le rythme choisi par l'industrie peut perturber les rythmes biologiques des individus et engendrer des troubles du sommeil, donc une fatigue. Ces dérèglements peuvent alors avoir une influence négative sur le niveau de vigilance, d'attention des opérateurs dans la réalisation de leurs tâches.

Le facteur émotionnel n'est pas à négliger, les opérateurs peuvent être amenés à ressentir un haut niveau d'émotions, de stress dans leur travail quotidien pour une ou plusieurs raisons. Ils peuvent par exemple ressentir la pression de la productivité : ce qui peut déclencher chez eux des réactions de stress et d'anxiété. Ce type d'émotions peut alors avoir un impact sur leur vigilance et leurs actions.

Certaines causes humaines peuvent aussi concerner le formateur de l'opérateur à l'activité de vide de ligne. Le formateur, nouveau ou expérimenté, peut ne pas avoir déroulé la formation de la même manière qu'elle l'a été pour les autres opérateurs. Il peut par exemple avoir omis des éléments importants. Au contraire, la formation délivrée peut aussi avoir été trop dense et la personne formée n'a pas tout retenu car elle a reçu trop d'informations. Une variabilité dans la formation peut ainsi avoir un effet négatif sur le niveau de formation de l'opérateur.

L'opérateur peut également ne pas avoir suivi correctement l'instruction du vide de ligne pour une des raisons mentionnées ci-dessus.

b. Causes autres

Comme mentionné précédemment, les causes relatives à l'homme sont souvent entremêlées avec d'autres causes.

Les **Méthodes** qui sous-tendent cette activité, à savoir la formation et les instructions peuvent avoir leur part de responsabilité dans les défaillances. Selon les industries, la formation diffère selon son mode et son contenu. Celui-ci peut ne pas être optimal : trop de théorique ou bien pas assez de pratique.

Par exemple, certaines industries peuvent réaliser la partie pratique sur une ligne déjà « vide », en absence d'éléments à retrouver. Cela ne facilite pas la mémorisation en ne permettant pas d'habituer l'individu à voir des éléments dans la réalité. Ce qui peut avoir un impact sur sa capacité à voir, détecter de vrais éléments quand il y sera confronté dans sa routine.

Le mode d'évaluation choisi peut mettre en œuvre des critères d'évaluation insuffisants, inadaptés qui ne permettent pas d'évaluer correctement si un opérateur a acquis, assimilé ou non les compétences nécessaires pour réaliser un vide de ligne.

Concernant les instructions, comme mentionné dans la Partie 2, les éléments qui peuvent avoir une influence sur l'assimilation des instructions peuvent être variés. Elles peuvent être complexes donc difficiles à lire. Au contraire, elles peuvent aussi être imprécises et incomplètes si elles ne présentent pas toutes les informations nécessaires et laissent une marge de flou à l'opérateur dans sa mise en œuvre. Les méthodes représentent un réel challenge.

Les **Moyens** peuvent être engagés dans les incidents. Les équipements de conditionnement peuvent présenter des zones de rétention d'éléments. Celles-ci peuvent ne pas avoir été évaluées pendant leur étape de design ou leur installation. Du fait de la conception des équipements, certaines zones peuvent aussi être difficiles à observer, voire inatteignables en pratique. Et dans certains cas, les équipements peuvent ne pas comporter d'éclairage dans les zones sombres. Tout cela peut rendre difficile la perception d'éléments au sein des équipements.

Le **Milieu** peut être un facteur qui contribue aux problèmes de vide de ligne. La zone de conditionnement peut être bruyante, soumise à des perturbations environnementales. Les opérateurs en activité peuvent être dérangés et sollicités pendant leurs opérations par des interventions, sollicitations extérieures telles que des personnes ne participant pas aux opérations de vide de ligne, un changement d'équipe ou bien des alarmes. Ces éléments engendrent une distraction et doivent être évités lors de cette étape critique qu'est le vide de ligne. La luminosité globale de la zone peut être insuffisante. Moins palpable, une certaine pression de la production peut aussi être présente et influencer le comportement ou l'action des opérateurs de manière non intentionnelle.

Les **Matières**, en une moindre mesure, peuvent être reliés aux incidents. Les éléments à rechercher durant le vide de ligne peuvent être difficiles à distinguer dans les équipements de par leur couleur et leur taille. Néanmoins c'est un élément qui apparait difficile à modifier. En effet, il n'est pas possible d'influencer ce facteur car les éléments à rechercher font partie du médicament tel que déposé auprès des autorités de santé. Il n'est pas envisageable d'adapter le produit en fonction des potentielles problématiques de vide de ligne qu'il pourrait générer. Il sera cependant possible d'adapter le process à ces éléments, comme par exemple utiliser des couleurs de revêtement particulières ou des lumières UV qui font ressortir les éléments recherchés dans leur environnement.

Finalement, le dernier « M » est celui de **Mesure**. Les causes mises en évidence sont l'absence de moyen factuel non lié à l'humain pour s'assurer du résultat du vide de ligne (correctement réalisé, incorrectement réalisé) et de le monitorer au cours du temps.

2.4. Analyse des causes

Lors d'un incident isolé, une fois la schématisation du diagramme d'Ishikawa terminée, l'étape suivante est l'approfondissement des causes relevées. Pour chacune des causes possibles, il faut déterminer son degré de relation avec le problème en les testant, en menant une investigation adaptée sur le terrain.

Pour réaliser cette investigation, il est possible d'aller interviewer les opérateurs impliqués, de demander la contribution des managers, des formateurs, d'observer les opérateurs travailler sur le terrain, d'évaluer les instructions. Dans le cas des interviews, il doit être souligné que les personnes interrogées peuvent avoir oublié les circonstances de l'évènement s'il a eu lieu plusieurs jours auparavant, d'autant plus que le vide de ligne est une activité routinière. Ce facteur temps peut potentiellement biaiser les résultats attendus et ralentit la recherche de solutions pérennes.

Selon le résultat obtenu à chaque investigation, il sera possible d'écarter des causes qui n'ont pas de relation avec notre incident. Une ou plusieurs causes se révèleront reliées à l'incident : ce qui en fait une ou des cause(s) réelle(s), soit directement reliées à l'apparition du problème, soit contributrices. L'étape suivante consistera à identifier « la » cause la plus probable parmi les causes mises en évidence. Finalement, il faudra déterminer une ou plusieurs actions correctives pour traiter cette dernière cause et ainsi empêcher le problème de survenir à nouveau.

Dans le cadre du traitement de la récurrence, il n'est pas possible de procéder comme lors d'un incident isolé. Le but est de traiter le problème dans sa globalité et donc de traiter « toutes » les causes relevées dans les différents écarts de vides de ligne.

Pour traiter le problème à sa source, nous pouvons essayer de revenir à la racine des choses, et donc à la question suivante : *« Quel est le but/objectif du vide de ligne ? ».* La réponse est simple, le but est d'avoir une ligne propre et débarrassée de tout élément du lot précédent. Le problème est dans cette même réponse. Nous ne sommes pas capables de savoir « quand » l'activité de vide de ligne est « bien » réalisée. Il est difficile de distinguer visuellement et clairement une ligne « vide » d'une ligne qui ne l'est pas, car leur différence repose sur « l'absence » de quelque chose.

Donc en somme, aucun système ne « valide » que le vide de ligne permet d'obtenir le résultat escompté. Si nous prenons du recul sur toutes les causes potentielles, il s'avère que le moyen le plus approprié de résoudre le problème pourrait passer par le traitement d'une des causes apparaissant sur le diagramme d'Ishikawa construit : la cause *« Pas de moyen de s'assurer de la correcte réalisation d'un vide de ligne entre deux lots ».* Cette cause représente notre cause directe la plus probable.

En effet, si nous trouvions un moyen de valider, mesurer la correcte réalisation d'un vide de ligne, cela permettrait de suivre ces résultats au long cours, de les surveiller. L'effet premier serait d'être capable de déceler les dérives, ainsi que leurs causes, vide de ligne après vide de ligne, et cela bien avant que ces dérives ne provoquent une déviation. Ce moyen serait une manière de prévenir, d'être pro-actifs et non pas victimes dans la survenue des problèmes.

2.5. Cinq pourquoi

Après déroulement complet de l'Ishikawa, la cause directe la plus probable qui apparait est donc la suivante : *« Il n'y a pas de moyen de s'assurer de la correcte réalisation d'un vide de ligne entre deux lots ».*

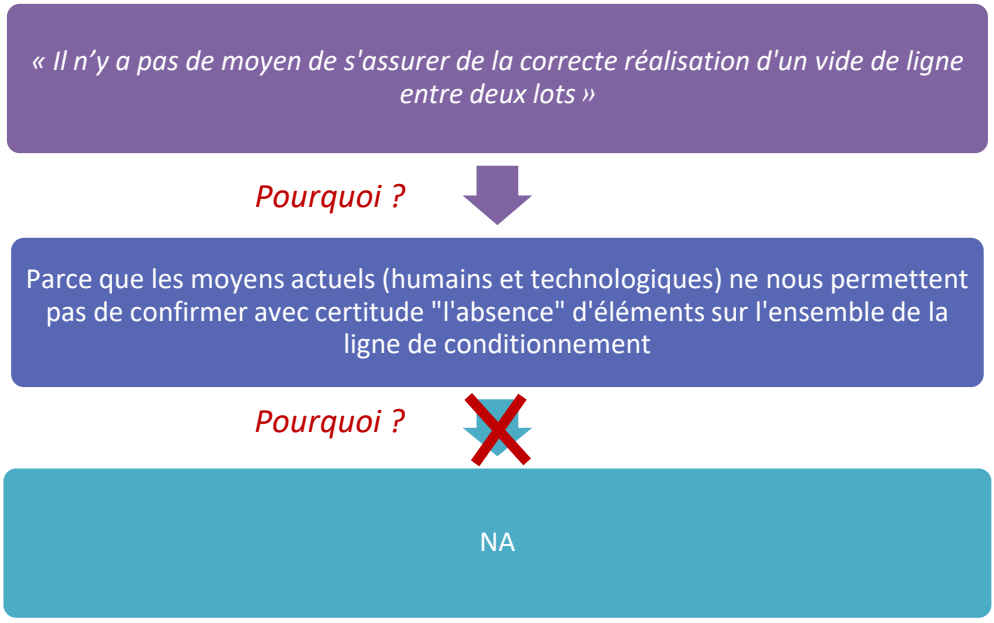
Pourtant, la majorité des activités critiques réalisées dans l'industrie pharmaceutique sont au contraire du vide de ligne, contrôlées, testées, suivies, c'est-à-dire qu'il existe un moyen de les vérifier, et documenter leur fonctionnement correct et leur qualité. Ce moyen est d'ailleurs souvent non humain.

Par exemple, il existe des systèmes de vision qui contrôlent la présence et la conformité des mentions mobiles sur le conditionnement des médicaments. Il existe des lecteurs de code à barres, des détecteurs de présence d'éléments, des balances de contrôle, etc… Le vide de ligne est une exception : il n'est pas possible de le contrôler par un moyen non humain.

Dans la recherche de causes, comme la cause la plus probable n'est en général pas la cause racine, il peut être nécessaire de l'approfondir par la méthode des 5 pourquoi. C'est une méthode initialement développée et utilisée par Sakichi Toyoda, au sein de son industrie *Toyota Motor Corporation*. En se posant cinq fois la question du *« Pourquoi »,* cela met en évidence les causes primaires d'un problème.

La Figure 14 représente l'application de cet outil à notre cause probable.

Figure 14. Application de l'outil « 5 pourquoi »



Dans notre cas, cet outil n'approfondit pas notre cause. Il permet de mettre en évidence que la cause établie est déjà assez creusée et précise. Il nous conforte dans l'idée qu'elle a du sens et est la plus adaptée à notre problème.

En effet, le fait qu'il n'ait pas de moyen d'assurer avec certitude que le vide de ligne est réalisé de façon correcte s'explique : il est difficile de faire la différence entre une ligne propre correctement vérifiée et une ligne qui n'a pas été correctement vérifiée, car dans la majorité des cas, il n'y a rien à trouver donc rien qui distingue les deux états de la ligne.

Aujourd’hui, il n’existe d’ailleurs pas de moyen technologique qui permette de vérifier toute la ligne de conditionnement.

Il n’est cependant pas impossible de trouver un moyen de valider la correcte réalisation d’un vide de ligne.

Après un seul *Pourquoi*, il n’y a plus de sens à aller plus loin en utilisant un autre pourquoi. Nous pouvons donc s’arrêter à ce stade. Il n’y a aucun problème à cela car il n’est pas obligatoire ni nécessaire d’arriver au bout des 5 pourquoi. Cela est dépendant du problème.

Pour être certain que notre problème soit résolu, il faut ensuite reprendre toute la problématique à l’envers. Est-ce qu'un système qui permettrait de savoir si le vide ligne a été réalisé de manière correcte permettrait d'éviter les défaillances de vie de ligne dues aux différentes causes énoncées dans tout le diagramme d’Ishikawa et donc leur récurrence ? Oui, cela fait sens.

PARTIE 4 : Les solutions, actions envisageables

Il n'y a pas de solution unique, miracle à la récurrence de défaillances de vide de ligne. Plusieurs solutions sont envisageables pour répondre et atteindre cette cause.

Tout d'abord, il est possible de mettre en place un système mettant en œuvre des éléments tests à retrouver sur la ligne de conditionnement à chaque vide de ligne. En cas de retrait ou non, cela permet de donner une information corrélable à la correcte réalisation ou non correcte réalisation du vide de ligne. Ce système s'appelle le « *Live Line Clearance* » (LLC).

Une seconde solution peut être d'aménager le système LLC et alléger son utilisation de manière périodique et régulière pour permettre de suivre l'efficience du vide de ligne, tout en mettant en œuvre moins de ressources au cours du temps.

Face à cette problématique de vides de ligne, l'industrie pharmaceutique peut aussi prendre encore plus de recul et se détourner davantage des outils qu'elle maitrise, utilise et connait actuellement : ses modes de formation, ses instructions opérationnelles papier, etc. Elle peut aborder le problème sous un angle complètement neuf en se tournant vers les nouvelles technologies.

Dans notre cas, les nouvelles technologies potentiellement utilisables sont la réalité virtuelle et la réalité augmentée. Ces nouvelles technologies sont déjà bien utilisées dans certains domaines industriels mais restent encore émergentes dans l'industrie pharmaceutique. Dans le cadre de notre problématique, plusieurs applications de ces technologies sont possibles : moyen de formation, support/aide au déroulement de l'activité. Une réflexion peut donc être menée afin d'évaluer si elles peuvent permettre d'obtenir des améliorations ou avoir des effets positifs sur le processus. Pour pouvoir évaluer au mieux, il est possible de procéder à des tests.

Pour traiter notre problématique, il y a donc deux solutions nettes envisageables sans attendre : le LLC et le LLC aménagé. Toutefois, pour le futur, de nouvelles solutions se dessinent aussi grâce à l'évolution technologique : l'utilisation des réalités virtuelle et augmentée.

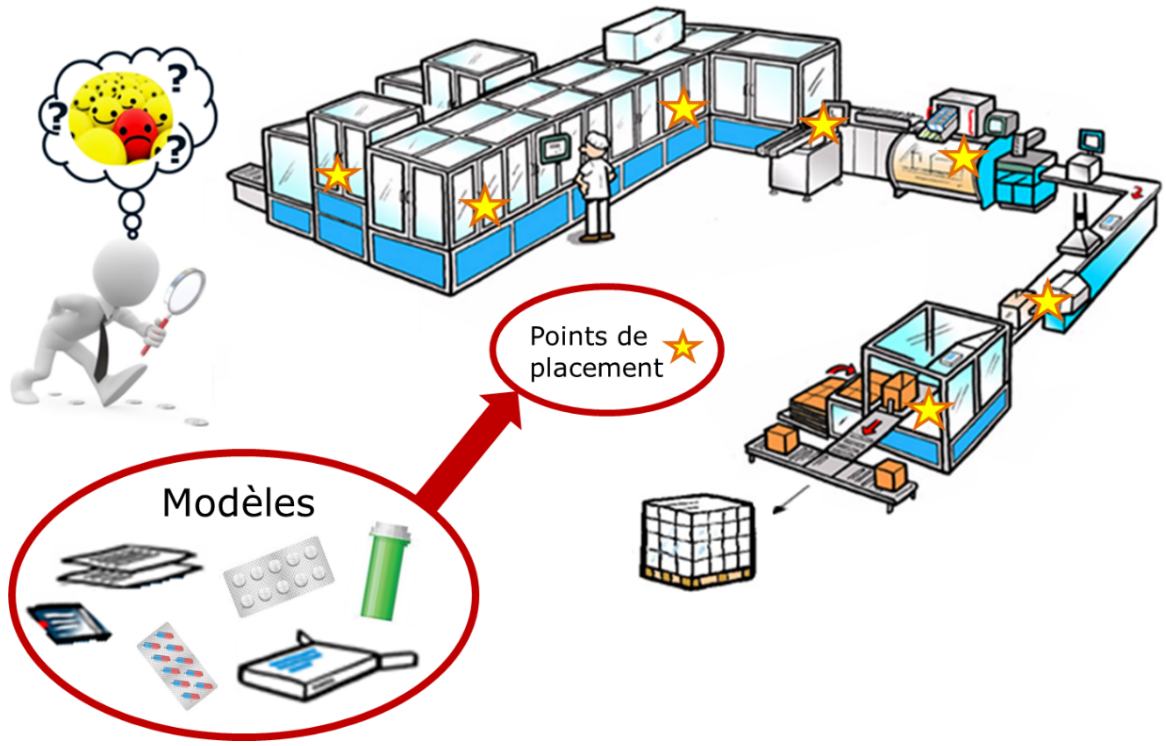
1. Le système « Live Line Clearance » (LLC)

1.1. Définition

Dans un contexte actuel où une pression certaine existe pour être toujours plus productif, plus efficace dans l'industrie pharmaceutique, et donc dans le secteur du conditionnement des médicaments, le système *« Live Line Clearance »* (LLC) se révèle être un moyen de sécuriser, gérer le vide de ligne au long cours. Ce principe a initialement été mis au point par Tom Duffy, directeur de la société de conseil anglaise *Lowden International Ltd* (3) (22).

Ce système se greffe au vide de ligne. Il consiste à ce que des individus formés à cette tâche positionnent (placeurs), avant chaque vide de ligne, des éléments modèles représentatifs de ce qui est utilisé en production (SF, PF, ADC) à des points de placement de la ligne de conditionnement susceptibles de renfermer ces éléments dans la réalité. Ainsi, l'opérateur réalisant l'activité a au moins un élément à retrouver pendant son activité (voir schéma Figure 15). Le LLC serait traduisible en français par *« vide de ligne vivant »* car il le rend plus vivant par le fait de « toujours » avoir à retrouver des éléments présents sur la ligne. Cependant, cette activité doit être sécurisée de manière à ne pas représenter un risque pour le produit.

Figure 15. Définition schématique du LLC



1.2. Objectifs généraux

Les objectifs de cette activité sont pluriels :

- Moyen de validation objectif de l'activité de vide de ligne,
- Moyen de maintien de l'attention, de la concentration,
- Moyen de mesure de la performance pour les opérateurs,
- Entrainement visuel.

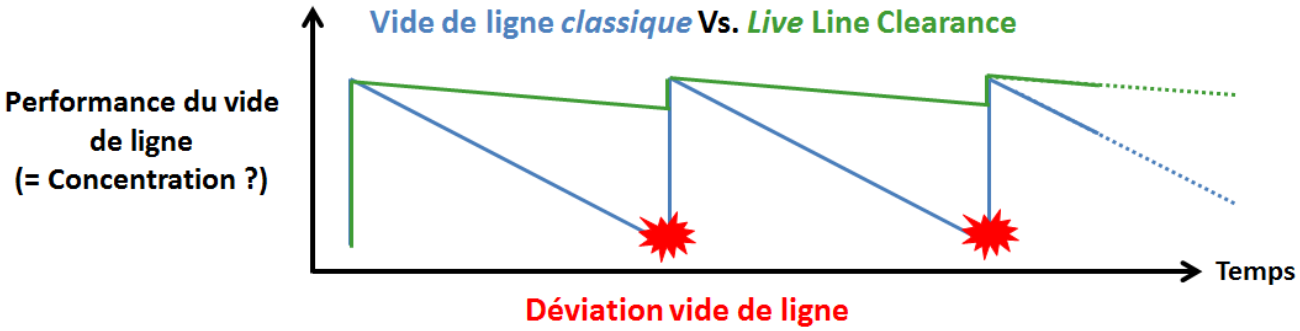
Comme introduit plus haut, tout d'abord, cette activité va permettre de valider en une certaine mesure le vide de ligne, son résultat. En effet, le fait que l'opérateur retrouve tous les éléments dissimulés sur la ligne de conditionnement peut être un indicateur corrélable positivement à la correcte réalisation du vide de ligne. C'est un moyen de mesure objectif de l'efficacité du vide de ligne réalisé. Si l'opérateur réalise son activité telle que requise dans les instructions, qu'il retrouve tous les éléments dissimulés aux endroits nécessitant d'être contrôlés, cela indique que le vide de ligne a une grande probabilité d'avoir été correctement réalisé.

Malgré le fait que ce ne soit qu'un indicateur de performance, cet outil est quand même très avantageux par rapport à la situation d'une ligne sans aucun élément à retrouver, où il n'y a aucune donnée disponible pour savoir si le vide de ligne a été correctement effectué. Dans le cas où les éléments ne sont pas correctement retirés, une investigation doit avoir lieu afin de mettre en lumière ce qui a défailli.

A plus long terme, vide de ligne après vide de ligne, ces résultats peuvent être mis bout à bout, analysés par les placeurs d'éléments pour faire un suivi, une surveillance de l'activité pour voir les tendances et anticiper les défaillances et dérives.

Comme mis en évidence dans la Partie 3, un constat simple concernant les hommes existe : ils perdent en concentration quand ils réalisent des tâches répétitives ou routinières, comme le vide de ligne. Cela est exacerbé par le fait que durant cette tâche, ils n'ont généralement rien à retrouver. Ce constat peut être résumé par la Figure 16 ci-après.

Figure 16. Performance du vide de ligne en fonction du temps (inspirée de schémas (3))



Lors d'un vide de ligne classique, au fur et à mesure du temps, il y a une perte en attention de l'opérateur et donc un risque de diminution de la performance du vide de ligne. A force de s'attendre à ne rien trouver, nous avons tendance à ne plus rien voir ni trouver. C'est au moment où il y a un incident de vide de ligne qu'il y aura un regain d'attention, de concentration des individus réalisant les vides de ligne. En utilisant continuellement le LLC, on obtient et fait durer ce regain, maintien de l'attention car le fait de voir, trouver des éléments sur ligne, cela vient casser la routine établie : le LLC représente donc une méthode de maintien de l'attention incontestable.

Cette forme de validation du vide de ligne a aussi un côté très positif pour les opérateurs. En temps normal, ils ne savent pas avec certitude s'ils réalisent correctement leur opération. Cela est une barrière à l'amélioration, à donner du sens à leur tâche. Grâce au LLC, à chaque vide de ligne, ils peuvent avoir une mesure de leur performance à cette activité selon leur résultat : ils ont retrouvé les éléments du premier coup ou non. Cela leur permet de prendre conscience de leur niveau de performance de l'activité qu'ils réalisent et d'ouvrir la porte de l'amélioration du processus en dehors de la survenue d'une déviation, en cas de problématiques de leur côté ou du côté des moyens autres qu'humains mis en œuvre. Sans utiliser le LLC, les améliorations ne sont souvent recherchées qu'à la suite d'incidents et pas en routine. L'avantage du LLC est que la recherche d'améliorations est rendue possible par le processus lui-même et permet ainsi son utilisation en routine.

De plus, le fait que l'opérateur ait toujours un élément à retrouver rend l'activité de vide de ligne plus ludique, ce qui représente un moteur de motivation dans l'exécution de la tâche.

Il existe un dernier avantage non négligeable. En temps normal, l'œil des opérateurs n'est pas souvent stimulé par la présence d'éléments inattendus sur la ligne. Ils ne trouvent que rarement des éléments, et dans de nombreux cas, cela aboutit à une déviation. Le fait de pouvoir voir des éléments de manière réelle sur la ligne de conditionnement à chaque vide de ligne permet donc de faire de l'entrainement visuel. Par ce fait, les opérateurs s'habituent à distinguer les éléments au sein des équipements de la ligne. Cela les aide aussi à mémoriser davantage les zones où peuvent se « loger » des éléments, en le visualisant dans la réalité.

1.3. Contraintes

Cette activité présente des contraintes. En effet, le LLC consiste en l'introduction de matériel étranger sur les lignes de production. Il représente donc un risque potentiel de laisser ces éléments étrangers (modèles) sur ligne et donc un risque potentiel de provoquer à son tour des contaminations croisées et donc des déviations.

Pour pouvoir être utilisée et satisfaire les requis qualité BPF, le risque potentiel généré par cette activité doit être maitrisé.

Pour ce faire, le LLC doit s'appuyer sur un système documentaire robuste et contrôlé : une instruction et un logbook. L'instruction est là pour décrire les requis à respecter pour réaliser cette activité. Le logbook quant à lui est là pour tracer, à minima, le retrait et la réconciliation des modèles placés sur ligne une fois l'activité terminée. Cela dans le but de sécuriser leur correct retrait de la ligne de conditionnement.

En plus du logbook, une solution complémentaire robuste est envisageable : concevoir des modèles qui ne *« peuvent »* matériellement pas être introduits dans le process à la place d'autres vrais éléments. Cela est possible par différents moyens :

- Fabriquer les modèles dans des matériaux particuliers qui les rendent totalement factices et inoffensifs : exemple = étui fabriqué en plastique rigide,
- Fabriquer les modèles avec des caractéristiques telles qu'ils seront détectés non conformes et éjectés par les systèmes de contrôle en place sur les équipements de la ligne : exemples = étui présentant un poids qui ne correspond pas à celui attendu par l'équipement, notice présentant un code à barres d'identification inconnu des systèmes de contrôle, etc…

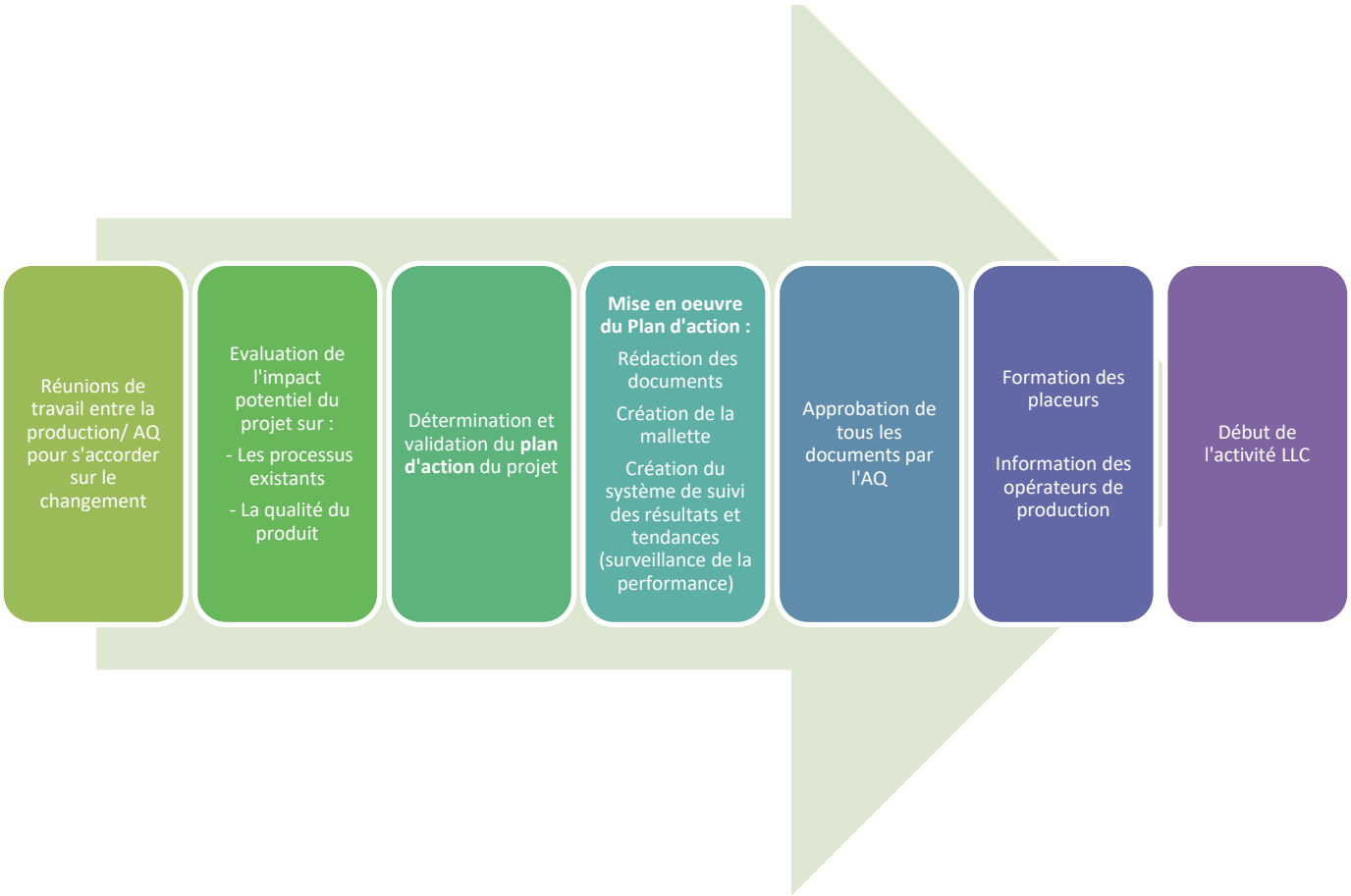
Quelle que soit la solution choisie, les modèles doivent être clairement identifiables afin d'empêcher leur confusion avec d'autres éléments entrant dans le conditionnement d'un lot. Pour cela, ils peuvent présenter une identification particulière, telle que la mention « *TEST LLC* » par exemple. En dehors de leur utilisation, leur lieu de stockage doit aussi être adapté, sécurisé et hors de la ligne de production : il peut s'agir d'une mallette dédiée à accès restreint à stocker dans une armoire.

1.4. Organisation et moyens, système à déployer

Pour pouvoir mettre en place le LLC sur une ligne de conditionnement donnée, il faut mettre en place un système documentaire, humain, et matériel permettant de le supporter. Le plus important est que le système soit créé en accordance avec le système qualité déjà présent au sein de l'entreprise.

La mise en place du LLC doit être menée comme un projet à part entière. La Figure 17 représente son macro-planning.

Figure 17. Macro-planning d'un projet de mise en place du LLC



Comme le LLC représente une nouvelle activité intervenant sur une ligne de production, il doit être suivi comme un changement à part entière, donc maitrisé et encadré en tant que tel.

Pour cette raison, il est nécessaire d'évaluer les possibles impacts qualité qu'il pourrait engendrer et mettre en œuvre des moyens pour les maitriser si nécessaire. Ces phases doivent être réalisées par la production et discutées avec l'AQ afin de satisfaire aux exigences qualité et BPF. Ce changement doit aboutir à la mise au point d'un plan d'action donné divisible en trois types d'actions :

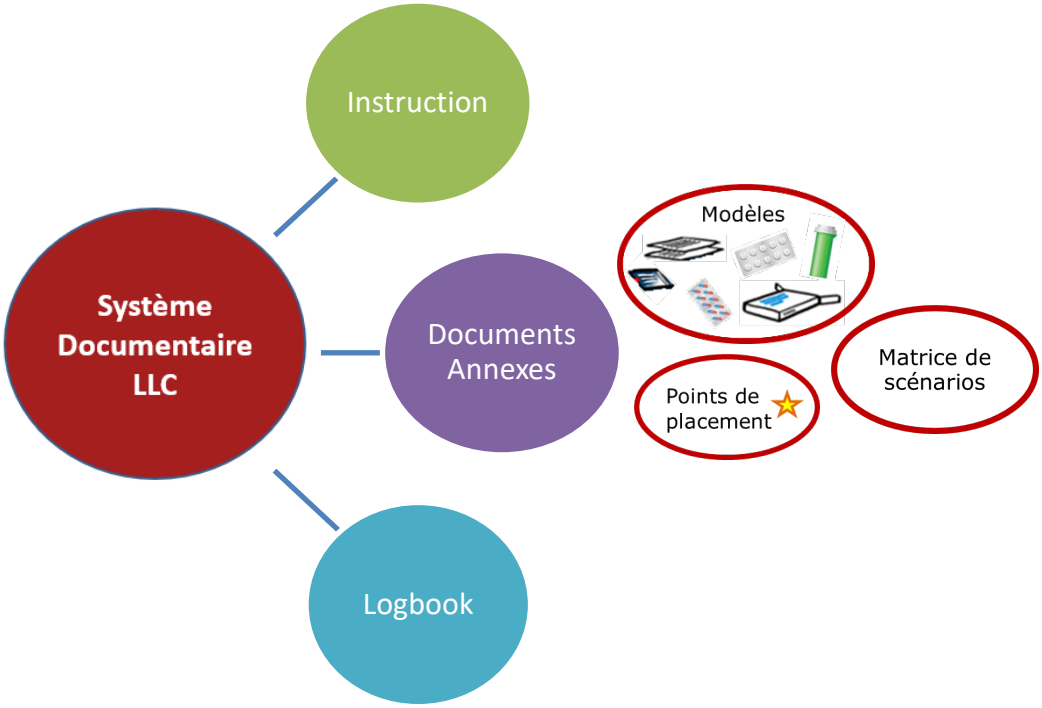
- Actions documentaires : rédaction et approbation de tous les documents supportant l'activité,
- Actions concernant le matériel : création des modèles,
- Actions concernant le personnel : formation des placeurs de modèles et information des opérateurs.

a. Actions documentaires

L'organisation documentaire à mettre en place pour cette activité peut revêtir beaucoup de formes différentes. Plusieurs façons de voir les choses, d'aménager le système sont possibles selon les industries, leur système qualité et leur fonctionnement. Les modalités de l'organisation choisies qui vont suivre ne sont qu'une proposition.

L'organisation documentaire proposée ici est composée d'une instruction, de documents annexes et d'un logbook (voir Figure 18).

Figure 18. Structure documentaire du LLC



Tout d'abord, la base du support de cette activité est l'instruction. Elle renferme les rôles et les responsabilités clairement établis pour tous les participants :

- Les placeurs de modèles,
- Les opérateurs à qui cette activité est destinée,
- Le ou les personnes responsable(s) du suivi des résultats et de leur analyse.

Ce document décrit aussi les exigences générales de l'activité et son flux de réalisation. Il peut être découpée en quatre phases qui représentent le flux que doit suivre l'activité (voir Figure 19).

Figure 19. Plan possible pour l'instruction encadrant le LLC

Un élément très important à faire figurer dans l'instruction est que le vide de ligne doit être réalisé selon les instructions applicables, c'est-à-dire que la réalisation du vide de ligne ne doit différer en rien de la réalisation des vides de ligne habituellement réalisés entre deux lots.

Comme expliqué dans la Partie 2, le vide de ligne est une opération qui doit être double vérifiée. Cette caractéristique doit donc être prise en compte lors de la mise en place du LLC. Afin de ne pas trop perturber et complexifier l'activité de vide de ligne, il peut être défini que le LLC ne soit utilisé que pour le premier rôle de réalisation du vide de ligne. Ainsi, le second rôle de vérification est réalisé de manière habituelle.

Autour de cette instruction gravitent trois documents annexes qui contiennent des informations essentielles au déroulement de l'activité et son encadrement. Ce sont la liste des points de placements pour les éléments, la liste des modèles utilisés et une ou plusieurs matrice(s) de scénarios.

La liste des points de placements et la liste des modèles utilisés assurent une standardisation de l'activité et que celle-ci se déroule de manière efficace.

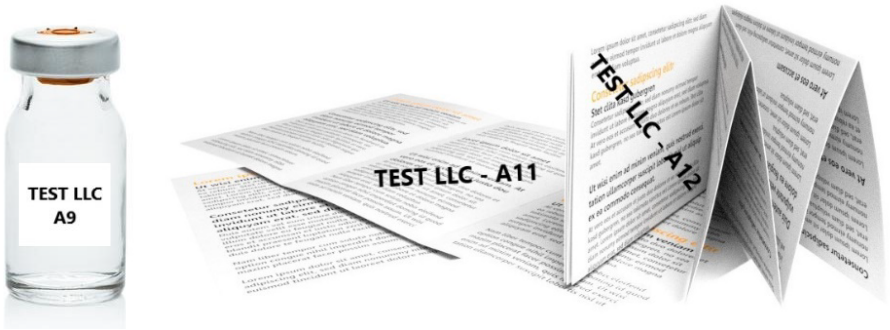
Ces deux types de documents peuvent être associés en une matrice de scénarios pour être utilisable au quotidien de manière rapide et reproductible. Contrairement à l'instruction qui doit être connue de tous les intervenants de l'activité, ces trois types de documents doivent être en accès restreint aux placeurs de modèles et au personnel qui encadrent cette activité, afin de garder ces informations confidentielles et préserver l'intérêt de l'activité.

Annexe 1 - Liste des modèles à placer :

Ce document comprend tous les modèles répertoriés et créés pouvant être utilisés durant l'activité. C'est sur ce document que s'appuie la réconciliation de tous les modèles. Les différents modèles choisis sont des éléments pouvant être normalement retrouvés lors d'un vide de ligne, suivant le flux du process de conditionnement : semi-finis (flacons, blisters, etc), étiquettes, notices, étuis, vignettes (ADC), feuille d'identification de lot, produits finis.

Pour une question de traçabilité, comme mentionné plus haut, les éléments test retenus doivent être facilement identifiables. Par exemple, ils peuvent être étiquetés avec la mention *« TEST LLC »* et un identifiant unique du format suivant : lettre suivie d'un chiffre (voir Figure 20).

Figure 20. Identification des modèles utilisés pour le LLC

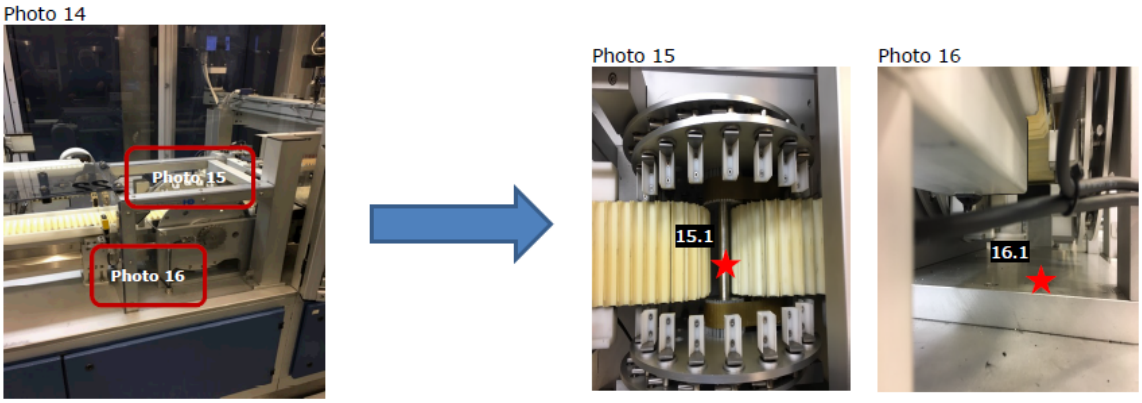


<u>Annexe 2</u> - Liste des points de placement :

L'ambition du LLC est de se rapprocher au plus près de la réalité du terrain. C'est pourquoi les points où sont placés les éléments doivent être pertinents et clairement représentatifs de la réalité. Pour ce faire, il est possible de se baser sur la localisation des éléments trouvés dans le passé pendant les incidents de vide de ligne. Les positions peuvent aussi être choisies selon l'expertise des membres du support de la production qui savent où sont les points de rétention à surveiller. Grâce à cela, les points choisis sont des points de rétention réalistes.

La liste des points de placement doit être visuelle et facilement interprétable. Il est recommandé d'utiliser des photos légendées. Un exemple de présentation est représenté sur la Figure 21.

Figure 21. Représentation de points de placements



<u>Annexe 3</u> - Matrices des scénarios :

Pour finir, le dernier document est la combinaison des modèles avec les points de placement dans une matrice des scénarios (Figure 22). Grâce à cette liste de scénarios prédéfinis, la réalisation du LLC est standardisée entre tous les placeurs. Cela permet une pose facile des modèles aux bons endroits et une reproductibilité des scénarios. Cette liste rend aussi possible une analyse pointue des résultats de l'activité, par type de scénarios par exemple (exemple : étude du taux de réussite/échec).

Figure 22. Matrice de scénarios

Scénario / Point de Placement	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	BB	CC	DD
Nombre de modèles	0	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3
ZONE 1 : Etiqueteuse 2															
MHU 2															
1.1						F1									
Zone d'étiquetage 2															
3.1											F3				
3.2															
4.1															F3
4.2								F3							
5.1													F3		
6.1															
7.1														F2	
7.2		F3													
8.1										F3					
9.1															
Zone bacs rejets															
11.1												F5			
12.1							F3								

À côté de ces documents référence, il est nécessaire d'avoir un document éditable à remplir pour pouvoir suivre et documenter cette activité. Il peut prendre la forme d'un logbook.

Une stratégie peut être de faire du logbook l'élément central du LLC. Il permet ainsi de centraliser et documenter trois actions différentes :

- La réalisation de l'activité et la réconciliation des modèles avant et après l'activité,
- Le maintien du système,
- Le suivi des résultats et tendances.

- La réalisation de l'activité et la réconciliation des modèles avant et après l'activité (Figure 23)

Figure 23. Partie 1 du logbook dédiée à la documentation de la réalisation du LLC

↳ **EXEMPLE D'ENREGISTREMENT DE LIVE LINE CLEARANCE**

1 Avant LLC		2 Préparation du Live Line Clearance & 3 Réalisation du LLC						4 Après LLC	
Conformité à l'ouverture du Kit de Test (=complet)		Ligne	Scénario ID	TAG des Modèles utilisés & Résultats du LLC				Réconciliation des modèles	Conformité du Kit de Test (=verrouillé et complet)
Date 2018/05/10		4 8 C	# D	F1	F6	F15		☒ C	Date 2018/05/11
Heure 23:45				☒RFT/☐RST/☐E	☒RFT/☐RST/☐E	☒RFT/☐RST/☐E	☐RFT/☐RST/☐E	☐ NC	Heure 00:10 / Visa TLf
☒ C ☐ NC	Visa TLf	Visa Opérateur LVia	Observations lors du LLC : N/A	☐RFT/☐RST/☐E	☐RFT/☐RST/☐E	☐RFT/☐RST/☐E	☐RFT/☐RST/☐E	Pistes d'amélioration - Idées d'action préventive : N/A	

Cette partie du logbook est constituée d'une séquence de quatre étapes. La toute première étape est préalable à l'activité de LLC : le placeur de modèles doit s'assurer que le Kit de Test est conforme, complet à son ouverture. Cette opération est datée et visée par le placeur.

La seconde étape consiste à la préparation du LLC : le placeur de modèles choisit un scénario donné et l'enregistre dans le logbook, ainsi que les modèles associés. Il documente aussi l'identité de l'opérateur qui va réaliser l'activité afin de garder une traçabilité de chaque LLC.

La troisième étape est dédiée à la réalisation du LLC. Le placeur de modèles documente le résultat de l'activité pour chaque modèle, ainsi que ses observations sur les actions de l'opérateur.

Afin de pouvoir donner du sens au LLC, il est nécessaire de mettre en place une classification des résultats selon la découverte ou non des éléments. Un classement des résultats est possible en trois catégories :

- **RFT pour Right First Time :** si un élément est retrouvé du premier coup. L'objectif de l'activité est atteint, le vide de ligne apparait sous contrôle. Si l'élément n'est pas retrouvé du premier coup, le processus est répété.

- **RST pour Right Second Time :** si un élément est retrouvé au deuxième essai. À partir du moment où l'élément n'est pas retrouvé du premier coup, une investigation doit être menée en entamant une discussion ouverte avec l'opérateur. Elle a pour objectifs d'échanger avec lui et d'essayer de déterminer les raisons pour lesquelles l'élément n'a pas été trouvé du premier coup. Des actions ou améliorations peuvent être proposées.
- **E pour Echec :** si l'élément n'est pas retrouvé à la suite des deux essais. Dans ce cas, cela veut dire qu'il y a une partie du process de vide de ligne qui n'est pas maîtrisée. Il est très important d'investiguer sur les raisons de la défaillance avec l'opérateur. Des actions correctives doivent être déterminées, tracées et suivies dans le logbook pour empêcher la problématique de se reproduire.

Quel que soit le résultat, d'autres informations peuvent être tracées en complément dans le logbook : les résultats des investigations, observations pertinentes, pistes d'amélioration et idées d'actions préventives relevées par le placeur durant l'activité.

Finalement, la dernière étape est la réconciliation de la présence de la totalité des modèles à la fin de l'activité, avant de refermer le Kit de Test. Celle-ci est réalisée, datée et visée par le placeur de modèles. De cette façon, la réconciliation assure le retrait de tous les éléments de la ligne de production avant son redémarrage une fois le vide de ligne finalisé.

- Le maintien du système (Figure 24)

Figure 24. Partie 2 du logbook dédiée à la documentation du maintien du système LLC

↳ **EXEMPLE D'ENREGISTREMENT DU REMPLACEMENT D'UN MODELE À L'IDENTIQUE**

1	Maintien du système LLC	2	Action(s) associée(s)	3	Conformité
Conformité à l'ouverture du Kit de Test (=complet)	Évènement de maintien		Action(s) réalisée(s)	Kit de Test à jour, verrouillé et complet	
Date 2018/05/20	☒ Remplacement du modèle – TAG : A4 ☒ Remplacement à l'identique (même code article) ☐ Remplacement similaire par (code article différent) : _____		☒ Mise en rejet de l'ancien modèle. ☐ Si différent, Justification : _____ (Evaluer le besoin de mettre à jour la Liste des *Modèles à placer*). ☐ _____	Date 2018/05/20	
Heure 09:00 / Visa Sup	☐ Autre : _____			Heure 09:15 / Visa Sup	

Cette partie est destinée à documenter le maintien de l'intégrité des modèles dans le temps. Effectivement, au fur et à mesure de leur utilisation, les éléments utilisés peuvent se détériorer et s'abimer. Il sera donc nécessaire de les remplacer par d'autres. Ces opérations doivent être suivies et tracées afin de s'assurer que jamais aucun élément ne soit égaré, mais aussi que le changement est équivalent.

- Le suivi des résultats et tendances (Figure 25)

Figure 25. Partie 3 du logbook dédiée à la documentation du suivi des résultats et tendances

↳ **EXEMPLE D'ENREGISTREMENT D'EVALUATION DES LLC REALISES**

1 Suivi des LLC réalisés			2 Analyse des tendances	3 Conclusion	
Date de réalisation du suivi des tendances	Période d'analyse	Nombre de LLC réalisés sur la période	Résultat de l'analyse	Actions à prendre	Date de réalisation des actions
Date 2018/09/01	Du 2018/07/04	10			Date 2018/09/20
Visa Sup	Au 2018/08/29				Visa Sup

Cette partie est incontournable pour tirer des bénéfices du LLC de manière durable. Au-delà d'avoir un résultat à chaque LLC et de relever des actions, à plus long terme, vide de ligne après vide de ligne, les résultats des LLC peuvent être mis bout à bout et analysés par les placeurs d'éléments. Cette analyse périodique a plusieurs objectifs : faire un suivi de l'activité, dégager des tendances et mettre en place d'autres actions et ainsi anticiper les défaillances et dérives.

L'analyse des résultats peut être réalisée par le biais d'un logiciel type Excel pour obtenir des pourcentages, des graphiques qui rendront les résultats plus visuels.

Il est intéressant de suivre les résultats et donc la performance de deux manières :

- *Suivi général régulier (par semaine, par mois) :* représentation graphique du pourcentage de vides de ligne où les modèles ont été trouvés RFT, par rapport au pourcentage où ils ont été trouvés RST et au pourcentage où ils n'ont pas été retrouvé.
- *Suivi par scénario :* pour chaque scénario existant, représentation graphique du pourcentage de vides de ligne où les modèles ont été trouvés RFT, par rapport au pourcentage où ils ont été trouvés RST et au pourcentage où ils n'ont pas été retrouvé.

Par exemple, grâce à ce type de suivi sur une période donnée, il peut être observé une augmentation de la proportion de vides de ligne où les éléments sont retrouvés RST. Cela représente une dérive qui doit être traitée. A long terme, cette analyse des tendances doit permettre de déterminer des actions préventives à mettre en place.

De manière générale, il est nécessaire que les résultats soient revus et analysés régulièrement pour pouvoir être utiles.

b. Actions concernant le matériel

L'action matérielle majeure est la création des modèles dédiés à l'activité. Pour permettre leur sécurisation à chaque utilisation, il est pertinent que ces modèles soient stockés dans une boite ou mallette dédiée identifiée *« Kit de Test LLC »* à accès restreint. Cette boite doit à minima contenir les éléments suivants :

- Le logbook précédemment défini et dédié au LLC,
- Tous les modèles identifiés.

c. Actions concernant le personnel

Les **placeurs de modèles** doivent être formés à cette tâche à l'aide de toute la documentation adaptée. Comme toute formation, elle fait intervenir de la théorique et de la pratique (mises en situation), en utilisant tous les éléments pertinents : Instruction, documents annexes, logbook, boite test et modèles. Il faut faire des exercices de mises en situation pour qu'ils puissent se familiariser avec tous les éléments et les points de placement. Cette formation est très importante car c'est sur les placeurs de modèles que repose en grande partie la réussite de l'activité. Ils doivent maitriser l'activité aussi bien que l'investigation, les discussions qui doivent être engagées avec l'opérateur en cas de besoin. En effet, l'activité va bien au-delà de l'unique placement des modèles et de leur réconciliation à la fin de l'activité.

Tout au long de l'activité de vide de ligne, le placeur de modèles doit observer attentivement la façon de faire de l'opérateur. Après l'activité, il doit lui faire un retour ou feedback concernant sa méthode : les points positifs, ce qu'il a correctement réalisé, les points qui peuvent être amélioré, etc. Ce retour permet d'entreprendre une discussion avec l'opérateur afin d'échanger sur d'éventuelles problématiques rencontrées, et réfléchir avec lui sur celles-ci. Cette réflexion sur les problématiques rencontrées par les opérateurs lors de leurs vides de ligne pourra être poursuivie plus tard avec d'autres membres de l'équipe support. Elle aura pour but de trouver des actions préventives ou correctives à mettre en place pour résoudre les problématiques relevées. Si ces étapes de retour et de discussion ne sont pas réalisées correctement, il y aura moins d'intérêt au LLC.

Les **opérateurs** prenant part à cette activité n'ont pas à recevoir une formation spécifique. Ils sont déjà formés au vide de ligne. Néanmoins, ils doivent impérativement recevoir une information sur le LLC pour percevoir correctement cette activité à laquelle ils vont participer.

La communication peut être réalisée par des membres de l'équipe projet. Elle est nécessaire pour que les opérateurs comprennent au mieux les bénéfices de cette activité et y adhérent.

L'activité doit être définie : son flux détaillé et expliqué, et ses objectifs clairement définis. L'accent doit être mis sur le fait que cette activité est un outil permettant de mettre en lumière les problématiques avant qu'elles ne génèrent des déviations et donc un risque pour le patient. C'est un outil d'amélioration continue.

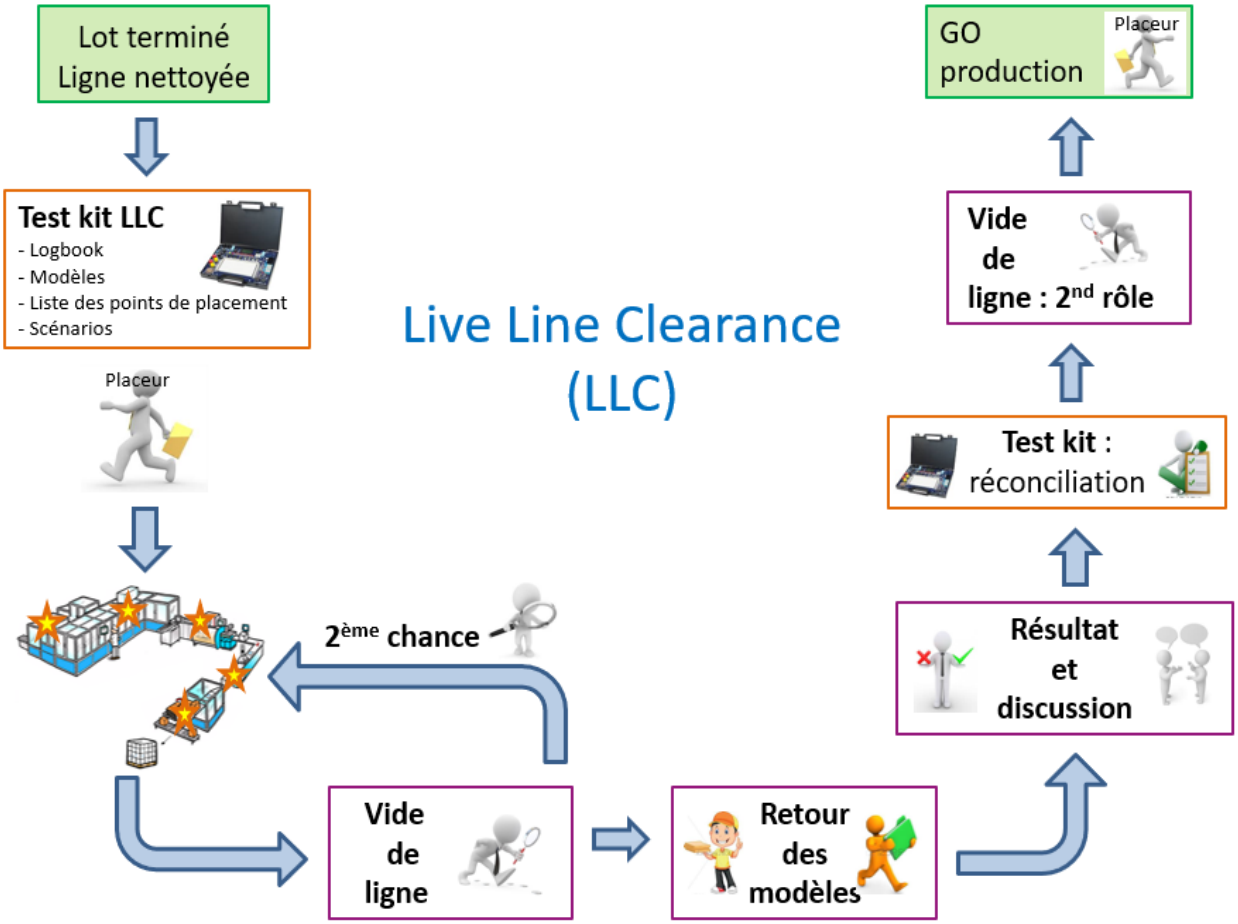
Les opérateurs doivent être conscients que les discussions qui seront entreprises à la suite des LLC seront ouvertes, positives, pro-actives et non punitives. Pour que tout fonctionne, tous les participants doivent être dans cet état d'esprit. Il faut clairement rassurer les opérateurs sur les craintes qu'ils pourraient avoir quant à la visée de cette activité et s'assurer qu'ils ont bien compris, saisi le but. Cette activité ne doit absolument pas être perçue soit comme une surveillance renforcée du vide de ligne, ou bien comme un exercice pouvant aboutir à une sanction (exemple : déshabilitation vide de ligne). Ces craintes doivent être ôtées par les personnes qui diffusent l'information, et l'objectif clairement partagé : il s'agit d'un entrainement.

Pour ce qui est du déroulement de l'activité en elle-même, il est très important d'informer les opérateurs que cette activité ne remet pas en question le vide de ligne tel qu'il est réalisé habituellement. Ils ne doivent pas modifier les actions qu'ils entreprennent pendant un vide de ligne. Celui-ci doit être déroulé comme d'habitude, le but n'est pas seulement de retrouver les éléments dissimulés, il est et reste toujours de retrouver tout élément potentiellement encore présent ne devant pas s'y trouver.

D'autres personnes sont amenées à intervenir dans le cadre du LLC. Ce sont les **personnes qui participent au suivi de l'activité** : maintien des documents et des modèles, suivi des résultats et analyse des tendances. Il est préférable qu'il y ait une personne référente dédiée à cette tâche pour que les communications et le suivi des actions soient facilités avec les différentes parties prenantes : le management, la production, les placeurs, l'AQ.

Une fois toutes les actions implémentées, le LLC peut commencer à être utilisé. La Figure 26 représente le flux simplifié de l'activité.

Figure 26. Schéma récapitulatif du flux de l'activité du LLC



A partir du moment où le LLC est mis en place dans un secteur de conditionnement, il est pertinent d'organiser des audits périodiques sur le terrain afin de vérifier que l'activité est réalisée conformément aux requis définis dans les instructions.

1.5. Résultats attendus

Les résultats attendus découlent directement des objectifs généraux définis précédemment.

Le **moyen de validation objectif de l'activité de vide de ligne** que représente le LLC permet d'apporter des données reflétant le contrôle du processus de vide de ligne. Pour cela, il faut considérer les tendances qui se dégagent des résultats obtenus sur plusieurs LLC.

Effectivement, si les opérateurs trouvent les éléments dissimulés sur la ligne de façon RFT : l'objectif est atteint, c'est un indicateur témoignant que le procédé est sous contrôle.

Si les opérateurs ne trouvent pas tous les modèles en RFT ou RST : l'objectif n'est pas atteint, c'est un indicateur signalant une dérive au niveau de la performance des opérateurs et potentiellement une dérive du procédé.

Quand l'objectif n'est pas atteint, il est nécessaire de mener une investigation en échangeant avec l'opérateur afin de savoir pourquoi il n'a pas retrouvé le ou les modèle(s). Quels sont les éléments qui ont fait qu'il n'a pas retrouvé le modèle ? Il est possible de mettre en œuvre des actions préventives afin d'éliminer le risque que ce problème génère des incidents à l'avenir. Ces actions peuvent être décidées et entreprises directement à la suite de la discussion post-LLC. Cela peut être par exemple, entreprendre l'action de reformer l'opérateur au vide de ligne. Les actions préventives peuvent aussi être décidées et mises en place plus tard à la suite des analyses régulières approfondies des résultats globaux.

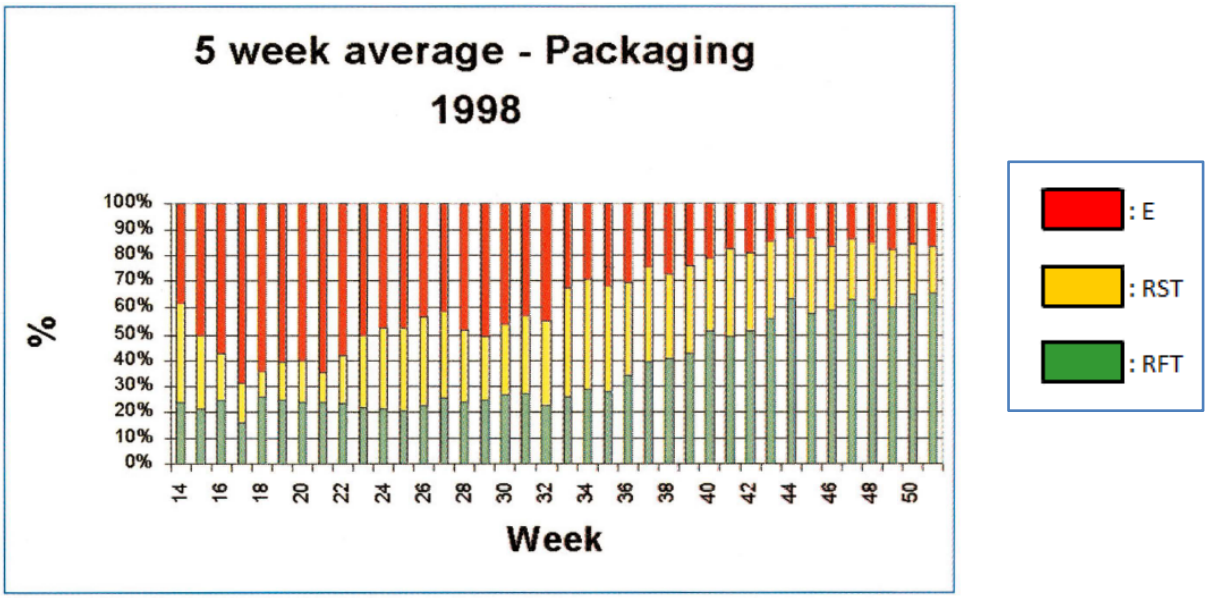
Quel que soit le moment de mise en place de l'action, immédiate ou bien après le LLC, les actions entreprises peuvent concerner différents domaines :

- Méthodes :
    - La modification du système documentaire du LLC : mise à jour des points de placement (ajouts ou retraits), mise à jour des scénarios si certaines localisations se révèlent être maitrisées par tous les opérateurs par exemple,
    - La modification des éléments supportant le vide de ligne : mises à jour des instructions de vide de ligne, modification de la formation ou de la re-certification des opérateurs (méthodologie, support).
- Moyens : modification dans les équipements, blocage, sécurisation des zones de rétention repérées, mise en place de miroirs/lumières pour voir les zones inaccessibles,
- Main d'œuvre : compétence à renforcer, reformation, communication à tous les opérateurs sur des zones de rétention non maitrisées par la majorité, etc…

Finalement, au-delà de sécuriser et monitorer la performance du vide de ligne, cette activité a pour but d'optimiser et d'améliorer le travail de réalisation du vide de ligne.

Globalement, grâce à la mise en place de tout ce système, le résultat envisageable et à atteindre est l'augmentation du pourcentage de RFT par rapport aux RST et E. Tom Duffy, créateur du concept du LLC a d'ailleurs atteint des résultats très positifs concernant le taux de RFT dans une industrie où il a implémenté le LLC (3). La Figure 27 représente graphiquement les résultats obtenus dans cette industrie : elle représente le pourcentage de vides de ligne RFT, RST et E en fonction du temps. Sur cette figure, nous pouvons voir qu'au fur et à mesure que les vides de ligne se sont succédé, la proportion d'éléments retrouvés RFT a augmenté : initialement, cette proportion était d'environ 20 % et elle a fini par atteindre près de 60 %, ce qui témoigne d'une amélioration nette et continue du processus (voir Figure 27).

Figure 27. Evolution des pourcentages RFT/RST/E au cours du temps dans une industrie utilisant le LLC (3)



Le LLC concourt aussi à **maintenir l'attention, la concentration** des opérateurs pendant la tâche critique du vide de ligne dans le temps. Par rapport à un fonctionnement normal, les opérateurs trouvent ici des modèles à chaque vide de ligne, ce qui permet de maintenir un haut niveau de concentration et permet un focus augmenté de leur part. L'habitude de ne rien découvrir au vide de ligne qui s'installait petit à petit en temps normal n'a plus sa place.

Cette activité fondée sur les modèles augmente leur **expertise visuelle** car ils trouvent des éléments. Ils sont plus habitués, entrainés à en voir et seront plus à même de voir des éléments inattendus autres que des modèles.

Finalement, en réalisant cette activité, contrairement à un vide de ligne classique, les opérateurs perçoivent plus concrètement s'ils réalisent correctement la tâche ou non. Ce qui est très important car c'est grâce à cela qu'ils pourront échanger entre eux sur les problèmes rencontrés, s'améliorer dans leur tâche.

1.6. Limites

Comme tout projet, le LLC a des limites. Dans le contexte actuel, l'attention est portée sur l'augmentation de la performance pour produire davantage de lots pendant un laps de temps donné. Cela passe notamment par la diminution des temps de changements de lot donc de vide de ligne.

Vis-à-vis de ce point, un inconvénient peut survenir en mettant en place le LLC : le temps nécessaire pour préparer, dérouler et clôturer cette activité peut augmenter la durée du changement de lot. Les étapes de vérification du kit, de placement des modèles et de réconciliation nécessitent du temps, qui n'est pas prévu dans les étapes habituelles de vide de ligne. Cependant, ce temps supplémentaire utilisé peut être récupéré ailleurs. En effet, grâce au LLC, il est attendu que le nombre de déviations de vide de ligne soit diminué. Ainsi, il est donc envisageable de gagner du temps de ce côté-là : s'il y a moins de déviations, il y aura moins d'activités de vide de ligne additionnel à réaliser pour revenir en conformité, moins d'investigations à mener sur ligne, etc… Sur ce point, la perte et la gain de temps amenés par LLC peuvent donc s'équilibrer.

De plus, un autre élément du LLC peut augmenter le temps de changement de lot. Si les opérateurs ne retrouvent pas les éléments dissimulés à leur premier passage, ils doivent renouveler l'opération donc le temps de la tâche de vide de ligne est augmenté. Au démarrage du LLC, le risque est donc de voir le temps dédié au vide de ligne augmenter. Pour ce désavantage n'en est pas un à long terme, car au bout d'un certain temps, les performances de l'activité vont s'améliorer du fait de l'adaptation des opérateurs, de leur détermination à faire bon du premier coup, des actions de prévention mises en place et autres. Donc le temps pour retrouver les éléments s'en verra diminuer.

Le second risque concerne les ressources nécessaires pour maintenir et faire vivre l'activité. Il faut mobiliser une ou plusieurs ressources pour s'occuper de cette activité : les placeurs et à minima une personne qui réalise le suivi général de l'activité.

Compte-tenu que ces ressources ne sont pas prévues dans le périmètre des ressources courantes nécessaires à la production (Production, AQ, CQ, Logistique…), cela représente un investissement notable pour l'industrie et cela peut être un frein à la mise en place de cette activité.

Le LLC est un système destiné à être vivant, évolutif au cours du temps. Les points de placement et les scénarios doivent évoluer dans le temps. Ils ne peuvent pas rester les mêmes car, au fur et à mesure des vides de ligne qui se déroulent, il y a un risque qu'ils soient connus de tous les opérateurs A long terme, le maintien des effets bénéfiques de cette activité reposera donc sur son évolutivité. Le système ne doit pas s'essouffler. Par exemple, il faudra renouveler, enrichir les points de placement et les scénarios utilisés en fonction des déviations qui peuvent malgré tout survenir. Bien que cette activité soit annexe à la production, il est important qu'elle soit suivie avec un haut niveau d'attention, comme une activité de production à part entière.

1.7. Avantages

Néanmoins, cette activité présente de nombreux avantages par rapport à la gestion des défaillances de vides de ligne classiques.

Tout d'abord, pour le LLC, en cas de résultat négatif, le terme utilisé pour définir le problème ne sera pas une « déviation » car l'incident a lieu dans le cadre d'une activité encadrée. C'est un avantage important : ce n'est pas une déviation, il n'y a donc pas de risque pour le patient et pas d'impacts sur les indicateurs de performance de l'industrie. L'atmosphère est donc propice à une investigation ouverte et potentiellement plus fructueuse.

Cette investigation a d'ailleurs lieu directement après la découverte du résultat, soit au plus près du problème et avec les personnes directement impliquées. Ce n'est pas le cas dans le cadre d'une déviation où l'incident initial est survenu plusieurs heures voire jours auparavant. Au moment de la découverte, le ou les opérateur(s) impliqué(s) ne sont généralement pas présents et ne peuvent pas participer directement à l'investigation. Si jamais ils sont présents, leur utilité est limitée car du temps s'est écoulé et il y a donc peu de chances qu'ils aient des souvenirs du vide de ligne défaillant.

Alors qu'au cours de l'activité LLC, avec la personne intéressée présente et aucune perte de souvenir possible, l'investigation a toutes les chances d'aboutir à des actions préventives adaptées et pertinentes car toutes les conditions et informations nécessaires sont réunies.

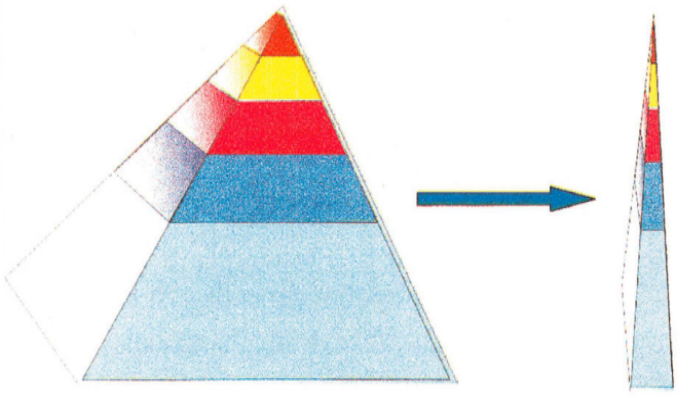
1.8. Délivrables attendus

Cette activité permet de s'attaquer de front au problème de récurrence en suivant la performance du vide de ligne LLC après LLC. Cette validation met en lumière les dérives de manière presque instantanée, et permet de les traiter à ce moment-là ou bien au moment du suivi des tendances effectué de manière régulière. Tout cela a donc lieu avant que surviennent d'éventuelles déviations. Cette activité sert d'alerte.

Compte-tenu de ces éléments, si l'on applique correctement cette activité, l'effet quantifiable attendu est de voir une diminution du nombre de déviations vide de ligne sur la ligne de conditionnement. Cependant, cet effet ne sera pas observable à court terme car un temps de latence est nécessaire pour pouvoir interpréter les résultats. En effet, les incidents de vide de ligne sont des événements imprévisibles qui peuvent être relativement espacés dans le temps.

La diminution des incidents devrait concerner tous les incidents qu'ils soient majeurs ou mineurs, soit la pyramide entière des déviations (Figure 28). Cela ne pose aucun problème car il est nécessaire de maitriser toute défaillance de vide de ligne, qu'elle présente un risque ou non. Maîtriser des incidents ne générant pas de risque pour le patient améliore tout d'abord la maitrise du processus et permet aussi indirectement de diminuer le risque que des incidents plus graves ne surviennent. Il est nécessaire de maitriser sa ligne de conditionnement et cela passe par la maitrise de tous les types de défaillances.

Figure 28. Objectif ultime du LLC : réduction de la pyramide des dévations (3)



A la vue des avantages et des limites, certaines industries peuvent choisir de ne pas mettre en place cette activité telle quel. Trois aménagements sont possibles pour pouvoir bénéficier des bienfaits de cette activité à différentes échelles.

4. Aménagement du « Live Line Clearance »

4.1. Outil de suivi régulier non systématique

Une alternative peut être d'implémenter le LLC en tant qu'outil de suivi régulier mais cette fois-ci de manière non systématique. Il n'est pas utilisé à chaque vide de ligne. L'activité est réalisée à fréquence régulière afin de suivre les résultats, mais de manière moins précise.

Le principe ne change pas, le LLC participe toujours à un suivi de la performance du vide de ligne, mais plus espacé dans le temps. Il permet d'atteindre les objectifs communs au LLC :

- Moyen de validation objectif de l'activité de vide de ligne,
- Moyen de mesure de la performance pour les opérateurs.

Cependant, l'inconvénient majeur est que, contrairement au LLC utilisé à chaque vide de ligne, cet outil ne représente pas un moyen de maintien de l'attention, concentration aussi robuste que le LLC systématique, ni un véritable entrainement visuel. Il est plutôt un outil permettant de casser la routine. Tom Duffy, concepteur du principe du LLC, s'appuie d'ailleurs sur une partie de cet inconvénient pour déconseiller l'utilisation de cet outil de manière non systématique (22). Le fait que cette activité soit réalisée ponctuellement de manière régulière supprime un objectif du LLC : il ne fait plus office d'outil de maintien de l'attention. Les vides de ligne qui ne sont plus surveillés et où il n'y a pas de modèles s'enchainent, donc il n'y a plus de moyens de savoir s'il y a un problème et l'attention peut commencer à décroitre. Les incidents de vides de ligne peuvent alors réapparaitre. Il faut donc bien évaluer les besoins de son process pour choisir l'option à mettre en place.

4.2. Outil de formation au vide de ligne

Le deuxième aménagement possible est complètement différent. Il relève de l'utilisation de l'activité LLC en tant qu'outil de formation terrain au vide de ligne. En lieu et place de former un opérateur sur une ligne vide de tout élément comme elle devrait l'être, utiliser cette activité permet de former les nouveaux opérateurs en leur faisant découvrir des éléments durant leur formation. C'est un véritable entrainement visuel.

Cet outil de formation peut aussi être utilisé comme méthode d'évaluation finale de la formation : il peut être envisageable de créer des scénarios spécifiques représentatifs que doivent réaliser et réussir tous les opérateurs en formation pour pouvoir être habilités, qualifiés pour l'activité de vide de ligne. Cette méthode de formation est plus robuste par rapport à l'habilitation de quelqu'un sur une ligne vide d'éléments.

4.3. Outil de re-formation ou re-certification

Le LLC peut être l'outil utilisé pour effectuer la re-formation ou re-certification régulière des opérateurs. Comme le vide de ligne est une activité critique, il s'avère pertinent de s'assurer de manière périodique que les opérateurs réalisent toujours l'activité conformément à ce qui est attendu. Cela fait office de formation continue requise par les BPF. Utiliser le LLC et les modèles dissimulés sur la ligne permet de vérifier concrètement si les opérateurs sont toujours qualifiés pour le vide de ligne. S'ils échouent des mesures doivent être entreprises pour les re-qualifier.

A côté de toutes les solutions énoncées jusqu'à maintenant, il existe d'autres pistes envisageables. En effet, il serait possible d'utiliser des nouvelles technologies déjà mises en place dans d'autres domaines industriels. Parmi elles, on peut citer les réalités virtuelle et augmentée.

5. Innovation : l'utilisation des réalités virtuelle et augmentée

Depuis 2018, les réalités virtuelle et augmentée, respectivement *Virtual Reality (VR)* et *Augmented Reality (AR)* sont en pleine expansion grâce à des avancées récentes qui les ont rendues plus performantes et donc plus largement utilisables. Depuis, ces technologies se rependent à de nombreuses industries comme l'automobile, la fabrication et l'énergie où elles sont en cours de test ou de mise en place. Celles-ci mettent en œuvre des outils novateurs qui constituent une porte d'entrée vers la digitalisation de différentes activités et leur amélioration. D'après une étude menée par l'Institut de recherche français Capgemini (23), ces technologies se révèlent avoir des résultats très positifs dans différents domaines tels que le support à la conception, l'assemblage, la réparation et la maintenance. Sur près d'une centaine d'entreprises étudiées, 75 % ont généré plus de 10 % de bénéfices opérationnels en implémentant à large échelle ces technologies. Ces bénéfices comprennent une hausse de l'efficience et de la performance des activités (23).

Alors pourquoi ne pas tester et implémenter ces technologies dans l'industrie pharmaceutique ? Est-ce que ces technologies pourraient apporter des solutions face à la récurrence des défaillances de vides de ligne ? La réponse est oui. Ces technologies pourraient avoir une application en permettant de refondre, repenser complètement deux processus intervenant dans le vide de ligne, à savoir :

- La formation des opérateurs au vide de ligne,
- Le déroulement du vide de ligne lui-même.

Cette refonte aurait pour but d'améliorer, d'optimiser et de soutenir au mieux ces processus.

5.1. Réalité virtuelle (VR)

a. Définition

La réalité virtuelle crée un environnement interactif entièrement numérique qui fournit une expérience synthétique totalement close incorporant une rétroaction auditive et visuelle (Figure 29).

Figure 29. Représentation de la Réalité Virtuelle (VR) (23)

Elle est souvent expérimentée à travers l'utilisation d'un dispositif de visualisation à placer sur la tête (23). Grâce à ses caractéristiques d'activité 100 % numérique, cette technologie peut être utilisée pour réaliser de la formation.

La réalité virtuelle commence déjà à être testée voire mise en place dans certaines industries pharmaceutiques à des visées de formation. Cela est notamment rendu possible grâce au travail et à l'expertise d'entreprises spécialisées dans le développement de modules de formation professionnelle en réalité virtuelle. Ces entreprises peuvent accompagner les industries de la conception de leur projet jusqu'à sa mise en œuvre sur le terrain, autant sur la partie logicielle que sur la partie matérielle.

Pour donner un exemple, l'entreprise UniVR Studio a récemment développé pour une industrie pharmaceutique une formation en réalité virtuelle permettant de former les techniciens de laboratoire à la fabrication de vaccins. L'objectif du développement de cette formation était de pouvoir accélérer la formation tout en en augmentant sa qualité et son efficacité, pour avoir des collaborateurs plus efficaces, tout en limitant l'impact sur la production (24). Il apparait donc possible d'utiliser cette technologie dans le cadre de la formation au vide de ligne.

b. Application à la formation au vide de ligne

Comme nous l'avons vu dans la Partie 2, la formation est un élément primordial à la correcte conduite d'une activité. Des bénéfices peuvent être attendus de l'utilisation de la réalité virtuelle dans ce domaine. Une formation utilisant la réalité virtuelle serait opposée sous de nombreux points à celle qui existe aujourd'hui.

Faire la formation pratique au vide de ligne en réalité virtuelle permettrait de faire la formation dans une salle dédiée hors de la ligne de conditionnement, avant de faire des vides de ligne réels. L'opérateur serait immergé avec un casque de visualisation dans un environnement virtuel qui reproduit fidèlement une ligne de conditionnement et son atmosphère réelle. Pour pouvoir se rapprocher de la réalité, l'environnement peut être complété d'éléments circonstanciels : autres opérateurs qui travaillent dans la zone, bruit ambiant, éléments étrangers dissimulés dans les équipements, etc. Dans la formation habituelle, l'environnement est biaisé par l'absence de tous ces éléments circonstanciels.

De manière concrète, la réalité virtuelle peut reposer sur la mise en œuvre d'exercices scénarisés qui simulent un vide de ligne. Dans ce cadre, l'opérateur pourrait être laissé en totale autonomie immersive dans un exercice où il va réaliser les tâches de vide de ligne comme dans la réalité. Des éléments pourraient être dissimulés dans l'environnement virtuel comme dans le LLC, mais sans toute la logistique nécessaire autour. Les avantages de cette méthode sont variés.

Premièrement, la localisation de l'activité serait intéressante. Elle n'est pas réalisée sur « la » ligne de conditionnement réelle contrairement à la formation traditionnelle. Sa réalisation ne nécessite pas la disponibilité de la ligne et n'impacte donc pas la productivité. Elle peut donc être réalisée à n'importe quel moment.

Deuxièmement, il n'y aurait pas forcément besoin qu'un formateur soit constamment présent durant chaque exercice car l'opérateur est autonome une fois l'exercice scénarisé lancé. Ainsi, cette formation ne serait donc pas aussi consommatrice de ressources humaines que la formation traditionnelle.

Cela ne remet pas en question la nécessité et l'utilité d'un formateur dans les phases de formation théorique. Elles seraient toujours nécessaires.

L'autre avantage à être seul dans son environnement virtuel serait de diminuer le biais lié au fait que l'opérateur se sente observé par son formateur par rapport à une formation classique. Même si nous n'en sommes pas conscients, nous modifions souvent un aspect de notre comportement si nous nous sentons observés par quelqu'un. Cela porte un nom en psychologie, c'est l'effet Hawthorne (25). Se sentir seul permet donc d'atténuer cet effet qui peut représenter un biais vis-à-vis de la réalisation correcte de l'activité : l'opérateur a moins de chances de modifier son comportement.

Être dans un monde virtuel permettrait aussi de diminuer le stress de l'opérateur en formation. Comme l'opérateur n'est pas dans la réalité, il est soumis à moins de pressions : l'opérateur peut se tromper sans que ça n'ait aucun impact pour le patient, et il n'y a pas de contrainte de temps liée à la production. De plus, cette technique de formation serait ludique. Ces circonstances font de la réalité virtuelle un environnement propice à une bonne assimilation des éléments.

Si nous récapitulons, les points positifs de cette formation seraient les suivants :

- Rapprochement des conditions réelles d'exercice : simulation des conditions de production normales, environnement, personnel, etc.,
- Diminution de l'utilisation des ressources de production et de formateurs : pas de sollicitation de la ligne de conditionnement, pas de préparation nécessaire, le formateur n'a pas à être présent dans toutes les phases,
- Diminution du biais d'observation par le formateur,
- Contexte de formation moins stressant et ludique.

Tout cela pourrait concourir à faciliter l'apprentissage de toutes les activités relatives au vide de ligne et donc rendre la formation plus efficace et l'assimilation des informations plus durable. Cela participerait indirectement à diminuer le risque que les opérateurs réalisent incorrectement leurs opérations au cours du temps.

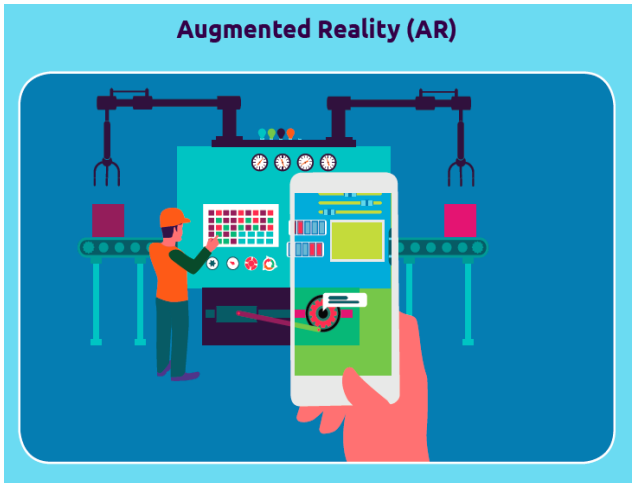
Dans le cas de notre problématique de vide de ligne, les applications possibles de la réalité virtuelle sont limitées à la formation car elle isole complètement les individus du monde réel et donc de l'activité que l'on souhaite améliorer, le vide de ligne. Cela permet d'apprendre dans des circonstances non difficiles physiquement pour les opérateurs qui se sentent en sécurité.

5.2. Réalité augmentée (AR)

a. Définition simple

Le principe de la réalité augmentée consiste à superposer une couche numérique sur le monde physique. Cette couche numérique intègre des détails virtuels au sein l'environnement physique et réel pour améliorer ou « augmenter » l'expérience du monde réel.

Figure 30. Représentation de la Réalité Augmentée (AR) (23)



Ce type de technologie est expérimenté avec différents équipements : smartphones, tablettes, lunettes et écrans à disposer sur la tête (23).

Cette technologie peut s'appliquer dans les domaines liés plus directement à la production car elle permet la visualisation réelle de la ligne contrairement à la réalité virtuelle.

b. Application comme support de la réalisation du vide de ligne

La réalité augmentée pourrait être utilisée comme un support à la réalisation du vide de ligne. Elle pourrait guider les actions à réaliser étape par étape en faisant apparaitre des signaux visuels ou textuels sur les zones de la ligne de conditionnement.

Concrètement, ces signaux peuvent matérialiser des actions à réaliser comme « ouvrir un carter », « déplacer une pièce » en localisant la zone concernée à l'aide d'une flèche ou d'un cercle par exemple. Ils peuvent aussi indiquer des zones à regarder et leurs modalités avec ces mêmes signaux. Cela permettrait de diminuer la probabilité d'oublier une étape, un équipement à observer. Il peut être mis en œuvre des signalisations particulières pour signaler les zones de rétention à risques important.

Dans le cadre de la réalisation pure du vide de ligne, il serait pertinent d'utiliser un système de visualisation de type lunettes plutôt qu'une tablette ou autre pour avoir les mains libres pour réaliser les actions manuelles requises durant l'activité.

Cette technologie fournirait du contenu aux opérateurs directement pendant leurs activités sans qu'ils aient à faire une action. Ils n'auraient qu'à regarder ce qu'il se passe devant leurs yeux.

Cet outil serait une façon d'intégrer les requis de l'instruction de vide de ligne à l'activité elle-même. Nous pourrions l'assimiler à une sorte d'instruction « vivante ». Il est cependant difficilement imaginable de faire apparaitre tous les éléments de l'instruction sur la couche numérique. C'est pourquoi l'instruction vide de ligne devra donc probablement toujours exister. Celle-ci peut être disponible sur format papier. Mais à l'ère du numérique, il est aussi possible d'imaginer qu'elle soit accessible numériquement : via une tablette ou bien directement sur l'équipement de visualisation de la réalité augmentée (via une interface). Cela permettrait à l'opérateur d'avoir l'instruction disponible sans délais en cas de doutes ou d'interrogations. De nombreuses possibilités sont envisageables et à évaluer.

Telle que définie, cette technologie pourrait donc permettre de remodeler complètement la réalisation actuelle du vide de ligne connue depuis de nombreuses décennies. Les ambitions et gains envisageables associés sont les suivants :

- *Favorisation du suivi de l'instruction :* la technologie guide les opérateurs en leur donnant des indications sur les actions à réaliser étape après étape. Grâce à une aide de la sorte, les actions ont plus de chance d'être réalisées correctement. Cela permet de diminuer le risque que l'opérateur oublie de réaliser une de ses actions, donc les erreurs humaines. Par exemple, le risque qu'un opérateur oublie de vérifier une zone donnée et donc y laisse un élément est diminué. Ce qui diminue de manière consécutive le risque de défaillances de vide de ligne.
- *Standardisation du vide de ligne entre tous les opérateurs :* les opérateurs reçoivent tous les mêmes indications transmises par les lunettes pour les guider, il y a une donc une réduction de la variabilité inter-opérateurs et une augmentation de la reproductibilité, ce qui contribue aussi à la réduction des erreurs humaines.

Globalement, cette digitalisation permettrait d'obtenir un vide de ligne plus efficace, performant et homogène entre les opérateurs.

Pour implémenter ces deux types de technologies, le challenge majeur est l'investissement considérable qu'elles nécessitent. Il faut investir dans des éléments matériels tels que les équipements de visualisation ; mais aussi dans des logiciels, systèmes et interfaces qui permettent de faire fonctionner la technologie et d'assurer son intégration et sa communication avec les systèmes existants de l'industrie. Pour mettre en place et maintenir ces technologies, il faut nécessairement engager des ressources humaines qualifiées. Elles devront s'assurer que ces technologies fonctionnent correctement et conformément à l'attendu afin de garantir leur fiabilité pour une utilisation sereine et pérenne. Aux vues de ces investissements, il est donc préférable de réaliser des tests avant de se lancer dans l'installation durable de ces technologies.

Quoiqu'il en soit, de plus en plus d'industries se tournent actuellement vers ces technologies et les premiers résultats sont prometteurs et très encourageants pour l'avenir. Pour leur application au vide de ligne, à la vue des points positifs et gains envisageables relevés pour chacune de ces technologies, leur implémentation pourrait se révéler tout aussi prometteuse et fructueuse.

6. Perspectives : automatisation de la détection d'éléments inattendus

Comme les avancées technologiques évoluent à une vitesse très importante, il est possible de songer à des solutions encore plus avancées et révolutionnaires. Et si dans le futur, les nouvelles technologies permettaient d'automatiser la détection d'éléments inattendus sur une ligne de conditionnement ? Cela permettrait en quelque sorte d'anticiper l'étape vide de ligne.

Cette innovation pourrait passer par la mise en place d'un système complet de caméras disposées dans tous les équipements de la ligne de conditionnement. Ces caméras permettraient de filmer toute la ligne de manière continue. Le système vidéo serait relié à un système de reconnaissance capable de détecter des éléments inattendus à des endroits donnés de la ligne de conditionnement. Pour ce faire, le système de reconnaissance s'appuierait sur une base de données à créer qui comprendrait tous les éléments susceptibles d'être retrouvés sur la ligne.

Une fois que le système de reconnaissance détecterait un élément inattendu, il génèrerait une alarme signalant aux opérateurs la présence d'un élément à un endroit non désiré. Grâce à ce type de technologie futuriste, il serait possible de détecter la présence d'un morceau de notice coincé au sein d'un équipement ou tombé sur le bâti à la suite d'un bourrage de notices. Il serait aussi possible de détecter immédiatement un flacon tombé de la chaîne à produits à la suite d'un démontage. Ce type de technologie pourrait alerter en cours de lot pour éviter les incidents de vide de ligne au changement de lot.

Ce genre de solution est ambitieux et futuriste, et n'existe pas encore, mais représente tout ce que nous pouvons souhaiter de l'avenir.

Conclusion

Le secteur du conditionnement des médicaments est soumis à une problématique récurrente de défaillances de vie de ligne qui se révèle être multifactorielle et donc compliquée à résoudre.

Cette problématique peut être résolue par la mise en place d'un système permettant de suivre les résultats du vide de ligne au cours du temps. L'activité LLC a cette caractéristique. Elle a aussi d'autres avantages notables. En effet, en suivant les résultats du vide de ligne, elle permet de mettre en place des actions au plus près des problématiques avant que les défaillances de vide de ligne surviennent. Elle permet aussi de sécuriser et renforcer continuellement les compétences des opérateurs. Nous avons vu que cet outil pouvait également être aménagé pour la formation afin de bénéficier de plusieurs de ces avantages.

Pour traiter ce problème, il est aussi possible de se tourner vers d'autres solutions complètement différentes comme les nouvelles technologies : la réalité virtuelle et la réalité augmentée. Elles permettraient respectivement de revoir complètement les processus de formation au vide de ligne et de vide de ligne lui-même afin de pouvoir les améliorer et optimiser. Ces technologies novatrices représentent pour cette raison un véritable enjeu d'avenir.

Par ailleurs, les technologies progressent et se perfectionnent continuellement. Compte-tenu de cela, il est envisageable que ces technologies permettent à terme, d'aller plus loin que la refonte des processus existants. Elles pourraient potentiellement mener à une automatisation du vide de ligne et donc vers une sécurisation encore plus importante du vide de ligne.

Quelle que soit la solution choisie pour améliorer le vide de ligne, l'important est et restera toujours de rester attentif pendant les opérations de conditionnement, et d'entreprendre, en cas de survenue d'incidents, une démarche d'investigation et de recherche de solutions. Car tant qu'il y aura des incidents, il y aura une marge d'amélioration possible.

Références bibliographiques

1. Code de la Santé Publique. Legifrance [En ligne]. [Citation : 26 Avril 2020]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=4BBE37F137ACF0A8BDD9C89FFFC1CEDF.tplgfr41s_2?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20200203.

2. LEEM. Conditionnement des médicaments : pourquoi il est si important pour le patient ? [En ligne] Janvier 2013. [Citation : 15 Mars 2020] Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/Essentiel Conditionnement_du_medicament.pdf.

3. Duffy Thomas D. Live Line Clearance. European Pharmaceutical Review. 1999.

4. FDA. Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts. FDA U.S. Food & Drug Administration. [En ligne]. [Citation : 11 Avril 2020]. Disponible sur : https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts.

5. ANSM. Retrait de lots et de produits - Médicaments. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produit de santé. [En ligne] [Citation : 11 Avril 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits.

6. European Commission. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. European Commission. [En ligne]. [Citation : 24 Mars 2020]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en.

7. FDA. Electronic Code of Federal Regulations - Title 21 Food and Drugs. E-cfr. [En ligne]. [Citation : 25 Février 2020]. Disponible sur : https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=3ee286332416f26a91d9e6d786a604ab&mc=true&tpl=/ecfrbrowse/Title21/21tab_02.tpl

8. ICH. Welcome to the ICH Official Website. ICH harmonisation for better health [En ligne]. Disponible sur : https://www.ich.org/.

9. FDA. Federal Register, Vol. 43, NO. 190 – Friday, September 29, 1978. FDA. [En ligne]. [Citation : 26 Avril 2020]. Disponible sur : https://www.fda.gov/media/78493/download.

10. ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (version Mai 2019).

11. Trehel Camille. Gestion du risque de contamination croisée en industrie pharmaceutique. Thèse d'exercice, Sciences pharmaceutiques : Université de Bordeaux : 2015 ; 30.

12. Steffens MC, von Stülpnagel R and Schult JC (2015). Memory Recall After “Learning by Doing” and “Learning by Viewing”: Boundary Conditions of an Enactment Benefit. Front. Psychol. 2015 Dec 17 ; Vol. 6 (1907).

13. ANSM. GUIDE D’AIDE à la déclaration des signalements de défauts de qualité sur un médicament au pôle DQRS/Défauts Qualité du Médicament de la Direction de la Surveillance de l'ANSM. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne]. [Citation : 09 Avril 2020]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/42971fc75aa06fc0e5612cae73293ee6.pdf.

14. Ordre National des Pharmaciens. Les chambres de discipline. Ordre National des Pharmaciens. [En ligne]. [Citation : 14 Juin 2020]. Disponible sur : http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Assurer-le-respect-des-devoirs-professionnels/Les-chambres-de-discipline.

15. L’INSULINE : LE TRAITEMENT DU DIABÈTE PAR L’INSULINOTHÉRAPIE. Fédération Française des Diabétiques. [En ligne]. [Citation : 11 Avril 2020]. Disponible sur : https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/insuline.

16. LEEM. Observatoire Sociétal du Médicament 2018 - IPSOS pour le Leem, La confiance des Français dans le médicament et les entreprises du médicament. LEEM. [En ligne] [Citation : 25 février 2020]. Disponible sur : https://www.leem.org/publication/observatoire-societal-du-medicament-2018-ipsos-pour-le-leem-8eme-edition.

17. Llopis Glenn. The 4 Most Effective Ways Leaders Solve Problems. Forbes (Nov 4, 2013) [En ligne] [Citation : 15 Avril 2020]. Disponible sur : https://www.forbes.com/sites/glennllopis/2013/11/04/the-4-most-effective-ways-leaders-solve-problems/#674675ea4f97.

18. Gillet-Goinard Florence, Seno Bernard. Dossier 6 – Résoudre un problème, Outil 32 : le QQOQCCP ou système quintilien. In : Gillet-Goinard Florence, Seno Bernard. La boîte à outils du Responsable Qualité. Edition : Dunod, 2012. p.106-107.

19. Gallant Joanna. Human Error: How To (Accurately) Identify & Address It Using Performance Models. Pharmaceutical Online (Mai 18, 2016) [En ligne] [Citation : 1 Mai 2020]. Disponible sur : https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/human-error-how-to-accurately-identify-address-it-using-performance-models-0001.

20. Barsalou, Matthew A. Root Cause Analysis : A Step-By-Step Guide to Using the Right Tool at the Right Time. Edition : CRC Press, Taylor & Francis Group, 2014. p. 17.

21. Poska Richard (coordinator). Human error and Retraining - An interview with Kevin O'Donnel, Ph.D, Irish Medicines Board (IMB). Journal of Validation Technology. Summer 2010. [En ligne]. [Citation : 6 Mai 2020.] Disponible sur : https://www.ivtnetwork.com/sites/default/files/Human.pdf

22. Duffy, Thomas D. Live Line Clearance™ process analytical technology. GMP review. Vol. 4, n°3. October 2005.

23. Capgemini Research Institute. Augmented and Virtual Reality in Operations. 2018. [En ligne]. [Citation : 7 Mai 2020.] Disponible sur : https://www.capgemini.com/wp-content/uploads/2018/09/AR-VR-in-Operations.pdf.

24. UniVR Studio. Formation en réalité virtuelle - Former par la réalité virtuelle les techniciens à la fabrication de vaccin. UniVR Studio. [En ligne]. [Citation : 18 Juin 2020] Disponible sur : https://www.univrstudio.com/project/simulation-vr-sanofi-pasteur/.

25. Wikipedia. Hawthorne effect. Wikipedia. [En ligne]. [Citation : 19 Mai 2020]. Disponible sur : https://en.wikipedia.org/wiki/Hawthorne_effect.

Annexe 1 : Description des 4 rappels de lot FDA potentiellement imputables à une contamination croisée, en 2019 ; données (4)

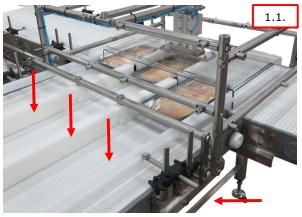
	Industrie pharmaceutique	Date	Dénomination spécialité	Substance(s) médicamenteuse(s) impactée(s)	Raison invoquée	Risque encouru	Nombre de cas de pharmacovigilance signalés
1	Dr. Reddy's Laboratories	04-02-2019	▪ Levetiracetam in 0.54% Sodium chloride Injection, 1500 mg/100 mL ▪ Poche de 100 mL pour perfusion intraveineuse	Levetiracetram (antiépilepique), 1500 mg/100 mL (voie intraveineuse)	▪ Identification sur la poche d'un étiquetage d'une autre spécialité (Levetiracetam in 0.75% Sodium Chloride Injection (1000mg/100ml)) ▪ La pochette externe en aluminium possède bien la correcte étiquette. Autres éléments composant le médicament conformes	Surdosage	Aucun
2	Alvogen Inc.	15-07-2019	▪ Fentanyl Transdermal System 12 mg/h ▪ Patchs transdermiques, boite de 5 patchs	Fentanyl (opioïde, puissant antalgique), patch transdermique, diffusion 12 mg/h (voie transdermique)	▪ Identification de patchs transdermiques de la spécialité Fentanyl Transdermal System 50 mg/h à la place des patchs 12 mg/h	Surdosage, dépression respiratoire grave, menaçant le pronostic vital ou mortelle	Aucun
3	Darmerica LLC	12-09-2019	▪ Quinacrine Dihydrochloride ▪ Poudre de principe actif (98,25 %) conditionnée en flacon ambré de 500 g/50 g/25 g	Quinacrine Dihydrochloride (agent antiprotozoaire, antirhumatismal, agent sclérosant intrapleural), poudre de principe actif (voie orale)	▪ Identification de la substance contenue dans les flacons comme étant de l'artémisinine (anti-malarique)	Détérioration de la maladie traitée, effets indésirables graves dus à une exposition prolongée...	Aucun
4	Aurobindo Pharma USA, Inc.	31-12-2019	▪ Mirtazapine 7,5 mg ▪ Comprimés, boîte de 500 comprimés	Mirtazapine (antidépresseur), comprimés 7,5 mg (voie orale)	▪ Identification des comprimés comme étant des comprimés de la spécialité Mirtazapine 15 mg	Surdosage : risque de sédation, agitation, tremblements, transpiration, troubles gastro-intestinaux, nausées...	Aucun

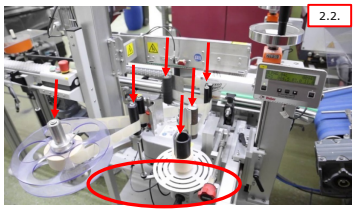
Annexe 2 : Description des 5 rappels de lot ANSM potentiellement imputables à une contamination croisée, en 2019 ; données (5)

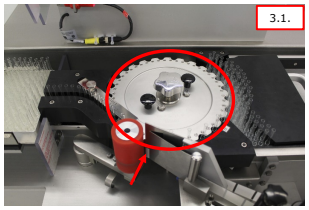
	Industrie pharmaceutique	Date	Dénomination spécialité	Substance(s) médicamenteuse(s) impactée(s)	Raison invoquée	Risque encouru	Nombre de cas de pharmacovigilance signalés
1	Sanofi-Aventis France	17-01-2019	▪ DEPAKINE 200 mg/ml et VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml ▪ Solution buvable, flacon 40 ml	Valproate de sodium (antiépilepique), solution buvable 200 mg/mL (voie orale)	▪ Identification d'un dispositif d'administration (pipette) destiné à un autre dosage (300 mg/mL) dans un étui ▪ Autres éléments composant le médicament conformes	Sous-dosage	Un cas
2	UCB Pharma SA	15-03-2019	▪ KEPPRA 250 mg ▪ Comprimés pelliculés, boite de 60 comprimés	Lévétiracétam (antiépilepique), comprimés, 250 mg (voie orale)	▪ Identification de blisters présentant la mention d'un dosage de 500 mg au lieu de l'attendu 250 mg ▪ Autres éléments composant le médicament conformes	Confusion, sous-dosage	Aucun
3	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES (RPG)	18-06-2019	▪ ECONAZOLE RPG 1 POUR CENT ▪ Poudre pour application cutanée, flacon de 30 g	Nitrate d'éconazole (antifongique), poudre pour application locale, 1% (1g/100g poudre)	▪ Identification de la notice d'une autre spécialité (Nitrate d'éconazole, 1%, crème) dans les étuis ▪ Autres éléments composant le médicament conformes	Confusion	Aucun
4	MYLAN MEDICAL SAS	27-08-2019	▪ OROZAMUDOL 50 mg Gé ▪ Comprimés orodispersibles, boîte de 30 comprimés	Chlorhydrate de tramadol (antalgique), comprimés orodispersibles, 50 mg (voie orale)	▪ Identification d'étuis présentent des mentions éronnées : - Absence de l'inscription en braille et du code CIP13 - Mention de « 10 comprimés » au lieu de « 30 comprimés » ▪ Autres éléments composant le médicament conformes	Confusion	Aucun
5	Galderma International	17-12-2019	▪ Retacnyl 0,05 % ▪ Crème, tube de 30 g	Trétinoïne (antiacnéique), crème (voie locale)	▪ Identification d'étuis d'une autre spécialité (Retacnyl 0,025 %, crème)	Sous-dosage	Aucun

Annexe 3 : Exemple d'instruction de vide de ligne avec une trame Quoi, Comment, Pourquoi

Partie 1 : Vide de ligne de l'étiqueteuse flacon A			
Etape	**Quoi (action à réaliser)**	**Comment (modalités de réalisation)**	**Pourquoi**
1	1. Réaliser le vide de ligne du convoyeur d'entrée des flacons (opérateur 1)	1.1. Contrôler la propreté et l'absence de flacons au niveau de : 1. **Sur le convoyeur d'entrée,** 2. **Sous le convoyeur d'entrée.** 1.2. Si ces zones ne sont pas propres, les nettoyer. 1.3. Si des éléments du lot en cours sont retrouvés, les mettre en rejet.	1.1, 1.2. et 1.3. Pour s'assurer que le convoyeur d'entrée est propre et vide de tout élément non nécessaire pour le lot suivant.
2	2. Réaliser le vide de ligne du distributeur d'étiquettes (opérateur 1)	2.1. Démonter le carter de protection du distributeur. 2.2. Contrôler la propreté et l'absence d'étiquettes au niveau : 1. **Du carter démonté** (laisser le carter démonté pour l'opérateur 2), 2. **Sur les rouleaux de passage des étiquettes** (en les faisant tourner un tour complet), 3. **Sur le bati sous le distributeur.** 2.3. Si ces zones ne sont pas propres, les nettoyer. 2.4. Si des éléments du lot en cours sont retrouvés, les mettre en rejet.	2.2., 2.3. et 2.4. Pour s'assurer que le distributeur d'étiquettes est propre et vide de tout élément non nécessaire pour le lot suivant.
3	3. Réaliser le vide de ligne de l'intérieur de l'étiqueteuse (opérateur 1)	3.1. Contrôler la propreté et l'absence de flacons et étiquettes au niveau de : 1. **La roue d'étiquetage,** 2. **La lèvre dispensatrice.** 3.2. Si ces zones ne sont pas propres, les nettoyer. 3.3. Si des éléments du lot en cours sont retrouvés, les mettre en rejet.	3.1., 3.2. et 3.3. Pour s'assurer que l'intérieur de l'étiqueteuse est propre et vide de tout élément non nécessaire pour le lot suivant.
4	4. Réaliser le vide de ligne du convoyeur de sortie des flacons étiquetés (opérateur 1)	4.1. Contrôler la propreté et l'absence de flacons et étiquettes au niveau de : 1. **Sur le convoyeur de sortie,** 2. **Sous le convoyeur de sortie.** 4.2. Si ces zones ne sont pas propres, les nettoyer. 4.3. Si des éléments du lot en cours sont retrouvés, les mettre en rejet.	4.1., 4.2. et 4.3. Pour s'assurer que le convoyeur de sortie est propre et vide de tout élément non nécessaire pour le lot suivant.
5	5. Documenter la réalisation du vide de ligne (opérateur 1)	5.1. En cas de découverte d'un élément étranger au lot en en cours durant la réalisation du vide de ligne, se référer à l'instruction "Gestion de la découverte d'éléments pendant le vide de ligne" (document n°XXXXXX) et mettre en oeuvre le(s) action(s) appropriée(s). 5.2. Documenter le statut de conformité approprié à la réalisation du vide de ligne, sur le dossier de lot (document n°YYYYYY). 5.3. Dater et viser.	5.2. et 5.3. Pour documenter que la ligne de conditionnement est propre, vide de tout élément non nécessaire pour le lot suivant.
6	6. Réaliser la vérification du vide de ligne (opérateur 2)	6.1. Contrôler la propreté et l'absence d'éléments au niveau des zones citées aux points 1.1., 2.2., 3.1., 4.1.	6.1. Pour réaliser un double contrôle de l'étape critique de vide de ligne.
7	7. Documenter la vérification du vide de ligne (opérateur 2)	7.1. En cas de découverte d'un élément étranger durant la vérification du vide de ligne, se référer à l'instruction "Gestion de la découverte d'éléments pendant le vide de ligne" (document n°XXXXXX) et mettre en oeuvre le(s) action(s) appropriée(s). 7.2. Documenter le statut de conformité approprié à la vérification du vide de ligne, sur le dossier de lot (document n°YYYYYY). 7.3. Dater et viser.	7.2. et 7.3. Pour documenter que la ligne de conditionnement a été vérifiée par une seconde personne et est déclarée propre, débarassée et prête pour le conditionnement du lot suivant.







Recherche d'une solution aux défaillances de vide de ligne dans le secteur du conditionnement

Résumé : La fabrication des médicaments s'achève par l'étape indispensable du conditionnement. Cette étape permet d'obtenir un produit fini étiqueté et accompagné de toutes les informations nécessaires pour permettre une correcte administration par le patient. Pour garantir la qualité et la traçabilité de ces médicaments, les industries pharmaceutiques doivent notamment respecter un requis des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) : le vide de ligne. Cette opération a lieu à chaque fin de lot et consiste à vérifier que la ligne de conditionnement est vide de tout élément non nécessaire pour le lot suivant. Cette opération critique est manuelle et complexe. De nombreuses défaillances de vide de ligne surviennent donc au sein des industries. Selon les cas, ces défaillances représentent un risque plus ou moins élevé pour la qualité du produit et le patient. Leur cause est généralement multifactorielle : il y a souvent plusieurs causes ou facteurs contributeurs, ce qui complexifie la résolution du problème. Cette thèse expose donc la recherche d'une solution à cette problématique globale de défaillances de vide de ligne. L'analyse des causes potentielles permet d'aboutir à plusieurs solutions. Tout d'abord, une solution repose sur la mise en place d'une activité associée au vide de ligne appelée *Live Line Clearance (LLC).* Cette activité permet, à travers la disposition d'éléments test sur la ligne de conditionnement à chaque vide de ligne, de suivre la performance de cette activité et notamment de maintenir l'attention des opérateurs. Cette activité peut aussi être aménagée et ainsi représenter d'autres solutions. Enfin, une solution repose sur l'utilisation de nouvelles technologies, les réalités virtuelle et augmentée. Ces dernières peuvent être appliquées à la formation ainsi qu'au déroulement du vide de ligne et représentent deux pistes d'avenir.

Mots clés : Vide de ligne, Défaillances, Conditionnement, Industrie pharmaceutique, Solution, Amélioration continue, Qualité, Sécurité patient.

Search for a solution to line clearance failures in packaging sector

Abstract : Manufacture of medicines ends with the essential stage of packaging. This step provides a labelled finished product accompanied by all the information necessary to allow correct administration by the patient. To ensure quality and traceability of these medicines, pharmaceutical industries must notably respect a Good Manufacturing Practices (GMP) requirement : line clearance. This operation takes place at the end of each batch and consists in verifying that the packaging line is empty of all elements not necessary for the next batch. This critical operation is manual and complex. Therefore, many line clearances failures occur within industries. Depending on the case, these failures represent a higher or lower risk for the product quality and for the patient. Their cause is generally multifactorial : there are often several causes or contributing factors, which complicates the resolution of the problem. This thesis exposes the search for a solution to this global problem of line clearance failures. Analysis of potential causes leads to several solutions. First, a solution is based on the implementation of an activity associated with line clearance called Live Line Clearance (LLC). This activity allows, through the positioning of test elements on the packaging line at each line clearance, to monitor this activity's performance and to maintain operator's attention. This activity can also be arranged and thus represent other solutions. Finally, a solution is based on the use of new technologies, virtual and augmented realities. These can be applied to training as well as to the line clearance execution and represent two promising tracks.

Keywords : Line Clearance, Failures, Packaging, Pharmaceutical Industry, Solution, Continuous Improvement, Quality, Patient safety.