



HAL
open science

Par quels moyens le département de la maintenance/engineering participe-t-il à la qualité du produit pharmaceutique ?

Fanny Decoutere

► To cite this version:

Fanny Decoutere. Par quels moyens le département de la maintenance/engineering participe-t-il à la qualité du produit pharmaceutique ?. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03072423

HAL Id: dumas-03072423

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03072423>

Submitted on 16 Dec 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.

THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Par quels moyens le département de la maintenance/engineering
participe-t-il à la qualité du produit pharmaceutique ?

**Présentée par
Fanny DECOUTERE**

**Soutenue publiquement le 27 Octobre à 16h
devant le jury composé de**

M. Frédéric FABIS	Professeur d'université – UFR Santé – Faculté des Sciences Pharmaceutiques – Caen	Président du jury
M. Aurélien LEVALLET	Docteur en pharmacie - Novo Nordisk - Chartres	Directeur de thèse
M. Christophe GAGNEUX	Senior Manager Aseptic Supply – Novo Nordisk - Chartres	Examineur

Thèse dirigée par Mr Aurélien LEVALLET

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Mr Aurélien LEVALLET qui m'a accompagné tout au long de cette thèse : ses bons conseils et ses interrogations m'ont aidé à rendre cette thèse plus complète.

Je remercie aussi Mr Frédéric FABIS qui, même à distance, a su me stimuler et me redonner toute l'énergie nécessaire afin de finir cette thèse.

Merci à Mr Christophe GAGNEUX d'avoir gentiment accepté de faire partie du jury.

Mes plus profonds remerciements reviennent à ma maman qui m'a toujours soutenu durant toutes ces années de pharmacie : sans ma famille ces années d'université auraient bien été différentes.

Je vous souhaite une très bonne lecture,

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	3
SOMMAIRE.....	4
LISTE DES ABREVIATIONS	1
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	2
INTRODUCTION	3
PARTIE 1: LA MAINTENANCE EN MILIEU PHARMACEUTIQUE	4
I. Qu'est-ce que la maintenance ?	6
1. Etymologie et origine du mot	6
2. Définitions normatives.....	6
3. Différents niveaux de maintenance.....	8
4. Multiples formes de maintenance.....	10
4.1) La maintenance préventive	11
4.2) La maintenance corrective	17
II) La maintenance au sein d'un site de production pharmaceutique	20
1. La maintenance internalisée	20
1.1) La maintenance est rattachée au service technique :.....	20
1.2) La maintenance est rattachée à la production :.....	21
2. La maintenance externalisée	21
2.1) Externalisation partielle :	21
2.2) Externalisation complète	21
2.3) Aspect Hygiène, Sécurité et Environnement (HSE).....	22
2.3.1) Le donneur d'ordre	23
2.3.2) Le sous-traitant.....	24
2.3.3) Le contrat.....	25
III) La maintenance : un levier de performance ?	28
1. La méthodologie de la Totale Productive Maintenance (TPM)	28
1.1) Origine de la TPM	28
1.2) Objectifs	29
2. Mise en pratique de la TPM	32
2.1) Un projet à résonance mondial.....	32
2.2) Leviers employés pour l'implémentation de la TPM:.....	33
2.2.1) Diminuer le temps de maintenance durant les arrêts de production	34
2.2.2) La découverte de la maintenance autonome	34
Mise en situation sur le site de Noventa:	38
2.2.3) Augmenter l'efficacité du département maintenance	41
Mise en situation :	43
3. Résultats obtenus	49

PARTIE 2 : LA MAINTENANCE COMME PILIER ET INITIATEUR DE LA QUALITE DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE	51
I. Comprendre la place de la qualité dans l'industrie pharmaceutique.....	51
1. L'industrie pharmaceutique et le médicament.....	51
2. La « Qualité » pharmaceutique, un concept, un devoir, une culture d'entreprise.....	53
2.1) La Qualité : une préoccupation de toujours.....	54
2.2) Définition du terme « Qualité »	56
2.3) L'assurance qualité : un département dédié au suivi et au contrôle de la qualité	57
2.4) Le management de la qualité.....	59
II. Moyens mises à disposition en maintenance afin de maintenir l'état qualifié de nos équipements	62
1. La qualification et la validation des équipements	62
1.1) Définition.....	62
1.2) Les bases réglementaires en vigueur : Guide BPF Chapitre 5	63
1.3) L'état qualifié dans l'industrie pharmaceutique	64
Toutes ces phases sont à respecter scrupuleusement en vue de certifier l'état qualifié de nos équipements.	67
Il est donc essentiel que le département de l'assurance qualité ainsi que le département de la maintenance travaillent main dans la main dans ce processus long et précis.....	67
1.4) Maitriser les changements.....	68
EXEMPLE : Changement d'un filtre sur une hotte à flux laminaire.....	68
1. La traçabilité : un enjeu réglementaire.....	70
1.1) Définition de la traçabilité.....	70
1.2) Les différents types de traçabilité.....	72
1.3) Enjeux de la traçabilité	74
2. La place de la maintenance dans ce système bien encadré	76
2.1) Une maîtrise de la documentation : une sécurité à la qualité de mon médicament.....	76
2.2) Le logbook : un registre clé	78
2.3) Un ERP : une garantie à la traçabilité des interventions maintenance	80
2.3.1) Définition d'un ERP	80
2.3.2) Fonctionnement du progiciel SAP.....	81
CONCLUSION.....	86
BIBLIOGRAPHIE	89
ANNEXES	93
.....	99
VU, LE PRESIDENT DU JURY	100

LISTE DES ABREVIATIONS

AFNOR : Association Française de Normalisation

MTBF: Mean Time Between Failure

TPM: Total Productive Maintenance

ERP : Enterprise Resource Planning

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

FDA: Food Drug Administration

OTC: Over The Counter

BOM: Bill Of Material

GMP: Good Manufacturer Practices

ISO: International Organization for Standardization

HSE: Hygiène Sécurité Environnement

JIPM : Japan Institute of Plan Maintenance

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figura 1: Diagramme de temps dédié à la maintenance corrective sur les machines d'inoculation et de récolte de 2017 à 2020.	16
Figura 2: Piliers de la TPM.....	31
Figura 3: Sites de production impliqués dans le projet TPM	32
Figura 4: Courbe du changement.....	36
Figura 5: Exemple de session d'étude de root causes potentielles de nos maintenances correctives.....	39
Figura 6: Temps (en heures) consacré à la maintenance corrective de 2017 à 2020.....	40
Figura 7: Zone de travail maintenance (Avant).....	43
Figura 8: Zone de travail maintenance (Après)	43
Figura 9: Banc de travail (Avant)	44
Figura 10: Banc de travail (Après)	44
Figura 11: Rangement des outils (Après)	45
Figura 12: Rangement des outils (Avant).....	45
Figura 13: Département maintenance (Avant)	46
Figura 14: Département maintenance (Après).....	46
Figura 15: Planning des techniciens de maintenance en semaine 28	48
Figura 16: Diagramme de temps dédié à la maintenance corrective sur les machines d'inoculation et de récolte de 2017 à 2020.	49
Figura 17: Temps consacré par la maintenance au département magasin du site de 2016 à 2020.....	50
Figura 18: Mauvaise matière de joints utilisée	61
Figura 19: Joint endommagé	61
Figura 20:Exemple du système "Notification Web"	82
Figura 21: Interface SAP avec possible déviation du département qualité.....	84
Figura 22: BOM d'un inactivateur de vaccins	85

INTRODUCTION

Initialement liée au développement technologique, à l'apparition de nouveaux modes de gestion, à la nécessité de réduire les coûts de production, la maintenance est une fonction stratégique et en constante évolution.

Elle n'a plus aujourd'hui comme seul objectif de réparer l'outil de travail mais aussi de prévoir et éviter les dysfonctionnements.

L'environnement pharmaceutique à des obligations réglementaires (GMP) / environnementales (ISO, Audits) qui lui sont propres.

La définition du médicament est commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne, elle est donc essentielle car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent au médicament en Europe, en particulier l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités pharmaceutiques.

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

Alors que d'un côté, les exigences réglementaires évoluent pour sécuriser de plus en plus le circuit du médicament, de l'autre côté, les contraintes économiques imposées par l'environnement international poussent les entreprises à une maîtrise des coûts de

production importante. Les entreprises pharmaceutiques sont ainsi à la recherche d'une excellence permettant de répondre à la fois aux normes réglementaires imposées, tout en poursuivant leur croissance économique avec des objectifs de productivité et de rentabilité.

Pour atteindre ces objectifs, la profession pharmaceutique s'est progressivement engagée dans une démarche qualité, tout d'abord en s'appuyant sur les modèles proposés par la réglementation, basés essentiellement sur la qualité du produit à fournir. Puis, peu à peu, en développant cette activité suivant des modèles venus du secteur de l'automobile où la recherche de l'excellence opérationnelle permet de concilier exigence de qualité, productivité et maîtrise des coûts.

Au travers de cette thèse, je vous propose ainsi d'explorer en quoi une maintenance encadrée et suivie est importante au sein d'une industrie pharmaceutique et qu'elle est la base d'un produit fini de qualité.

La première partie vous permettra de mieux comprendre ce qu'est la maintenance, ses différentes formes et comment peut-elle être performante.

La seconde partie vous aidera à faire le lien entre la maintenance à proprement parlé et la notion de qualité dans l'industrie pharmaceutique : nous verrons ensemble comment et pourquoi la maintenance doit être considéré comme une condition à la qualité de notre produit pharmaceutique.

PARTIE 1: LA MAINTENANCE EN

MILIEU PHARMACEUTIQUE

La maintenance est un aspect sous-évalué dans l'industrie du médicament (humain/vétérinaire).

Ce département peut être mis en cause lors d'un audit / d'une inspection ou d'une défaillance au sein de la qualité du médicament, mais il est rarement pris en compte en début du processus.

Voici l'exemple d'une warning letter envoyé par la Food Drug and Administration (FDA) le 10 février 2020 à une industrie pharmaceutique fabricante de médicaments en vente libre (OTC : Over The Counter).

Voici les points repris dans cette warning letter expliquant les raisons du retrait de la vente de ses produits fabriqués. (1)

« 1. Your firm failed to maintain buildings used in the manufacture, processing, packing or holding of drug products in a good state of repair (21 CFR 211.58).”

It is essential that your facility is in a good state of repair to prevent contamination and ensure ongoing suitability for drug manufacturing.”

“You failed to establish and follow adequate written procedures for cleaning and maintenance of equipment (21 CFR 211.67(a) and (b)).”

“*Failure to Maintain Equipment:* We observed **(b)(4)** attached to your suppository filling machine with tape and plastic wrap. According to your bisacodyl suppositories batch records, the filling temperature should be maintained at **(b)(4)**°C. You lacked assurance that your filling equipment or the **(b)(4)** can achieve or maintain this temperature for your filling operations.

You also could not provide equipment maintenance logs for your manufacturing equipment.”

Cet exemple nous permet d'introduire le sujet à traiter : la maintenance est un élément clé dans la conception du médicament et sa place est en première ligne.

Son suivi permet d'assurer au sein de l'industrie pharmaceutique que la qualité de mon produit sera garantie.

I. Qu'est-ce que la maintenance ?

1. Etymologie et origine du mot

Au XIV^e siècle (1474), le mot signifie « action de conserver une possession » pour évoluer vers « action de maintenir, maintien, soutien » au XVI^e siècle (1532). (2)

Le terme est emprunté outre-Manche vers la même époque dans le sens de « tenue », « comportement », évoluant, au début du XV^e siècle, vers celui de « maintenir ou garder en vie ». (1877)

Dans son acception actuelle, le terme de « maintenance » est un anglicisme partiel. En 1953, il est donné comme « ré emprunt intégré » par Jean Tournier dans Les Mots anglais du français dans la section « Armement, armée » : « maintenance « :

Maintien numérique des effectifs et du matériel d'une troupe au combat. Il a pris un sens particulier dans le vocabulaire militaire américain depuis la Seconde Guerre Mondiale.

En 1962, il devient plus généralement, un ensemble des opérations d'entretien du matériel. (3)

2. Définitions normatives

Une première définition normative de la maintenance est donnée par l'AFNOR en 1994 (norme NFX 60-010), à savoir

« l'ensemble des actions permettant de maintenir ou de rétablir un bien dans un état spécifié ou en mesure d'assurer un service déterminé ».

Depuis 2001, elle a été remplacée par une nouvelle définition, désormais européenne (NF EN 13306 X 60-319) : « ensemble de toutes les actions techniques, administratives et de management durant le cycle de vie d'un bien, destinées à le maintenir ou à le rétablir dans un état dans lequel il peut accomplir la fonction requise. » (3)

Le rôle principal d'un service maintenance est de maintenir les capacités opérationnelles des moyens de production, ainsi que leurs valeurs patrimoniales.

Ces capacités opérationnelles sont nécessaires pour servir une commande non pas lorsque l'entreprise peut l'honorer, mais au moment où le client la demande.

La valeur patrimoniale peut s'envisager comme l'allongement de la durée de vie utile des machines et équipements, ce qui repousse ou annule la nécessité d'un nouvel investissement, ou en facilite la revente.

Formulé ainsi, il apparaît évident que ce rôle ne peut s'envisager que de manière dynamique et proactive.

- Si l'on attend une panne pour réagir, la capacité opérationnelle n'est plus maintenue.
- Si l'on attend une dégradation pour réagir, la valeur patrimoniale est déjà amoindrie.

La fonction maintenance peut être présentée comme un ensemble d'activités regroupées en deux sous-ensembles : les activités à dominante technique et les activités à dominante gestion.

Ces différentes activités sont représentées dans l'annexe 1.

À ces deux types d'activités qui composent la notion de maintenance, s'ajoute les règles, les normes et les standards qui régissent l'industrie pharmaceutique en France, en Europe et dans le monde entier.

La maintenance au fil des années est devenue beaucoup plus complexe que seulement le fait de « réparer » ou de « garder en état » une machine.

En effet, nous pouvons diviser la maintenance en 5 niveaux, ils ont été définis par l'Association française de normalisation (AFNOR), et plus spécifiquement par la norme X 60-010 (1994).

Chacun de ces 5 niveaux correspond au degré de complexité de l'opération de maintenance à effectuer, ainsi qu'au niveau d'expertise requis et l'importance des moyens (outillage, technologie, espace...) à mettre en œuvre.

3. Différents niveaux de maintenance

- Niveau 1 :
 - Travaux : réglages simples - pas de démontage ni ouverture du bien
 - Lieu : sur place
 - Personnel : exploitant du bien
 - Exemple : remise à zéro d'un automate après arrêt d'urgence, changement de consommable

Généralement effectuées sur des équipements faciles d'accès et ne posant pas de problème de sécurité particulier, ces maintenances de niveau 1 ne demandent pas un personnel spécialisé. Les techniciens appelés à les réaliser n'ont qu'à suivre les instructions visuelles de travail.

- Niveau 2 :
 - Travaux : dépannage par échange standard - opérations mineures de maintenance préventive
 - Lieu : sur place
 - Personnel : technicien habilité
 - Exemple : changement d'un relais - contrôle de fusibles – ré-enclenchement de disjoncteur

Ce sont des actions de maintenance préventive ou des dépannages assurés en appliquant des procédures simples.

- Niveau 3 :
 - Travaux : identification et diagnostic de pannes - réparation par échange standard - réparations mécaniques mineures - maintenance préventive (par ex. réglage ou réaligement des appareils de mesure)
 - Lieu : sur place ou dans atelier de maintenance
 - Personnel : technicien spécialisé
 - Exemple : identification de l'élément défaillant, recherche de la cause, élimination de la cause, remplacement

Les procédures appliquées ici sont plus complexes et un diagnostic est généralement nécessaire avant toute intervention.

- Niveau 4 :
 - Travaux : travaux importants de maintenance corrective ou préventive sauf rénovation et reconstruction - réglage des appareils de mesure - contrôle des étalons
 - Lieu : atelier spécialisé avec outillage général, bancs de mesure, documentation
 - Personnel : équipe avec encadrement technique spécialisé
 - Exemple : intervention sur matériel dont la remise en service est soumise à qualification

Ces interventions de maintenance de niveau 4 nécessitent une expertise technique particulière.

- Niveau 5 :
 - Travaux : rénovation - reconstruction - réparations importantes
 - Lieu : constructeur ou reconstruteur
 - Personnel : moyens proches de la fabrication
 - Exemple : mise en conformité selon réglementation d'équipements lourds

En règle générale, ces maintenances sont confiées au constructeur ou au reconstruteur, et les moyens mis en œuvre s'apparentent à ceux utilisés dans la fabrication. Elle peut être réalisée en externe, par un prestataire de service spécialisé.

Un mauvais choix d'actions peut conduire à une maintenance non satisfaisante d'où l'importance de choisir la main d'œuvre adéquate en connaissant le niveau de maintenance demandé de la panne par exemple.

Dans ces différents niveaux de maintenance, deux types de maintenance se complètent : la maintenance préventive et la maintenance corrective.

4. Multiples formes de maintenance

Il existe deux grandes catégories de maintenance que l'on peut retrouver à l'annexe 2 : la maintenance corrective et la maintenance préventive.

La maintenance corrective est celle que la machine / l'équipement subit lorsque la panne est déjà présente et qu'il faut réparer.

La maintenance préventive est celle qui permet d'anticiper et de prévenir les défaillances.

4.1) La maintenance préventive

La maintenance préventive : consiste à intervenir sur un équipement avant que celui-ci ne soit défaillant, afin de tenter de prévenir toute panne.

On interviendra de manière préventive soit pour des raisons de sûreté de fonctionnement (les conséquences d'une défaillance étant inacceptables), soit pour des raisons économiques (cela revient moins cher) ou pratiques (l'équipement n'est disponible pour la maintenance qu'à un moment précis)

La maintenance préventive vise à réduire les coûts des pannes et de la maintenance corrective en minimisant ou en évitant des réparations et indisponibilités coûteuses par un entretien constant et préventif.

Elle se subdivise à son tour:

- Maintenance préventive systématique : qui désigne des opérations effectuées systématiquement, soit selon un calendrier (fermeture temporaire de l'entreprise), soit selon une périodicité d'usage (heures de fonctionnements, nombre d'unités produites, nombre de mouvements effectués, etc...)

Elle consiste à remplacer systématiquement un certain nombre de pièces de rechange / ou de composant électroniques par exemple, préalablement définis, même si aucune panne n'est apparue. Il s'agit donc d'une maintenance programmée.

La périodicité des opérations de maintenance est déterminée à partir de la mise en service et est essentiellement basée sur des données de fiabilité.

Cette forme de maintenance nécessite de connaître le comportement du matériel, les modes de dégradation (l'usure

des équipements) et le temps moyen de bon fonctionnement entre deux défaillances du système (MTBF).

La maintenance préventive systématique assure donc le remplacement périodique des équipements dont certaines pièces sont anormalement usées. Elle permet également de remplacer les équipements dont la panne risque de provoquer des accidents graves ou les équipements ayant un coût de défaillance élevé. Cette méthode systématique coûte assez cher mais elle assure une grande sécurité en fixant une périodicité de visite qui diminue le risque d'avoir une défaillance avant l'intervention.

Exemple : Maintenance préventive des compresseurs

- Fonction d'un compresseur : permet de maintenir l'air comprimé sur tout le site de production.

Compresseur → Accumulateur d'air → Système de séchage → Distribution de l'air comprimé.

Mon air comprimé au sein de mon tank de production permet à ce dernier de rester en pression positive et de garder son contenant en toute sécurité. Toutes nos valves en production ont un fonctionnement pneumatique et donc fonctionnent avec l'air comprimé et par conséquent se ferment directement quand l'air ne passe plus. Cela sécurise notre processus de production.

Si l'huile ne vient pas changer toutes les 4000 heures de fonctionnement de nos deux compresseurs, ces derniers se bruleraient, s'arrêteraient et donc entraîneraient un arrêt de toute la production.

- Description de l'activité :
 - Vérifier la correcte installation et utilisation des équipements
 - Analyse des paramètres thermodynamiques du compresseur (Température et Pression) + des évacuateurs de condensation
- Fréquence : Contrôle par l'entreprise externe toutes les 4000 heures de fonctionnement de nos compresseurs
- Coût de cette maintenance pour les deux compresseurs: 4.500 euro

Le coût de la maintenance préventive ne prend pas en compte les pièces de rechange changées lors de l'intervention des techniciens externes.

- Maintenance préventive prévisionnelle : également appelé maintenance prédictive se base sur les faits et sur une surveillance méthodique et assidue des équipements.

En surveillant et en analysant l'évolution d'une machine ou d'un composant, il est possible de programmer une intervention au moment le plus approprié : ni trop tôt (pour réduire les coûts) ni trop tard (pour éviter les pannes).

Par exemple elle peut être réalisée à la suite de relevés ou de mesures (l'oxydation des pièces, connexion électriques, mécaniques ou hydrauliques relâchées, vibrations anormales, inhabituelles, échauffements inhabituels), de contrôles révélateurs de l'état de dégradation de l'équipement (analyse d'huile, analyse tension chaînes de moteurs, mesures sur des roulements à billes bleu) beaucoup de techniques sont « inventées » afin de suivre l'usure d'une pièce de rechange.

Cependant nous ne souhaitons pas suivre uniquement l'usure de notre machine principale mais aussi ses composants qui la compose.

Elle dépend de l'expérience des techniciens / opérateurs de production mais fait également intervenir des données recueillies comme décrites précédemment : il convient avoir une connaissance profonde des équipements et des pièces de rechange qui le compose afin de prédire les pannes (défaillances).

Cette maintenance permet de réduire le nombre de défaillances imprévues, et donc d'éviter l'indisponibilité du système.

Elle permet de planifier les opérations de maintenance de manière à utiliser les équipements au maximum de leurs possibilités.

En surveillant les équipements, il est possible de corriger des erreurs de conduite ou des anomalies qui peuvent générer des défaillances plus graves par la suite et d'améliorer la sécurité en évitant des accidents critiques.

Par contre, cette forme de maintenance nécessite de mettre en place des techniques de surveillance et de mesure qui peuvent être très coûteuses.

Exemple : Maintenance prédictive des réfrigérateurs

Les techniciens de maintenance ont pour habitude le matin de contrôler tous les réfrigérateurs du site de production : c'est un contrôle visuel.

Ils vérifient si le réfrigérateur fait un bruit anormal, le fonctionnement de la ventilation, la poussière au niveau du compresseur, l'absence de liquide sur le sol ce qui dans le cas contraire pourrait indiquer une fuite partielle...

Cette routine nous permet d'anticiper d'hypothétiques défaillances.

Cette maintenance préventive prévisionnelle a fait l'objet d'un projet que nous détaillerons ci-dessous.

1.1.5) Exemple pratique de la mise en place d'une maintenance préventive interne

Les équipements concernés sont les machines d'inoculation et récolte de deux départements.

A l'état initial du projet notre équipe maintenance effectuait en permanence des maintenances correctives (palliative et curative)

Notre démarche a été de cibler les interventions ponctuelles et leur localisation sur la machine.

Pour ce faire deux leviers d'actions s'offraient à nous :

- Amélioration continue des parties critiques
- Mettre en place une maintenance préventive (exemple ci-dessous)

Notre but étant d'anticiper les pannes et prévenir les arrêts de production

Moyen : Mettre en place une inspection générale interne à l'aide d'une check list établie avec les techniciens de maintenance : inspection une fois par mois des 4 équipements.

Déroulement du projet:

- Explication du pourquoi d'une maintenance préventive et de l'objectif à notre équipe : analyse des données présentes dans le système (où est ce que nous intervenons le plus ?) / sessions d'analyses de root cause avec nos techniciens
- Explication du changement aux opérateurs des départements de production concernés

- Maitrise du changement
- Mise en place d'une maintenance préventive

Ci-dessous nos résultats :

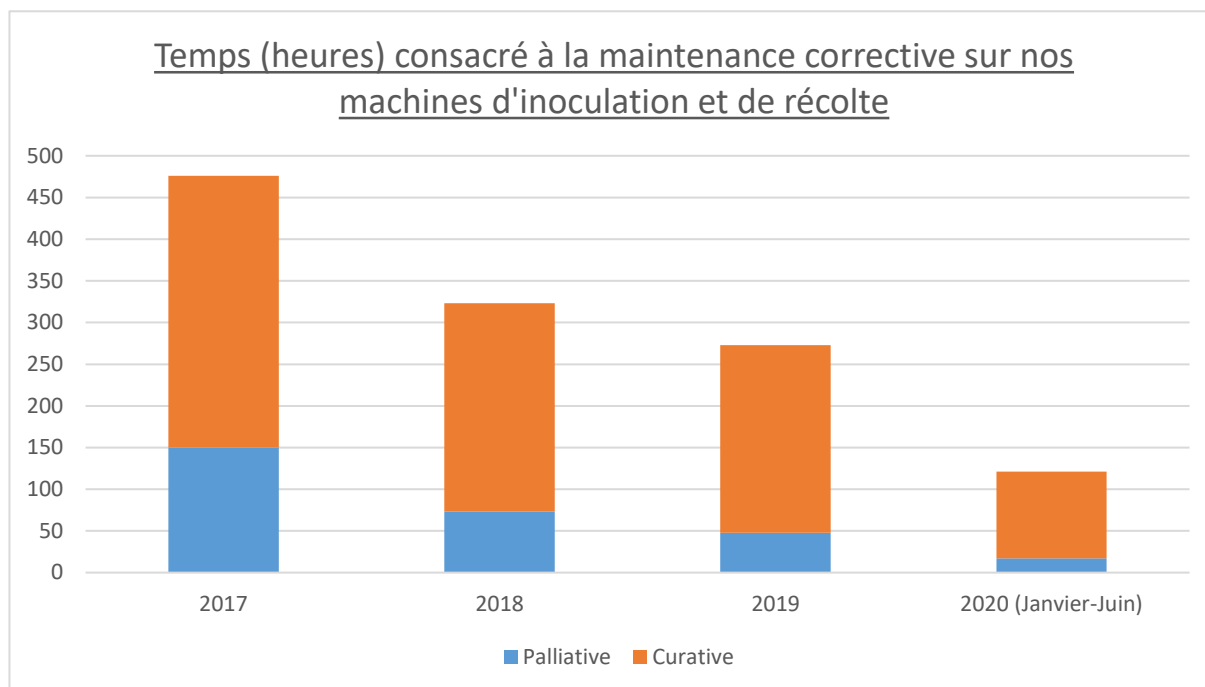


Figure 1: Diagramme de temps dédié à la maintenance corrective sur les machines d'inoculation et de récolte de 2017 à 2020.

2017-2018 : réduction de 32% des heures d'interventions : beaucoup de défaillances simples qui ont été faciles à améliorer et donc à anticiper.

2018-2019 : Toujours une réduction mais plus lente.

Les défaillances sont toujours anticipées quand elles le peuvent et mise en place d'un projet d'amélioration continue sur les parties critiques → Il faut davantage de temps.

2019-2020 : Réel progrès observé sur nos heures passées sur les machines.

En annexe 3, nous retrouvons la check list effectué par l'équipe maintenance.

Ce document est un document validé par la qualité.

Ceci permet de tracer et d'archiver nos maintenances préventives.

Cette maintenance prévisionnelle (ou proactive) permet d'identifier les causes des futures défaillances de l'équipement en tenant compte de l'état réel de dégradation et d'augmenter la durée de vie de ce dernier contrairement à :

- Réparer l'équipement à chaque panne donc arrêter la production
- Considérer que les pannes sont inévitables et donc normales

4.2) La maintenance corrective

- La maintenance corrective : consiste à intervenir sur un équipement une fois que celui-ci est défaillant, elle-même subdivisée en :

- Maintenance palliative : URGENCE = dépannage (donc temporaire, provisoire) de l'équipement.

Intervient lorsqu'un problème important ou bloquant le flux / le processus de production a été identifié.

Cette maintenance permet à l'équipement d'assurer ou en partie ses fonctions, elle doit toutefois être suivie d'une action curative (réparation) dans les plus brefs délais.

Les opérations de dépannage sont souvent de courte durée et peuvent être nombreuses.

Parce qu'elles ont lieu souvent elles sont également très coûteuses.

- Maintenance curative : permet de remettre définitivement en état le système après l'apparition d'une défaillance.

Cette remise en état du système est une réparation durable.

Les équipements réparés doivent assurer les fonctions pour lesquelles ils ont été conçus.

La réparation (donc durable) consiste en une remise en l'état initial, au moins d'un point de vue fonctionnel, de l'équipement.

Exemple : département « Séchoir » (2 ROLLEX)

Le fait d'avoir mis du temps pour changer l'échangeur de chaleur d'un de nos rollex (egg-dryer), qui coûte 2.000 euro, nous avons dû dépenser 46.000 euro car le cylindre et la couronne dentelée ont eu une usure accélérée dû à la trop forte température dû à l'échangeur de chaleur non changé à temps.

Conséquences :

- Diminution de la vitesse de production pendant 2 mois : il n'y avait plus qu'un équipement pour brûler les œufs donc moins de capacité.
- Risque minime sur l'entreprise puisque des buffers (stocks tampons) sécurisent ces imprévus.

Lors du choix de la méthode de maintenance, il faut arbitrer entre les performances attendues de l'équipement et les coûts que l'on est prêt à assumer.

Par exemple, les économies sur les coûts de maintenance préventive finissent généralement par coûter cher en arrêts de fonctionnement de l'équipement.

Inversement, au-delà d'un certain seuil, un niveau de maintenance préventive trop important coûte cher sans forcément apporter de supplément de performance à l'équipement.

Il faut donc arbitrer entre le niveau de disponibilité des équipements que l'on souhaite garantir et le niveau de coûts directs de maintenance acceptable (personnel, matériels).

Le niveau de coût est indirectement lié au niveau de qualité que l'on souhaite garantir de notre produit.

Plus on investira dans des contrôles / inspections de nos équipements plus nous pourrons prévenir les défaillances /arrêts de production, cependant cela coûte cher.

Du coup, on essaiera d'optimiser notre maintenance : cela consiste à garantir un certain niveau de disponibilité des équipements et impliquer le département qualité dans ces réalisations / modifications impactant les équipements de production et donc notre produit pharmaceutique fini.

Nous avons vu plus haut ce qu'était la maintenance et qu'elle se présentait sous différentes formes.

Un aspect important à prendre en compte est comment organiser notre département maintenance au sein du site de production.

Nous souhaitons spécialiser nos techniciens afin qu'ils aient des connaissances solides sur quelques machines ?

Nous souhaitons qu'ils soient dédiés à un département spécifique de production ?

Avons-nous assez de main d'œuvre afin de les spécialiser au risque de ne pas pouvoir les faire intervenir sur d'autres équipements, sur d'autres pannes ?

Nous souhaitons externaliser, avons-nous assez de ressources (main d'œuvre / budget) afin de gérer les entreprises externes ?

N'y a-t-il pas un risque de perte des connaissances pour nos techniciens de maintenance ?

Dans la prochaine partie, nous essayerons de répondre à ces différentes interrogations.

II) La maintenance au sein d'un site de production pharmaceutique

Dans le cadre d'une organisation industrielle, la question du rattachement du service maintenance et des possibilités d'externalisation se pose. (4)

Plusieurs possibilités :

- Internalisée la maintenance
- Externalisée la maintenance

1. La maintenance internalisée

1.1) La maintenance est rattachée au service technique :

Inconvénients :

- Zone d'interférence importante entre la production et la maintenance (conflits majeurs entre services).
Rejet de « la faute » en permanence.
- La production ne s'intéresse pas à l'exécution de mesures préventives, risque de surcoût de remise en état dans l'urgence : production peu disposée à donner possibilités / marges pour arrêter les machines en vue d'une maintenance préventive.

Avantages :

- Organisation indépendante
- Développement des connaissances techniques
- Pas de spécialisation des techniciens de maintenance

1.2) **La maintenance est rattachée à la production :**

Inconvénients :

- Risque que la production devienne prioritaire
- Surcoût : toujours sur les machines donc maintenance préventive en permanence ?
- Développement des connaissances techniques limitées car dédié à un seul département de production

Avantages :

- Pas de zone d'interférence entre la maintenance et la production
- Meilleur suivi des coûts globaux
- Meilleure adéquation de la prise en compte des besoins d'effectif de la maintenance
- Facilité d'implantation d'une démarche TPM. (technicien déjà « insérer » au sein de l'équipe de production)

2. **La maintenance externalisée**

2.1) **Externalisation partielle :**

Peinture, soudure, nettoyage, entretien des bâtiments (Utilities) et des espaces verts, métrologie.

2.2) **Externalisation complète :**

Définir le cahier des charges d'une manière détaillée, développer une compétence juridique.

Inconvénients :

- Risque de perte de la connaissance des machines
- Non maîtrise des coûts à moyen terme

- Mise en concurrence difficile car transfert du personnel de maintenance vers le sous-traitant ou difficulté de former le personnel du sous-traitant
- Nécessite l'élaboration d'un cahier des charges rigoureux et un suivi des interventions
- Risque de confidentialité

Avantages :

- Flexibilité des ressources
- Diminution des frais fixes

Il y a un aspect à ne pas sous évaluer et à prendre en compte dans la décision d'externaliser la maintenance c'est celui de l'HSE (Hygiène, Sécurité et Environnement).

L'accès au site de production pharmaceutique est soumis à des règles : ce sont des règles imposées par le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Il faut une habilitation réglementaire des sous-traitants (risques chimiques, plans de préventions, normes et certifications en rapport avec le type de maintenance que l'entreprise externe doit entreprendre sur le site de production)

Par exemple : si l'entreprise externe doit souder une faille sur une machine sous pression le technicien devra démontrer sa certification.

2.3) Aspect Hygiènes, Sécurité et Environnement (HSE)

Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie.

Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels elles sont liées, et les dispositions techniques prises à leur sujet.

Toutes les dispositions prises en matière d'activités externalisées, incluant toute proposition de modifications techniques ou autres dispositions, doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, s'il y a lieu.

Lorsque le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et le fabricant sont différents, des mesures appropriées doivent être en place, en tenant compte des principes décrits ci-dessous :

2.3.1) Le donneur d'ordre

Le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée.

Le donneur d'ordre a la responsabilité finale de s'assurer que des processus sont en place pour assurer la maîtrise des activités externalisées.

Avant d'externaliser des activités, le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées.

Le donneur d'ordre a la responsabilité de s'assurer, par le biais du contrat, que les principes et annexes des BPF sont respectés.

Le donneur d'ordre doit fournir au sous-traitant toutes les informations et connaissances nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat, conformément aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné.

Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes associés au produit ou au travail demandé qui pourraient constituer un risque pour

ses locaux, matériels, personnel ou d'autres composants ou produits.

Le donneur d'ordre doit surveiller et évaluer la performance du sous-traitant ainsi que l'identification et la mise en œuvre de toute amélioration nécessaire.

Le donneur d'ordre a la responsabilité de la revue et de l'évaluation des enregistrements et résultats liés aux activités externalisés. Il doit aussi s'assurer, soit par lui-même, soit sur la base de la confirmation donnée par la personne qualifiée du sous-traitant, que tous les produits et composants qui lui sont livrés par le sous-traitant ont été traités conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché.

2.3.2) Le sous-traitant

Le sous-traitant doit être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre ; il doit par exemple disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent.

Le sous-traitant doit garantir que tous les produits, composants et connaissances qui lui ont été confiés par le donneur d'ordre ; il doit par exemple disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent.

Le sous-traitant doit garantir que tous les produits, composants et connaissances qui lui ont été confiés conviennent à leur destination.

Le sous-traitant ne doit pas sous-traiter à un tiers tout ou une partie du travail qui lui ont été confiés par le contrat, sans l'évaluation et l'autorisation préalables de ces dispositions par le donneur d'ordre. Les dispositions prises entre le sous-traitant et tout tiers doivent garantir que les informations et connaissances, y compris celles provenant des évaluations de l'aptitude du tiers

sont disponible de la même manière qu'entre les donneur d'ordre et sous-traitant initiaux.

Le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications non autorisées, en dehors des termes du contrat, susceptibles d'affecter défavorablement la qualité des activités externalisées pour le donneur d'ordre.

Le sous-traitant doit comprendre que les activités externalisées, y compris la sous-traitance d'analyses, peuvent être amenées à être inspectées par les autorités compétentes.

2.3.3) Le contrat

Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées. Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de fabrication.

Toutes les dispositions concernant les activités externalisées doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, et agréées par les deux parties.

Le contrat doit préciser clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée, par exemple : la gestion des connaissances, le transfert de technologies, la chaîne d'approvisionnement, analyse et libération des composants, production et contrôle de la qualité (y compris les contrôles en cours de fabrication, l'échantillonnage et l'analyse).

Tous les enregistrements liés aux activités externalisées, par exemple ceux relatifs à la fabrication, l'analyse et la distribution ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à la disposition de ce dernier

Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les activités externalisées effectuées par le sous-traitant ou ses sous-traitants mutuellement agréés : c'est une sécurité afin de garantir la qualité du produit pharmaceutique.

Le fait d'externaliser la maintenance de façon partielle ou complète pose plusieurs soucis d'organisation interne en ce qui concerne la réalisation des maintenances préventives : faire un contrat veut dire impliquer une tierce personne dans le flux de la réalisation de la maintenance : temps de la rédaction du contrat (implique le département des achats), signature du contrat (département des achats / de la maintenance et l'entreprise externe) , relecture du contrat, problèmes ou non sur les différentes parties du contrat , revue des certifications du sous-traitant (par exemple : aptitude à travailler en hauteur, à souder un équipement sous-pression, à conduire une plateforme...) insertion de ce contrat dans le système de gestion de la maintenance en vue de payer cette entreprise externe...

Après tout ce flux ce n'est qu'à ce moment-là que le département de la maintenance peut organiser sa maintenance préventive avec l'entreprise externe.

Le risque est d'avoir un retard dans l'exécution de la maintenance préventive.

Par exemple en 2019 nous avons eu plus de 60% de nos maintenances préventives qui ont été décalées : réalisées mais décalées → risques de problèmes sur mon équipement (car le temps de contrôle s'allonge) et risque que ma production ne s'arrête.

Cet écart imprévu de notre maintenance préventive entraîne la création d'une déviation au sein du département maintenance.

En effet, nous nous sommes écartés d'une procédure maintenance relative à notre équipement : cette maintenance préventive effectuée en retard, remet en cause l'état qualifié de notre équipement.

Cette déviation doit être traitée afin d'évaluer l'impact sur notre produit et ainsi mettre en place des actions immédiates en vue de sécuriser notre produit.

Nous l'avons compris, la maintenance est une notion beaucoup plus complexe qu'elle n'y paraît.

Afin de pousser les industries pharmaceutiques à prendre conscience que la maintenance est la base de notre processus pharmaceutique et qu'elle est le lien entre les différents départements : un projet à vue le jour en 2016 : LA TOTALE PRODUCTIVE MAINTENANCE.

Ce projet est l'initiateur d'une prise de conscience globale sur l'importance de la maintenance et ses différents leviers.

Nous détaillerons dans la prochaine partie cette technique japonaise de la TPM vieille d'une quarantaine d'année qui a su faire ces preuves au sein de l'industrie automobile et qui commence à voir le jour au sein de l'industrie pharmaceutique européenne.

III) La maintenance : un levier de performance ?

1. La méthodologie de la Totale Productive Maintenance (TPM)

1.1) Origine de la TPM

La TPM est née au Japon dans les années 70. Le JIPM (Japan Institute of Plant Maintenance) organisme de formation et de conseil en maintenance industrielle (Plant Maintenance) avait pour mission d'aider les entreprises à développer les méthodes de maintenance préventive créées par les Américains.

Les consultants du JIPM constatèrent que la maintenance préventive était moins efficace qu'ils l'espéraient. Ils cherchèrent à comprendre pourquoi.

L'analyse leur permit de se rendre compte qu'il ne servait à rien de programmer des inspections ou des remplacements systématiques si on ne pouvait se fier à des prévisions de fiabilité du fait du non-respect des conditions d'exploitation des équipements.

Il fallait donc, pour respecter ces conditions et éviter en particulier les dégradations dues aux salissures, associer les utilisateurs, donc les opérateurs, à ces méthodes de prévention.

La TPM vise fondamentalement le développement des facteurs :

- D'identification : implication, responsabilisation, apprentissage, autonomie, solidarité, reconnaissance,
- D'exigence : excellence, progrès permanent, compétences, qualité, sécurité,
- De rigueur : méthodes, organisation, transparence, efficacité, fiabilité, verrouillage des actions.

Pour arriver à cela la TPM a la volonté d'écouter, de faire participer l'ensemble du personnel, de bénéficier de son expérience et de son savoir-faire pour améliorer la disponibilité et la qualité ; démarrer plus rapidement les nouveaux produits ou les nouveaux équipements et donc de diminuer les coûts.

En 1970, devant la réussite de cette démarche le MITI (Ministère du Commerce et de l'Industrie, aujourd'hui METI) a demandé au JIPM de promouvoir la démarche TPM auprès des entreprises Japonaises.

Depuis, la TPM a évolué vers une démarche globale de progrès et de management de la performance industrielle. (5)

1.2) Objectifs

La TPM est une démarche globale d'amélioration permanente des ressources de production qui vise la performance économique des entreprises.

C'est une démarche globale dans le sens où elle concerne tous les hommes, du directeur à l'opérateur mais aussi toutes les fonctions de l'entreprise.

Il est important que tous les acteurs du site soient convaincus des bienfaits de la TPM, sinon ça ne fonctionnera pas.

Les ressources de production sont constituées :

- Des équipements bien entendu,
- Des hommes et des femmes, en particulier de production et de maintenance,
- De l'organisation qui implique l'ensemble du personnel de tous les autres services de l'entreprise. Ceux-ci intervenant

au niveau des moyens et des informations qu'ils fournissent à la production mais aussi malheureusement par les contraintes qu'ils génèrent.

Sans la participation et l'implication des hommes, les plus belles démarches même japonaises, restent sans effet.

Les Japonais ont atteint leur niveau de performance industrielle en faisant essentiellement des choses simples, qu'ils ont souvent empruntées à d'autres pays. Mais ils le font de manière rigoureuse et continue.

S'ils rencontrent des difficultés ils recherchent, avant de vouloir modifier la démarche ou pire la rejeter, à comprendre pourquoi ils n'arrivent pas aux résultats escomptés. Ensuite ils essaieront de l'améliorer.

Adopter une démarche TPM c'est accepter de ne pas compter sur des recettes miracles, de ne pas vouloir considérer que la seule solution valable est celle qui règle tout. Celle-ci est malheureusement souvent hors de portée immédiate.

Dans nos entreprises, les démarches de résolution de problèmes se traduisent souvent par des solutions palliatives (mise en place d'un contrôle, d'une procédure, d'une sécurité, d'un détecteur, d'un automatisme) qui compliquent encore le travail de l'opérateur. Il est souvent plus facile de décider d'une mesure palliative plutôt que de trouver la cause première d'un dysfonctionnement.

La TPM a pour objectif de supprimer les causes premières (« root cause ») en utilisant certains outils mais surtout en faisant preuve de rigueur dans leur utilisation et en acceptant de se remettre en cause.

Le rôle principal des opérateurs est de produire, aussi la TPM ne cherche-t-elle pas à les transformer en techniciens de maintenance ?

Elle veut élever le niveau de connaissance des opérateurs (connaissance du processus et technologie des équipements) afin qu'ils puissent devenir responsables de la qualité de leurs équipements.

Etre responsable de la qualité de son équipement c'est l'utiliser conformément à ce qui été prévu, être attentif à tous les signes précurseurs d'anomalies de fonctionnement et pouvoir les décrire.

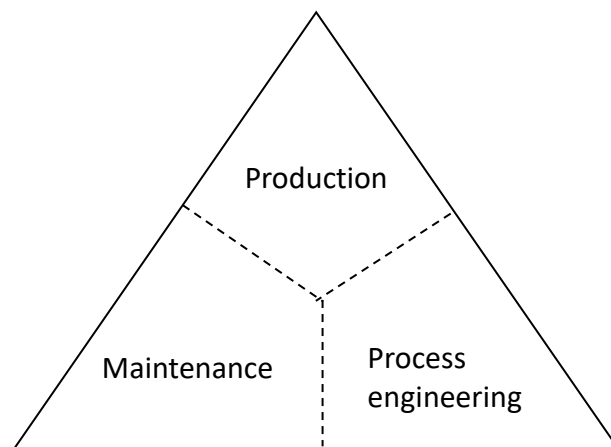


Figure 2: Piliers de la TPM

Voici les 8 piliers de la TPM :

- Démarche d'amélioration continue des équipements
- Maintenance autonome
- Maintenance planifiée / préventive
- Amélioration des connaissances et des savoir-faire
- Maintenance préalable des équipements
- Maintenance de la qualité
- La TPM des bureaux (approvisionnement en pièces de rechange / planification)

- HSE (Hygiène / Sécurité/ Environnement)

2. Mise en pratique de la TPM

2.1) *Un projet à résonnance mondiale*

Ce projet a démarré en Octobre 2016 : à cette date chaque site de production, cité ci-dessous, a reçu une aide externe afin d'implémenter la méthodologie de la Totale Productive Maintenance.

Ce projet est né à la suite de diverses contaminations retrouvées sur des valves, tubes, pistons présents dans le processus de fabrication de notre produit pharmaceutique.

6 sites de production sont impliqués dans 5 pays différents.



Figure 3: Sites de production impliqués dans le projet TPM

Quel est le but de ce projet ?

Le rôle de la maintenance est d'une manière générale sous-évalué dans l'industrie pharmaceutique.

Ce projet a pour objectif d'aider les sites à se focaliser davantage sur la maintenance et son rôle au sein de la qualité du produit pharmaceutique.

Nous voulons augmenter l'efficacité de la maintenance sur ces sites de production en vue de maintenir une qualité maximale de notre produit pharmaceutique.

Notre objectif est d'augmenter la disponibilité et la fiabilité de nos produits pharmaceutiques afin de maximiser nos commandes.

Pour ce faire nous avons plusieurs moyens à notre disposition.

2.2) *Leviers employés pour l'implémentation de la TPM:*

- Diminuer le temps de maintenance durant les arrêts de production (fermeture d'entreprise)
- Renforcer le sentiment de possession des équipements de production de la part des opérateurs de production
- Augmenter l'autonomie et l'efficacité de l'équipe maintenance

2.2.1) Diminuer le temps de maintenance durant les arrêts de production

Non applicable au site de production de Noventa car fermeture du site figé et fixé donc aucun intérêt de diminuer notre temps de maintenance puisque celle-ci ne diminuera pas le temps de fermeture du site.

2.2.2) La découverte de la maintenance autonome

Un des points principaux de la TPM est d'augmenter le sentiment de possession des machines de production par les opérateurs de production.

On s'appuiera alors sur la maintenance autonome.

Le terme de « maintenance autonome » désigne la réalisation des tâches de maintenance industrielle par les opérateurs des machines ou des équipements, et non par des techniciens de maintenance professionnels.

Les objectifs de la maintenance autonome sont :

- Réduire et éliminer les pertes dues au non-respect des conditions de base de l'équipement
- Créer un comportement au sein de la production visant à éliminer les pertes

Voici 7 étapes à suivre dans l'implémentation de la maintenance autonome:

- 1) Nettoyage de la machine
- 2) Eliminer les sources de contaminations et les endroits inaccessibles de notre machine
- 3) Etablir des standards de nettoyage et de lubrification
- 4) Définir et instaurer des inspections générales

- 5) Développer des inspections autonomes de la machine de la part des opérateurs de production
- 6) Améliorer les contrôles de nos machines
- 7) Pérenniser : maintenir et améliorer

Exemple d'implémentation de maintenance autonome

Situation très précaire au niveau de la maintenance en octobre 2016.

Le département maintenance démonte, lave, monte, répare les machines, et assiste la production.

Préalablement, à toute action, il était nécessaire d'expliquer aux techniciens de maintenance et aux opérateurs de production, les objectifs de la maintenance autonome. On parlera alors de changement.

Le processus du changement se déroule en plusieurs phases, pas forcément linéaire.

La personne peut naviguer de l'une à l'autre à un rythme qui lui est propre, et traverser certaines plus rapidement que les autres ou rester bloqué comme paralysée sur l'une ou l'autre de ces étapes. Ce qui peut générer anxiété, tensions, voire situations explosives au sein du service.

Si seul le temps échappe totalement à notre contrôle, nous pouvons néanmoins agir sur :

- Comment amener ce changement ?
- Comment l'introduire au sein des acteurs principaux ?

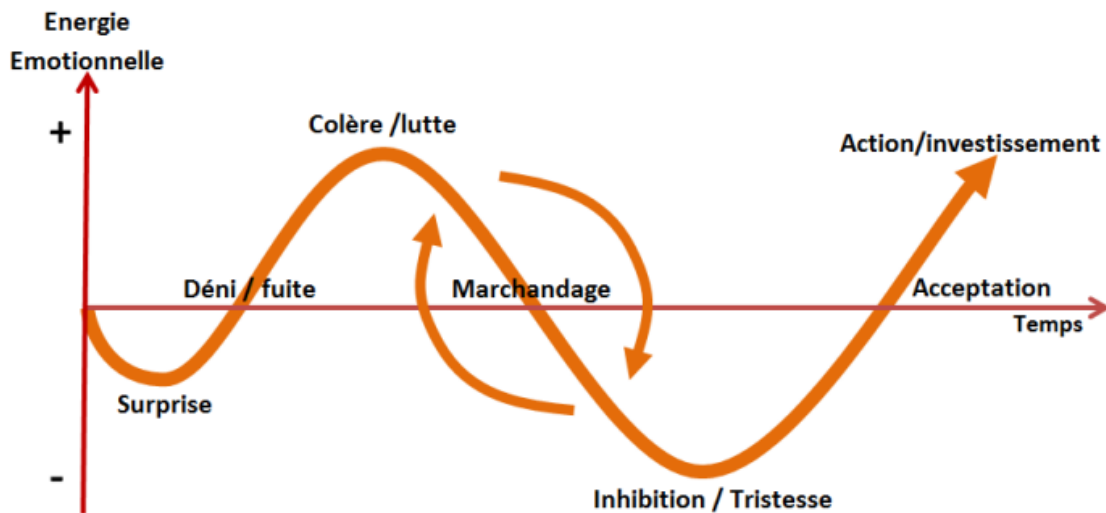


Figure 4: Courbe du changement

Etape 1 : CHOC / DENI

Bien que préparé à ce changement via des présentations effectuées avec les opérateurs de production, ce projet n'a pas été accepté dans l'immédiat.

« *Ce n'est pas possible !* » « *C'est une blague !* »

Il est donc important d'avoir tous les acteurs convaincus et impliqués dans cette annonce : directeur de maintenance et de l'ingénierie, directeur de production et/ou directeur du site.

Comme attendu, les techniciens de maintenance étaient favorables à ce changement (diminution du temps passé sur les machines) et les opérateurs de production complètement contre: peur de l'abandon / charge de travail qui augmente.

Il était important d'expliquer aussi aux techniciens de maintenance que le temps passé sur les machines ne diminuera pas : ce qui changera sera le pourquoi de leurs interventions et l'objectif de la maintenance effectuée.

Etape 2 : COLERE / PEUR

Une fois le choc encaissé, l'information laisse place à la colère et/ou la peur de l'inconnu. Il était primordial de bien choisir les personnes impliquées au tout début du projet de maintenance autonome.

Formation de 2 équipes pour des formations sur les machines :
1 technicien avec un opérateur.

Etape 3 : TRISTESSE / DEPRESSION

Vient ensuite le temps des « larmes ». La perte est bel et bien réelle.

Cette étape est charnière dans le cheminement, car elle permet une fois franchie, de percevoir un début d'optimisme et de succès dans le processus du changement.

Il était important durant cette phase de faire comprendre aux opérateurs de production que certes la charge de travail augmentera en un temps, car certaines activités que jusque-là la maintenance faisait, ils devront le faire par eux-mêmes, mais justement que ce temps libre dégagé pour la maintenance sera au service des machines afin de les améliorer et de prévenir leurs pannes. (pannes prévisibles)

Etape 4 : ACCEPTATION

C'est seulement à partir de cette étape que les parties prenantes du projet vont cesser de regarder vers le passé et commencer à se tourner vers l'avenir.

Ils abandonnent petit à petit ce qu'ils connaissaient auparavant et entrevoient une façon de s'adapter.

C'est durant cette étape que les opérateurs ont trouvé du sens à ces formations sur les machines : ils comprenaient le pourquoi de lubrifier telle ou telle pièce, ainsi que certaines fonctions de l'équipement, inconnue auparavant.

C'est à ce stade que le sentiment de possession de la machine arrive et donc que la maintenance autonome prend tout son sens.

Etape 5 : INTEGRATION

Arrivé à ce stade, les parties prenantes ont compris et intégré le changement.

Ils se sont adaptés et ont changé leurs façons de faire. (6)

Cette maintenance autonome a été lancée dans deux départements de production aux machines identiques : pour arriver à l'étape 5 il a fallu plus ou moins 1 an et demi.

Il est important avant tout changement d'avoir bien en mémoire ces différentes étapes, cela permettra d'amener ce changement d'une manière différente et peut être de tamponner certaines étapes délicates.

Mise en situation sur le site de Noventa:

Après validation auprès de la hiérarchie, le projet est annoncé aux départements de production choisis et au département maintenance.

Le projet va de l'avant et s'est déroulé comme ceci :

- Etude des root cause (des causes racines) de nos maintenances correctives les plus fréquentes afin de commencer cette maintenance autonome sur des machines en bon état général.

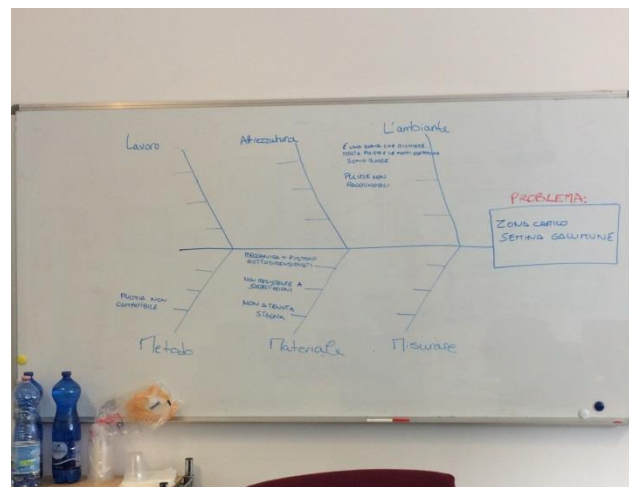
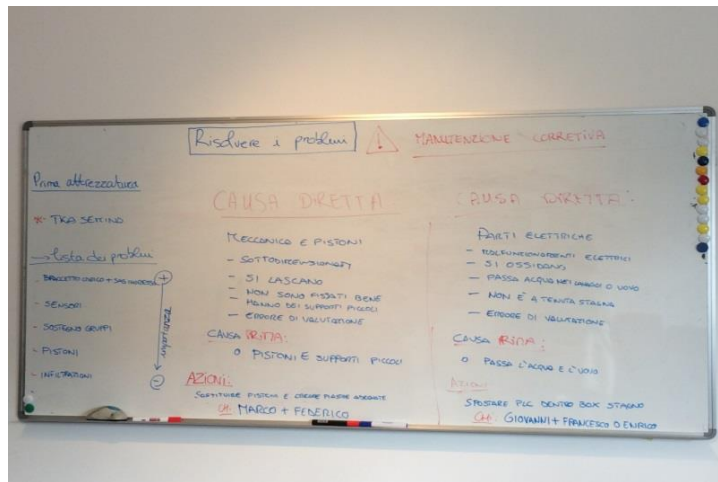


Figure 5: Exemple de session d'étude de root causes potentielles de nos maintenances correctives

Une fois nos améliorations effectuées sur les machines nous avons pu commencer nos formations de maintenance autonome avec les opérateurs de production dans le but de leur enseigner comment nous effectuons toutes les étapes de la maintenance autonome décrites précédemment.

- Etablir des standards de nettoyage et de lubrification des machines (annexe 4) → Base de la maintenance autonome.

Sessions effectuées avec les opérateurs de production et les techniciens de maintenance.

Après la phase de colère et de lutte face au changement, on retrouve le passage du « marchandage »: il était important de “donner” quelque chose en échange.

« Nous « donnons » du travail à la production, la maintenance doit démontrer que le temps dégagé lui servira à quelque chose... »

D’où l’apparition des inspections générales : exemple présent en annexe 3.

Voici le bilan des résultats obtenus :

Types de maintenance corrective	Palliative	Curative	
Année	Temps (h)	Temps (h)	TOTAL:
2017	150	326	476
2018	73,3	250	323,3
2019	48	225	273
2020 (Janvier-Juin)	17	104	121

Figure 6: Temps (en heures) consacré à la maintenance corrective de 2017 à 2020

(Ce temps passé à démonter, laver et remonter les machines est compris dans le temps de la maintenance curative)

Il est important que tous les acteurs impliqués dans ce changement soient convaincus des bienfaits de la TPM.

Comme le démontre la courbe du changement (ci-dessus) le plus de temps passé se fait sur les personnes et comment les convaincre des bénéfices d’une telle technique complètement inconnue.

Il s’est passé un peu plus de 6 mois afin de présenter le projet, former les équipes et commencer les formations.

Il était très important d'effectuer en parallèle les formations de techniciens aux opérateurs sur la maintenance autonome et de mettre en place nos inspections générales.

Les bienfaits de ce volet de la TPM se voient immédiatement avec une réduction de 75% en trois ans et demi des heures passées sur ces machines en maintenance corrective, cependant derrière cette mise en pratique il y a « un effort mental » important à ne pas sous-évaluer qui permettra de pérenniser les nouvelles pratiques et surtout de ne pas retourner en arrière.

2.2.3) Augmenter l'efficacité du département maintenance

La démarche des 5S

En un mot, la méthodologie des 5S vise simplement à éliminer les éléments inutiles et à organiser ceux restant le mieux possible.

La mise en place de ce concept est essentielle pour la sécurité, la qualité et l'efficacité d'une équipe.

Chacun des 5S fait écho à un terme japonais qui décrit les différentes étapes du processus d'organisation du lieu de travail.

1. Seiri (Trier)

Le premier S vous invite à éliminer tout ce qui n'est pas nécessaire sur votre lieu de travail, comme des matériaux ou des équipements inutiles.

2. Seiton (Classer, ordonner)

L'objectif du deuxième S est d'organiser les éléments restants afin de définir et conserver des emplacements propres pour les outils, les machines et les matériaux.

3. Seiso (Nettoyer, dépoussiérer)

Le troisième S fait référence à la mise en œuvre de pratiques de nettoyage régulières en divisant la surface de fabrication en différentes zones de nettoyage et en affectant une équipe responsable à chaque zone.

4. Seiketsu (Standardiser)

Le quatrième S se concentre sur la création de normes relatives à l'exécution des trois activités préalablement citées.

5. Shitsuke (Formaliser)

L'objectif du cinquième S est d'assurer la durabilité du système en veillant à ce que toutes les normes soient rigoureusement appliquées.

La réussite de la mise en œuvre des 5S se traduira par un environnement de travail propre et bien organisé où les outils sont faciles à trouver et où les nouveaux problèmes tels que les fuites, les fissures peuvent être détectés immédiatement.

Mise en situation :



Figure 7: Zone de travail maintenance (Avant)



Figure 8: Zone de travail maintenance (Après)

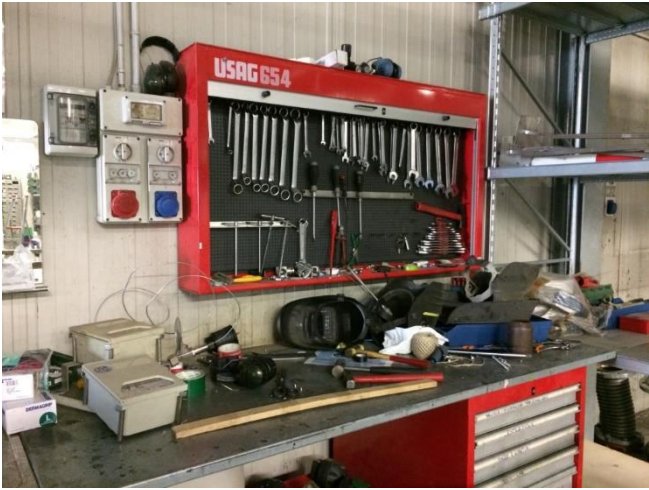


Figure 9: Banc de travail (Avant)



Figure 10: Banc de travail (Après)



Figure 12: Rangement des outils (Avant)



Figure 11: Rangement des outils (Après)

Création d'un lieu de travail et de partage pour l'équipe maintenance



Figure 13: Département maintenance (Avant)



Figure 14: Département maintenance (Après)

Cette démarche 5S était la base du projet TPM, et cela en a été le début.

Il était impossible de demander à une équipe complètement désorganisé de réfléchir sur l'amélioration de machines sans que leur espace de travail soit propre et ordonné.

Cela nous a pris deux mois pour avoir ce final-là.

Aux journées passées sur le 5S se sont ajoutaient aussi des séances de Team Building afin de ressouder les techniciens entre eux.

Ceci était la base afin de pouvoir commencer une collaboration avec eux et donc le projet TPM.

La TPM se base aussi sur la planification des tâches et avoir un programme de travail bien défini.

Initialement, l'équipe de maintenance se retrouvait le matin afin de recevoir les « ordres » du responsable.

- Aucun partage
- Aucune collaboration
- Travaux indépendant et sans sentiment d'appartenir à une équipe

En concomitance avec le 5S, nous avons créé un board sur lequel le planner devait recenser tous les travaux à faire pour chaque technicien, en essayant de faire tourner un maximum les binômes (quelques-uns des travaux s'effectuent à plusieurs techniciens) afin que le sentiment d'équipe se créer.

3. Résultats obtenus

L'implémentation de la maintenance autonome

Ce pilier propre à la démarche TPM a permis de :

- Dégager du temps pour se consacrer à l'amélioration des machines, prévenir les pannes et donc de diminuer notre maintenance corrective (figure 1)

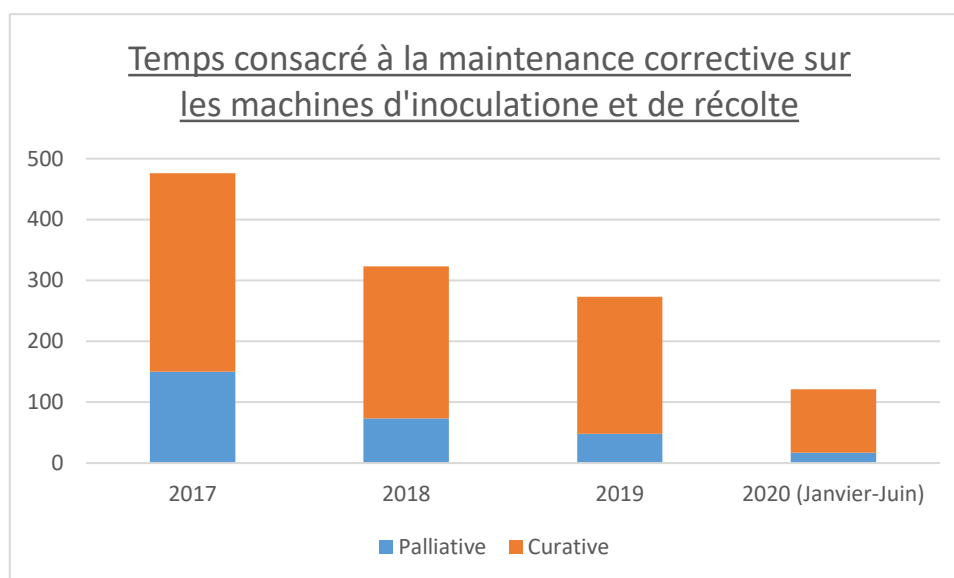


Figure 16: Diagramme de temps dédié à la maintenance corrective sur les machines d'inoculation et de récolte de 2017 à 2020.

-

Augmenter l'efficacité de l'équipe maintenance

- Outre le fait d'organiser les interventions et d'avoir un espace de travail rangé il était important de supprimer les activités de non maintenance : comme assister le magasin du site.

En octobre 2016, la maintenance était esclave du magasin et beaucoup d'heures de travail été dédiées à aider les opérateurs

du magasin : prendre le chariot élévateur et aider à ranger les caisses par exemple.



Figure 17: Temps consacré par la maintenance au département magasin du site de 2016 à 2020

Dégager du temps à la maintenance et remettre au centre de ce département le travail de techniciens de maintenance à proprement parler est primordial pour la TPM : nous pouvons voir ci-dessous une diminution de 94% des heures dédiées au magasin en quatre ans et demi.

Il est important de retenir que la maintenance est une activité en pleine évolution, et ne doit en aucun cas être considéré comme un département d'assistance aux autres départements du site, mais comme un département à part entière avec des marges d'évolutions énormes.

L'importance du département maintenance / ingénierie sera d'autant plus transparente avec la partie 2 de cette thèse dans laquelle nous essayerons de démontrer que ce dernier est intrinsèquement lié au département de l'assurance qualité et a donc son rôle dans la qualité finale de notre produit pharmaceutique.

PARTIE 2 : LA MAINTENANCE COMME PILIER ET
INITIATEUR DE LA QUALITE DU PRODUIT
PHARMACEUTIQUE

**I. Comprendre la place de la qualité dans
l'industrie pharmaceutique**

1. L'industrie pharmaceutique et le médicament

Selon la vision populaire, l'industrie pharmaceutique regroupe l'ensemble des entreprises qui font de la recherche, développent, testent et commercialisent des médicaments tant au niveau humain qu'au niveau animal.

Le médicament est un produit de consommation particulier dont l'utilisation a pour objectif de traiter ou de prévenir une maladie, dans des conditions parfaitement définies.

En France, le médicament est défini officiellement par le code de la Santé Publique et plus précisément par son article L.5111-1. (7)

« 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. »

Cette définition nationale est l'adaptation d'une définition européenne qui a été instaurée par la Directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001.

Elle a ensuite été modifiée par la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004.

La définition du médicament est commune à l'ensemble des pays de l'Union européenne. Cette dernière est essentielle.

Pour tout produit répondant à cette définition, un certain nombre de règles et contraintes s'appliquent en Europe pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Celle-ci est un accord officiel de vente d'un médicament sur un territoire donné. Sans cet accord, la distribution de toutes substances médicamenteuses sur ce territoire est illégale et répréhensible.

Ainsi, contrairement aux autres secteurs industriels, l'industrie pharmaceutique est régie par une législation spécifique très stricte, autant au niveau national qu'au niveau international. Elle est adaptée conformément à l'activité du site enregistré.

Il y a encore peu de temps, les industries pharmaceutiques conservaient "en interne" la chaîne complète de ses métiers et fonctions, allant de la recherche de nouveaux médicaments, au développement et à la production, jusqu'au marketing et à la vente. Aujourd'hui, elle tend peu à peu à externaliser ses différentes activités pour une réduction des coûts et une augmentation de la performance par l'utilisation de spécialistes des différentes étapes du processus.

Pour cette externalisation, un établissement pharmaceutique peut employer des sous-traitants non enregistrés comme industrie pharmaceutique et qui ont une réglementation quelque peu différente.

Il y a toutefois quelques règles à suivre.

Alors qu'il doit répondre à une réglementation stricte, un établissement pharmaceutique qui confie ses prestations à d'autres établissements, doit couvrir celles-ci par un contrat qui comporte une partie dédiée à la qualité. (Vue partie 1)

2. La « Qualité » pharmaceutique, un concept, un devoir, une culture d'entreprise

Les règles à suivre dans le domaine pharmaceutique pour obtenir un produit de qualité, sont décrites dans les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing Practices (GMP).

Les BPF décrivent les moyens, l'organisation et les contrôles à mettre en place.

Le but de l'industrie pharmaceutique est de produire un médicament de qualité, et cela passe par des études cliniques et précliniques poussées, une production maîtrisée, dans le but d'obtenir une balance bénéfice / risque suffisante pour satisfaire le patient.

Il est possible de décrire un médicament de qualité quand il est:

- Efficace: effet thérapeutique requis et suffisant.
- Sûr: la santé du patient ne doit pas être mise en jeu.
- Contrôlé par un système qualité: qui garantit sa reproductibilité.

Tous ces aspects sont renseignés dans le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qui est en quelque sorte la carte d'identité du produit, car il regroupe l'efficacité et la sûreté du médicament (via les essais cliniques et précliniques), et la qualité (via les contrôles mis en place par le fabricant).

Ce sont des éléments qui nous assurent que le médicament est reproductible et de qualité, et que le fabricant a un système de qualité efficace.

2.1) La Qualité : une préoccupation de toujours

Les civilisations antiques se préoccupaient déjà de cette notion de Qualité. Par exemple :

- Les égyptiens mesuraient une perpendicularité exemplaire des blocs de pierre et leurs constructions ont pu traverser les âges.
- Les phéniciens coupaient la main de ceux qui réalisaient des produits non conformes
- Ou encore, en 1664, Colbert déclarait déjà que « si nos fabriques s'imposaient à force de qualité supérieure de nos produits, les étrangers trouveraient avantages à se fournir en France et leur argent affluerait dans le royaume ».

En ce qui concerne la fabrication des produits de santé, avant le XXème siècle, il y avait peu ou pas de démarche qualité dans le monde pharmaceutique. Puis une période charnière entre 1890 et 1910 a fait émerger cette notion avec l'émergence d'industries de petites tailles (moins de 100 employés) issues des pharmacies familiales. Elles commencent à introduire la notion de contrôle qualité et de standardisation des procédés suite au développement progressif de la mécanisation et à un approfondissement des recherches cliniques.

Le premier exemple illustrant la nécessité d'un contrôle de la qualité est la découverte de l'« antitoxine » permettant de lutter contre la Diphtérie (la plus grande cause de mortalité infantile de cette époque). Si le bénéfice de cette découverte est évident, le risque encouru par le patient est tout aussi présent. Cette « antitoxine » est produite par culture biologique. Sa quantité efficace et sa voie d'administration par intraveineuse est délicate et sensible. Les nouveaux industriels se retrouvent alors face à des problèmes de pureté importants. Le challenge réside dans la production, dans de bonnes conditions et avec des spécifications bien définies, de suffisamment de sérum pour traiter des

centaines d'enfants atteints tous les ans. C'est ainsi que les premières réglementations et contrôles des produits et de la délivrance se mettent en place en Europe.

Dans un tout autre domaine, après la seconde guerre mondiale, le Japon a besoin de reconstruire son économie et de redonner confiance à ses clients. Il fut le premier à décider de faire de l'amélioration de la qualité un impératif national. A partir de 1970, cette initiative est devenue un succès, en particulier au niveau de l'automobile suivant de nouvelles méthodes telles que le « juste à temps », le Lean Management, les « KAIZEN » ou encore les « 5 S » ...

Ces dernières méthodes ont été appliquées notamment chez Toyota permettant au groupe de devenir leader dans son domaine en l'espace de 50 ans. L'entreprise automobile va ainsi démontrer qu'il n'y a pas nécessairement de compromis entre la productivité et la qualité. Elle va orienter sa philosophie vers le client suivant tout un principe de règle à appliquer quotidiennement afin de fournir au client la meilleure qualité de produit ou de service pour un coût minimum et avec un délai minimum. Cette philosophie va permettre de donner à l'entreprise le niveau de flexibilité nécessaire pour répondre au marché et réaliser des bénéfices par une réduction des coûts et une prospérité à long terme.

Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique se met peu à peu à employer ses outils de la qualité en complément de ses contraintes réglementaires propres dans un objectif d'amélioration de la qualité et des performances.

2.2) Définition du terme « Qualité »

Pour trouver l'origine du mot qualité, il faut remonter un siècle avant J-C où Cicéron (homme d'Etat romain et auteur latin) utilise la notion de *qualitas* pour définir « la manière d'être, fait de ce qu'on est » en quelque sorte, opposer l'être et l'avoir.

La qualité est un terme beaucoup plus compliqué qu'il n'y paraît.

Par exemple le dictionnaire Larousse donne six définitions de celle-ci [Larousse, 2016] : (nous n'en citerons que quelques-unes)

« Aspect, manière d'être de quelque chose, ensemble des modalités sous lesquelles quelque chose se présente »,
« Ensemble des caractères, des propriétés qui font que quelque chose correspond bien ou mal à sa nature, à ce qu'on attend »,
« Ce qui rend quelque chose supérieur à la moyenne », « Chacun des aspects positifs de quelque chose qui font qu'il correspond au mieux à ce qu'on en attend ». (8)

Autres définitions selon les organismes de normalisation :

Au début l'International Standardization Organization ou Organisation Internationale de la Normalisation (ISO), introduit la qualité dans la norme 8402 et la décrit comme étant « l'ensemble des caractéristiques d'un produit ou d'un service qui lui confère l'aptitude à satisfaire les besoins exprimés ou implicites ».

En 2000, l'ISO 8402 est supprimée pour être intégrée à la série des normes ISO 9000.

Désormais, la qualité est décrite par l'ISO 9000 comme étant « Aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences » [ISO,2015].

2.3) *L'assurance qualité : un département dédié au suivi et au contrôle de la qualité*

L'assurance de la qualité c'est:

- Assurer la conformité et la qualité du produit
- Garantir l'homogénéité du lot
- Garantir la reproductibilité des fabrications
- Garantir l'historique et la traçabilité
- Assurer la sécurité du patient.
- Garantir les conditions de fabrication des médicaments, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition des produits finis

Selon la norme ISO 9000 : 2015, l'assurance qualité est la « Partie du management de la qualité visant à donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité » [ISO,2015].

(9)

Toutes activités ou actions ayant une possible influence sur la qualité du médicament doivent être englobées dans le concept d'Assurance Qualité.

C'est une discipline qui a pour but la prévention de la non-qualité plutôt que la détection.

Elle permet également de repérer les dysfonctionnements occasionnels, de les corriger et d'éviter leur répétition.

En prévenant une non-qualité et en corrigeant les dysfonctionnements décelés, le département de l'Assurance Qualité vise à garantir la production d'un produit de qualité grâce à la maîtrise de ses processus (actions et activités de l'entreprise).

C'est à dire que pour avoir un produit de qualité, il faut maîtriser tous les domaines, de la conception au développement, à l'achat de packaging, à l'achat de matière, mais également

l'organisation, le savoir-faire, le matériel et les compétences nécessaires à l'activité.

Les points majeurs de l'assurance qualité sont de planifier, faire, contrôler et agir, tout en gardant une trace de chaque action : c'est ce qu'on appelle la traçabilité.

La doctrine de l'assurance qualité consiste à écrire ce que l'on veut faire (planifier), dans le but réaliser, de faire ce que l'on a écrit, tout en contrôlant, en agissant et en ajustant ce que l'on a fait (vérifier), et sans oublier d'écrire ce que l'on a fait dans un souci de traçabilité.

Pour que l'assurance qualité d'une entreprise fonctionne, il faut que l'adhésion et la participation de tous les acteurs soient totales à la démarche qualité, et cela se fait via une démarche qualité de la direction qui permet de définir une politique d'assurance qualité globale.

Malheureusement, la maintenance est trop peu ou trop tard impliquée dans cette démarche de qualité et en paye généralement les conséquences.

Le fait de ne pas ou peu impliquer la maintenance dans une démarche qualité ne permet pas au département d'avoir des « réflexes de qualité » : archiver les manuels techniques, mettre à jour les P&DI (design des machines), tracer toutes les interventions même minimales sur les logbook, ouvrir des déviations lorsqu'une maintenance préventive ne se fait pas dans les temps, etc...

Du coup, nous nous retrouvons pris au dépourvu lors d'audits externes par exemple et dans le pire des cas cela peut conduire à une perte de la certification pour un défaut de qualité du processus de fabrication de notre médicament.

Afin de relier tous les départements du site de production au département qualité, l'ISO a défini une notion que l'on appelle « le management de la qualité ».

2.4) *Le management de la qualité*

L'organisation internationale de normalisation ISO, décline en 7 principes de management, la qualité aussi bien pour l'ISO 9001 mais aussi pour les normes connexes. [ISO,9001 :2015]. (10)

Les 7 principes sont les suivants :

- Orientation client
- Leadership
- Implication du personnel
- Approche processus
- Amélioration
- Prise de décision fondée sur des preuves
- Management des relations avec les parties intéressées

Nous pouvons parler de management de la qualité de nos équipements et de ses composants.

La démarche qualité propose toute une panoplie d'outils d'aide (créativité, méthode, collecte, analyse, statistique, suivi-contrôle).

Ces outils, créés et/ou diffusés par les principaux fondateurs de la démarche qualité dans le cadre de leurs actions de conseil auprès des entreprises, ont vocation pédagogique.

On retrouve par exemple le diagramme de causes et effets ou diagramme Ishikawa, ou diagramme en arêtes de poisson ou encore 5M : développé par Kaoru Ishikawa en 1962.

Ce dernier est un outil clé autant dans la recherche de root cause des défaillances sur nos équipements et/ou composants (comme décrits précédemment) ou dans la recherche de causes à l'origine de contaminations.

Ce diagramme cause-effet est un outil de visualisation des causes et des effets d'un problème.

Il permet de déterminer l'ensemble des causes qui produisent l'effet étudié en les classant par famille de causes.

Il sera utile pour déterminer de façon pertinente sur quels leviers nous devons agir pour améliorer la situation.

Ce diagramme est composé d'un tronc principal au bout duquel est indiqué l'effet étudié et de 5 branches correspondant à 5 familles de causes :

- Branche 1 : Main d'œuvre

Connaissances, compétences, comportement, organisation de l'équipe de travail

- Branche 2 : Méthode

Le choix des méthodes de travail, marche à suivre, document de description de la tâche, application de la méthode

- Branche 3 : Matière

Nous faisons référence aux éléments qui entrent dans le processus. C'est un élément consommable de notre processus. (huile, joints par exemple)

- Branche 4 : Moyens

Cela prend en compte la machine, les outils utilisés.

- Branche 5 : Milieu

Cette branche concerne l'environnement de réalisation de la tâche : température, humidité, luminosité, pression par exemple.

Nous retrouverons en annexe 5 la méthode du diagramme d'Ishikawa afin de détecter le/les cause(s) racine(s) d'une ou plusieurs contamination(s).

Voici quelques exemples de consommables utilisés dans notre processus de fabrication :



Figure 18: Mauvaise matière de joints utilisée



Figure 19: Joint endommagé

Ce sont des causes de contamination(s) potentielle(s) au sein de notre produit pharmaceutique.

D'où l'importance d'une utilisation efficace des nos équipements et de ses composants pour le succès continue de notre production.

La démarche de la qualité est un prérequis dans l'installation et le maintien de nos équipements : une utilisation efficace de nos matériels et de nos installations, est nécessaire pour le succès continue de l'industrie pharmaceutique.

II. Moyens mises à disposition en maintenance afin de maintenir l'état qualifié de nos équipements

1. La qualification et la validation des équipements

1.1) Définition

Un contrôle du procédé de fabrication et une validation sont nécessaires pour diminuer les échecs et augmenter la productivité.

La validation, en conformité avec les principes de Bonnes Pratiques de Fabrication, assure que la mise en œuvre ou l'utilisation de tout processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats escomptés. C'est un programme documenté qui apporte un haut degré d'assurance qu'un procédé spécifique, une méthode ou un système, fournira de manière régulière, un résultat conforme à des critères d'acceptation prédéterminés.

Le terme de validation est notamment utilisé pour les procédés de fabrication, de nettoyage, les systèmes informatisés et les méthodes analytiques.

Plus précisément, la validation du procédé de fabrication permet de fournir la preuve écrite que le procédé (dans les paramètres de conception indiqués) est capable, avec répétabilité, d'assurer la production d'un médicament de qualité exigée.

Il est admis que la validation de procédé doit être achevée avant la commercialisation du produit fini (validation prospective).

Une validation rétrospective n'est plus considérée comme une approche acceptable.

En France, les industries pharmaceutiques doivent se conformer au guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Le guide est constitué de 9 chapitres généraux et de 19 Lignes Directrices particulières.

Les principes de validation du procédé de fabrication sont décrits dans le chapitre 5 « Production » et plus particulièrement dans la Ligne Directrice 15 « Qualification et Validation ».

1.2) Les bases réglementaires en vigueur : Guide BPF Chapitre 5

Dans ce chapitre, 4 points généraux décrivent la validation :

5.21. « Les études de validation doivent conforter les bonnes pratiques de fabrication ; elles doivent être menées conformément à des procédures définies. Les résultats et les conclusions doivent être consignés. »

5.22. « Lors de l'adoption d'une nouvelle formule de fabrication ou d'une nouvelle méthode de préparation, il convient de démontrer qu'elle satisfait à la production de routine et que le processus choisi, avec les produits et le matériel prévus, donne systématiquement un produit de la qualité requise. »

5.23. « Il convient de valider toute modification importante du processus de fabrication, y compris au niveau du matériel ou des produits, lorsque cette modification peut affecter la qualité du produit ou la reproductibilité du processus. »

5.24. « Les procédés et les procédures doivent être périodiquement soumis à une nouvelle validation critique en vue de confirmer leur aptitude à conduire aux résultats escomptés. »

(11)

Selon ce chapitre, la validation du procédé de fabrication doit être effectuée pour toute nouvelle formulation, pour tout changement majeur avec impact qualité produit et avec une certaine périodicité, le but étant toujours d'obtenir un produit répondant à ses spécifications de manière systématique et maintenir en permanence l'état validé de nos équipements de production.

1.3) L'état qualifié dans l'industrie pharmaceutique

Les activités de qualification de nos équipements doivent prendre en compte l'intégralité des étapes, depuis le développement initial du cahier des charges de l'utilisateur jusqu'à la dernière utilisation des équipements.

Les étapes principales de la validation des équipements sont indiqués ci-dessous :

« - Cahier des charges de l'utilisateur (URS : User Requirements Specification)

3.2 Les spécifications concernant les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes doivent être définies dans des URS et/ou une description fonctionnelle.

Les éléments essentiels relatifs à la qualité nécessitent d'être intégrés à ce stade, et tout risque associé aux BPF doit être réduit à un niveau acceptable.

Les URS doivent être un point de référence tout au long du cycle de validation.

- Qualification de la conception (DQ : Design Qualification)

3.3 La qualification de la conception (DQ) est l'élément suivant dans le processus de qualification des équipements, des

installations, des utilités ou des systèmes où la conformité de la conception avec les BPF doit être démontrée et documentée. Les exigences formulées dans les URS doivent être vérifiées pendant la qualification de la conception.

- Test d'acceptation en usine (FAT: Factory acceptance test)/Test d'acceptation sur site (SAT: Site acceptance test)

3.4 L'équipement, en particulier s'il intègre une technologie nouvelle ou complexe, peut être évalué, le cas échéant, chez le fournisseur avant la livraison.

3.5 Avant l'installation, les équipements doivent être certifiés conformes aux URS ou à la description fonctionnelle, chez le fournisseur, le cas échéant.

3.6 Si cela est approprié et justifié, une revue de la documentation et certains tests peuvent être effectués au moment du FAT, ou à d'autres étapes, sans nécessiter d'être répétés sur site avec les procédures d'IQ/OQ s'il est démontré que le transport et l'installation n'ont aucune incidence sur la fonctionnalité.

3.7 Le FAT peut être complété par l'exécution d'un SAT après réception de l'équipement sur le site de fabrication.

- Qualification de l'installation (IQ)

3.8 La qualification de l'installation (IQ) doit être effectuée sur les équipements, les installations, les utilités ou les systèmes.

3.9 L'IQ doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

i. Vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications ;

- ii. Vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis ;
- iii. Collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur ;
- iv. Étalonnage des instruments ;
- v. Vérification des matériaux de construction.

- *Qualification opérationnelle (OQ)*

3.10 L'OQ est normalement effectuée après l'IQ, mais selon la complexité des équipements, l'une et l'autre peuvent être effectuées simultanément dans le cadre d'une qualification de l'installation/des opérations (IOQ).

3.11 L'OQ doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- i. Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu ;
- ii. Tests confirmant les limites supérieure et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« worst case »).

3.12 Une OQ menée à bien doit permettre la finalisation des procédures standards de fonctionnement et de nettoyage, des exigences en matière de formation des opérateurs et de maintenance préventive.

- *Qualification des performances (QP)*

3.13 La QP doit normalement être effectuée après qu'une IQ et qu'une OQ aient été menées à bien. Mais dans certains cas, il peut être préférable de l'effectuer en même temps que l'OQ ou la validation du procédé.

3.14 La QP doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- i. Tests, utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas. La fréquence d'échantillonnage utilisée pour confirmer le contrôle du procédé doit être justifiée ;
- ii. Les tests doivent couvrir la gamme de fonctionnement du procédé visé, sauf s'il existe des preuves documentées issues des phases de développement qui confirment les gammes opérationnelles. » (12)

Toutes ces phases sont à respecter scrupuleusement en vue de certifier l'état qualifié de nos équipements.

Il est donc essentiel que le département de l'assurance qualité ainsi que le département de la maintenance travaillent main dans la main dans ce processus long et précis.

Les équipements doivent être évalués à une fréquence appropriée pour confirmer qu'ils demeurent bien sous contrôle et par conséquent que notre produit pharmaceutique respecte les propriétés initialement définies : on parle alors de re-qualification / re-validation.

La revalidation est divisée en 2 catégories :

La revalidation périodique offre l'opportunité de vérifier que les systèmes opèrent toujours tels que validés à l'origine et qu'aucun changement fortuit n'ait affecté le procédé, le système, l'équipement ou le résultat final.

Selon la Ligne Directrice 15 des BPF, « Lorsqu'aucun changement important est intervenu au niveau du statut validé, un examen attestant que les installations, systèmes, équipements

et procédés satisfont aux exigences prescrites tient lieu de revalidation ».

- Revalidation après introduction d'un changement :
« Renouvellement de la validation du procédé en vue de démontrer que les changements introduits dans le procédé ou l'équipement, conformément aux procédures de maîtrise des changements, ne comportent aucun risque pour les caractéristiques du procédé et la qualité du produit » (12)

1.4) *Maitriser les changements*

Afin de maintenir l'état validé / qualifié de nos équipements il convient de traiter les changements voulant être apporté à nos machines, avec minutie.

Les essais de re-validation sont réalisés uniquement si un changement significatif est intervenu.

Un changement significatif est un résultat qui altère les spécifications des intermédiaires de fabrication ou du produit fini, établies pendant le programme de validation ou un changement de formule, de procédé ou d'équipement.

EXEMPLE : Changement d'un filtre sur une hotte à flux laminaire

« Une hotte à flux laminaire est une hotte soufflante conçue pour éviter la contamination par des particules, contamination microbienne d'échantillons biologiques ou tout autre objet sensible aux particules. De l'air passe à travers un filtre HEPA, puis est diffusé en un flux laminaire vers l'utilisateur.» (13)

Un filtre HEPA est un filtre à air à haute efficacité.

La dénomination HEPA s'applique à tout dispositif capable de filtrer, en un passage, au moins 99,97% des particules de diamètre supérieur ou égal à 0,3µm.

Les tests de validation du fonctionnement d'une hotte à flux laminaire sont les suivants :

- Etude de la barrière de protection : contrôle de la vitesse d'entrée de l'air à l'intérieur du volume de travail avec l'association : flux de soufflage / flux d'évacuation
- Test de fumée à la fumée froide pour vérifier l'absence de sortie d'air de l'intérieur du volume de travail vers l'extérieur de celui-ci, au niveau du plan de travail et sous la glace de façade.
- Contrôle bactériologique de l'air du volume de travail

Lorsque le département maintenance procède au changement préventif ou correctif du filtre HEPA il est important que le nouveau filtre ait les mêmes caractéristiques que celle détaillées dans la fiche technique de la hotte. (Annexe 6)

Si nous procédons au remplacement du filtre avec des caractéristiques différentes (par exemple : pourcentage de rétention plus faible), il faudra alors procéder à la re-validation de l'équipement et effectuer les tests décrits précédemment afin de s'assurer que notre changement de matériel n'a en aucun cas affecter notre procédé de production et donc la qualité de notre produit.

Dans la maîtrise du changement, l'aspect de la documentation ne doit pas être négligé.

« 11.5 Les changements doivent être autorisés et approuvés par les personnes responsables ou le personnel compétent en la matière conformément au système qualité pharmaceutique.

11.6 Les données supports, par exemple les copies de documents, doivent être revues pour confirmer que l'impact du changement a été démontré avant l'approbation finale.

11.7 Après mise en œuvre, une évaluation de l'efficacité du changement doit, le cas échéant, être effectuée pour confirmer la réussite du changement. » (12)

Nous avons pu voir à travers cette partie l'importance majeure de l'état qualifié de nos équipements pharmaceutiques dans le processus de production d'un médicament.

Comme annoncé précédemment l'aspect de la documentation n'est pas à négliger.

La prochaine partie nous permettra de démontrer que la documentation dans l'industrie pharmaceutique est à la fois un pilier et une sécurité quant à la réalisation de nos médicaments.

1. La traçabilité : un enjeu réglementaire

Dans l'industrie pharmaceutique, la traçabilité est une obligation réglementaire.

Cette contrainte est définie dans les Bonnes Pratiques de Fabrication pour les médicaments à usage humain et animal et les Bonnes Pratiques de Laboratoires.

La réglementation impose aux fabricants de pouvoir retracer l'historique de fabrication de tous les lots de médicaments

1.1) Définition de la traçabilité

La notion de traçabilité n'apparaît pas sous ce terme dans les bonnes pratiques, mais est traitée dans le chapitre 4 des BPF et 7 des BPD : « Documentation ».

Une définition plus spécifique est donnée notamment dans la norme ISO 8042 de 1994 qui la définit comme « l'aptitude à retrouver l'historique, l'utilisation ou la localisation d'article(s) ou d'activité(s) semblable(s) au moyen d'une identification enregistrée ».

Cette norme est remplacée depuis 2015 par la norme ISO 9000: qui la définit comme étant « l'aptitude à retrouver l'historique, la mise en œuvre ou l'emplacement d'un objet » et elle précise, dans un nota : « dans le cas d'un produit, elle peut être liée à l'origine des matériaux et composants, l'historique de réalisation, la distribution et l'emplacement du produit après livraison » ».

Dans l'industrie pharmaceutique, les produits doivent être suivis tout au long de leur durée de vie depuis la chaîne de production jusqu'à la chaîne de distribution et de consommation et le système de traçabilité doit permettre l'identification de :

- La provenance des composants et des fournisseurs,
- Des lieux où le produit ou les composants ont été entreposés,
- Toutes les étapes du parcours de fabrication du produit,
- Tous les équipements critiques utilisés pendant le cycle de fabrication,
- Tous les contrôles effectués sur le produit et ses composants,
- Tous les échanges commerciaux entre les différents grossistes, fournisseurs et revendeurs,
- Tous les clients qui ont consommé le produit. (si applicable au produit concerné)

1.2) *Les différents types de traçabilité*

Plusieurs types de traçabilité existent et cohabitent.

Ce sont les deux types principaux de traçabilité (aux rôles bien déterminés) qui prédominent dans le monde de l'industrie pharmaceutique.

La traçabilité logistique permet de suivre un produit au niveau quantitatif. Elle permet de localiser un produit, et de le suivre depuis ses origines jusqu'à sa destination.

La traçabilité produit correspond davantage à un suivi qualité d'un produit. Elle permet de tracer un produit, de contrôler la qualité tout au long de son parcours, ainsi que d'identifier les causes d'un problème qualité.

La traçabilité s'utilise à différentes échelles suivant le but de cette dernière.

Ainsi, on retrouve couramment trois catégories de traçabilité :

- *La traçabilité dite 'en amont' ou traçabilité de production.*

Elle se définit comme l'ensemble des procédures et des outils mis en place avant qu'un acteur prenne part à la chaîne de production, elle permet d'identifier tous les fournisseurs et les matières premières et répond aux bonnes pratiques de fabrication. (BPF)

- *La traçabilité dite 'en aval' ou Traçabilité de distribution.*

Elle représente une forme de traçabilité qui représente les procédures et les outils mis en place une fois que le produit fini est livré à un tiers, elle permet d'identifier tous les clients et les

produits fournis. Elle répond aux bonnes pratiques de distribution (BPD).

Chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique est identifiée par un code dit "code CIP " (Code Identifiant de Présentation).

Une présentation (et une seule) est définie par les éléments suivants :

- sa dénomination
- sa forme pharmaceutique
- son dosage
- son conditionnement et la contenance de son conditionnement

Ce code à 13 chiffres est mentionné dans la décision d'autorisation de mise sur le marché (décision et ses annexes) de toute spécialité pharmaceutique.

- *La traçabilité dite 'interne'.*

Elle comporte toutes les informations qui permettent de définir toutes les étapes réalisées entre la réception des matières premières et la fabrication du produit fini.

Au final, la traçabilité peut être utilisée de deux manières différentes : d'une manière dite 'descendante' ou d'une manière dite 'ascendante'.

La traçabilité descendante permet de suivre le parcours d'un produit de sa fabrication à sa consommation.

De façon concrète, elle permet aux entreprises de connaître l'endroit exact où est situé un produit donné permettant ainsi d'intervenir rapidement en effectuant des rappels de lots et de les retirer du marché dès qu'une non-conformité est détectée.

Elle correspond alors à une démarche qualité que doit mettre en place l'entreprise afin d'assurer la sécurité des patients au travers de la qualité des produits.

La traçabilité ascendante, tout comme la traçabilité descendante, vise à assurer en priorité la sécurité des patients en détectant au plus vite les raisons d'une non-conformité relative à un médicament.

En règle générale, elle permet d'identifier les origines d'un produit et s'avère utile pour remonter aux causes d'un produit défectueux et éviter que cela se reproduise.

La traçabilité ascendante est une obligation légale et doit permettre d'identifier les responsables du produit mis sur le marché lors d'un problème sanitaire, d'améliorer la sécurité des patients, de maîtriser la démarche qualité, d'améliorer les flux logistiques, de respecter la réglementation en vigueur.

C'est cette traçabilité qui est en relation directe avec le département maintenance et sur laquelle ce dernier a un rôle primordial à jouer.

1.3) Enjeux de la traçabilité

La mise en place de système de traçabilité dans le monde de l'industrie pharmaceutique répond donc à une demande réglementaire.

Elle a pour objectif de garantir la qualité des produits, de retracer l'historique en cas de retrait de lot, de retrouver ou comprendre un problème ou une erreur et de lutter contre la falsification.

Elle a aussi un rôle de police sanitaire afin de lutter contre les abus, en particulier pour les produits stupéfiants.

Mais la traçabilité a également des atouts plus spécifiquement exploitables par les industriels avec des avantages immédiats tels que le fait de disposer d'un état des stocks et d'un inventaire permanent, en temps réel, de contrôler la réception des médicaments, les cycles de production, les livraisons, créer et gérer des lots, de provoquer des rappels ou retraits de marchandises, répondre à une situation de crise, de contrôler des mouvements, des opérations de maintenance, ou encore, de pouvoir authentifier ses produits et ses actes, et ainsi se préserver des falsifications.

La traçabilité peut aussi avoir des avantages « capitalisables ». Elle établit des relations de confiance, améliore la performance (efficacité, compétitivité), crée de la valeur (différenciation des produits, de l'entreprise), prévient les risques internes et externes (non-conformité, responsabilité, falsification, détournement de marque ou de réseau de distribution, contrefaçon...).

Selon bon nombre, elle est un support essentiel du développement durable.

Ainsi, la traçabilité permet, au-delà du lien de confiance établi avec le patient et les agences réglementaires, de valoriser la chaîne de production et de distribution du médicament.

Elle apporte de la valeur ajoutée au produit.

Nous avons vu la notion de traçabilité et comment elle était ancrée dans le monde l'industrie pharmaceutique mais comment la maintenance y trouve-t-elle sa place ?

2. La place de la maintenance dans ce système bien encadré

Bien que les BPF ne consacrent pas spécifiquement un chapitre à la maintenance, il y a cependant un contenu relatif à ce département : la réalisation de l'objectif de qualité « requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise » (BPF, chapitre 1, « Principe »).

Il est rappelé plus loin que « la mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur l'ensemble du personnel » (BPF, chapitre 2, « Principe »).

2.1) Une maîtrise de la documentation : une sécurité à la qualité de mon médicament

Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF.

La documentation peut exister sous des formes variées, incluant les supports papier, électroniques ou photographiques.

L'objectif principal du système documentaire utilisé doit être d'établir, de contrôler, de surveiller et d'enregistrer toutes les activités qui influent – directement ou indirectement – sur tous les aspects de la qualité de notre produit pharmaceutique.

La maîtrise de la documentation est un processus support de la fonction maintenance.

Son objectif est que chacun ait accès aux documents et que ceux-ci soient toujours à jour. Cette dernière doit aussi répondre aux objectifs de traçabilité définis par l'assurance qualité.

Les documents, sous forme papier ou informatique, se divisent en trois grandes catégories : (14)

- la documentation technique comprend un ensemble de plans, schémas, manuels, livres constituant un fond documentaire compréhensible, dans lequel toutes les informations techniques de l'entreprise sont rassemblées et accessibles rapidement (qualification industrielle, P&DI...).

- les documents d'exploitation et de maintenance destinés à la mise en œuvre, la maintenance et la gestion du bien à maintenir (qualification opérationnelle, qualification de production, plan de maintenance).

- les documents d'enregistrement des événements.

Voir la norme NF X 60-200 : « Documents techniques à remettre aux utilisateurs de biens durables à usage industriel et professionnel – Nomenclature et principes généraux de rédaction et de présentation ».

Cette maîtrise de la documentation est un pilier dans la réussite d'audits effectués sur le site de production.

En effet, il existe un processus d'audit qualité qui évalue régulièrement l'efficacité et la mise en application du système qualité de notre site de production pharmaceutique.

Un audit est un examen méthodique et indépendant permettant de déterminer si les activités et résultats relatifs à la qualité sont conformes aux dispositions préétablies, autrement dit s'il y a conformité entre ce qui est fait et ce qui doit être fait.

(conformité relative aux BPF)

En fonction de ce qui est audité les buts pourront être différents :
évaluation d'un fournisseur, certification du produit,
certification du système / du processus qualité, accréditation
d'un laboratoire...

Les audits sont établis par les pays où sera vendu notre produit
pharmaceutique : chaque pays ayant ses exigences.

En effet, chaque pays confirmera ou non la conformité de notre
processus de fabrication relatif à leurs bonnes pratiques de
fabrication et de distribution : la certification de vente dans ce
pays sera alors renouvelée ou non.

Lors de ces audits externes chaque pays a l'exigence de
s'assurer que notre produit pharmaceutique répondra à leurs
exigences.

D'où l'importance d'une documentation complète et bien gérée
au sein de la maintenance.

Toutes les données relatives à nos équipements doivent être
conservées en tant que documents pouvant faire l'objet d'un
audit.

Elles peuvent être conservées en dehors du dossier de lot, à
condition d'être rapidement disponibles et liées sans équivoque
au médicament concerné.

Le système d'archivage doit garantir un accès rapide aux
données de traçabilité notamment dans le cas où le patient
(humain/animal) présenterait des effets indésirables.

2.2) *Le logbook : un registre clé*

Chaque machine / équipement dispose d'un registre (appelé plus
communément Logbook) « accroché » ou placé proche de
l'instrument.

Ce registre apporte la preuve des différentes actions entreprises pour démontrer la conformité aux instructions par exemple les opérations, les anomalies et investigations et permettent de retracer l'historique de chacun des lots fabriqués.

Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile.

Les données saisies sur le registre doivent être effectuées ou finalisées immédiatement après chaque action réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées.

Ces opérations tracées sur le logbook doivent être datées et signées par celui ou ceux qui a / ont effectué l'opération.

Toute correction apportée à un document doit être signée et datée : la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté.

Exemples de types de données pouvant figurer sur le logbook : opérations d'étalonnage, entretien, nettoyage, réparation.

Ce document papier doit être conservé au minimum 10 ans au sein du site de production : il est conservé au département d'assurance qualité.

Ce document est « la carte d'identité » de notre équipement : lors d'audits chaque logbook de chaque équipement impliqué dans le lot étudié, est demandé.

ATTENTION : il est important de suivre les entreprises externes afin de vérifier qu'ils écrivent eux aussi sur le logbook les maintenances (correctives / préventives) effectuées.

D'où l'importance (comme décrit dans la première partie) que chaque sous-traitant ait clairement conscience du type d'industrie dans lequel il intervient et les exigences réglementaires de cette dernière.

Le logbook est un document ancestral qui permet, comme vu précédemment, la traçabilité des maintenances effectuées sur nos équipements. Nous avons pu voir que le maintien de cette traçabilité est lié aux bonnes pratiques des techniciens de maintenance internes et externes. Avec les années une nouvelle technique de traçage informatisée et au coût non négligeable à vue le jour, c'est ce que nous traiterons ci-dessous.

2.3) *Un ERP : une garantie à la traçabilité des interventions maintenance*

2.3.1) Définition d'un ERP

Enterprise Resource Planning (ERP) ou appelé également PGI (Progiciel de Gestion Intégré) est un système d'information qui permet de gérer et suivre au quotidien, l'ensemble des informations et des services opérationnels d'une entreprise.

Enterprise Resource Planning (ERP) ou appelé également PGI (Progiciel de Gestion Intégré) est un système d'information qui permet de gérer et suivre au quotidien, l'ensemble des informations et des services opérationnels d'une entreprise.

Toute information est saisie une fois et partagée par tous les départements concernés par cette opération.

Dans un tel système, la redondance des données entre départements n'existe plus ; l'information étant disponible pour tous en temps réel, une meilleure coordination intra départements (production – qualité – maintenance) devient alors possible.

Par exemple à la fin d'une journée de production, s'il s'avère qu'un lot de production est non conforme, il est bloqué par le département qualité.

Cette information est disponible immédiatement pour tous les départements concernés.

Dans ce marché, SAP® est le progiciel le plus utilisé à l'heure actuelle.

2.3.2) Fonctionnement du progiciel SAP

SAP® est un système dans lequel les différentes fonctions de l'entreprise (maintenance, production, assurance qualité, comptabilité, finances, approvisionnement, marketing, ressources humaines, etc.) sont reliées entre elles par l'utilisation d'un système d'information centralisé sur la base d'une configuration client/serveur.

SAP est le plus important concepteur de logiciels d'Europe, et le quatrième du monde.

Il fournit des systèmes de gestion et de maintenance à des entreprises de toutes tailles dans le monde entier.

Son siège se trouve à Waldorf, en Allemagne, et il dispose de bureaux régionaux sur les cinq continents.

SAP est un progiciel bien répandu aujourd'hui. On dénombre plus de 140000 installations dans plus de 120 pays à travers le monde. Ce qui représente plus de 12 millions d'utilisateurs. (15)

Nous avons implémenté cet ERP en avril 2018 sur le site de production de Noventa Padovana Boehringer Ingelheim SpA Animal Health Italia.

Cet ERP fonctionne via un portail qui se nomme Web Notification.

Toutes les personnes faisant partie de la production ont accès à ce portail et peuvent envoyer des requêtes qui arriveront directement dans l'interface SAP du département de la maintenance.

The screenshot displays the SAP Notification Web interface. At the top, the browser address bar shows the URL: `http://geped.eu.boehringer.com:8061/sap(bD1pdCZjPTAwNSZk`. The page title is "Notification Web".

The main content area is divided into several sections:

- Pagina avvisi**: Contains a table with the following data:

Sede tecnica	BIT-ANP-PRAGAL-CCS-INC
Descrizione	Gallimune Incubazione
- nessuna immagine trovata**: A placeholder for an image, showing a generic icon of a sun and trees.
- Data**: A table of metadata:

Utente	I0299790	Fanny Decoutere
Attrezzat	1000055824	INC012-incub-BlueFrost-GAL
Ubicazione	NOFA 01	NOV-OVO-Gallimune Lab
Stanza	A315	
Testo brev	Non riesce a andare in temperatura	
Priorità	2-Settimana Corrente	
- Descr lavoro**: A text box containing the following description:

Ha messo più di 3 ore a salire in temperatura.
Controllare
Impianto disponibile tutta la settimana.

At the bottom of the interface, there are four action buttons: "Indietro", "Sottoscrivere", "Verificare", and "Resettare".

Figure 20: Exemple du système "Notification Web"

Dans cet exemple, envoyé par un département de production, sont présentes toutes les informations requises par la maintenance : l'expéditeur de la requête, l'équipement concerné, le département dans lequel il se trouve, le local dans lequel il se situe, le titre de la requête, et la priorité que l'expéditeur donne à cette requête

Les priorités vont de 0 à 4 :

- 0 : priorité aujourd'hui
- 1 : une semaine de délai pour intervenir
- 2 : deux semaines de délai pour intervenir
- 3 : trois semaines de délai pour intervenir
- 4 : aucun délai mentionné

Cette requête se retrouvera automatiquement dans le système SAP puis traitée par le département de la maintenance : la vitesse de prise en charge ou non de cette demande est désormais entre les mains de la maintenance.

Toutes les requêtes transmises par les départements du site de production sont tracées dans ce progiciel, aucune suppression n'est possible.

La qualité pourra alors émettre « son point de vue » sur cette requête et signaler qu'une déviation devra être ouverte ou non : déviation qui servira à signaler qu'une potentielle non qualification / validation de l'équipement pourrait remettre en cause la production du produit pharmaceutique en question.

Opzioni Elaborare Passaggio a Sistema Help

Visualizzare stato

Avviso: 10566067 Tipo avviso: M3

Descrizione: tagliare coppi in ferro degli scaffali

Stato avviso: DSCL MECO ORAT TAMO

Stato Op. economico aziendali

Stato sist.		
X	St.	Tst.
<input checked="" type="checkbox"/>	DSCL	Firma digitale terminata
<input checked="" type="checkbox"/>	MECO	Messaggio concluso
<input checked="" type="checkbox"/>	ORAI	Ordine attribuito
<input checked="" type="checkbox"/>	TAMO	Tipo avviso modificato

Stato con numero stato			
X	St.	Tst.	N.

Stato sz. numero stato		
X	St.	Tst.
<input type="checkbox"/>	IDEV	Avviso Di Qualità Creato
<input type="checkbox"/>	IDIS	Deviazione Tecnica

Stati attivi

Doc. modifica

Schema stato: YPMNOI11

Figure 21: Interface SAP avec possible déviation du département qualité

Cet ERP nous aide aussi dans la maîtrise de notre documentation et plus principalement sur la conservation de données concernant nos composants au sein de nos équipements.

Il permet de créer au sein même de l'équipement une liste de composants et/ou pièces de rechange dont l'équipement a besoin et dont la maintenance évalue l'importance de les tracer.

Cette liste de composant s'appelle BOM : Bill of Material : « c'est le recensement structuré de l'ensemble des articles qui composent un produit. »

Toutes ces informations seront présentes au sein d'un unique logiciel commun à tout le site de production.

Part Number	Description	Unit	Quantity	EA
1000055793	INA012-Inattivatore-Tank3-Tecninox-GAL	L	1	EA
82058819	MEMBR: 48072 DN20 3/4 ITT	L	1	EA
82060098	MEMBR: 48074 DN40 1 1/2 ITT	L	2	EA
82060049	MEMBR: 48073 DN 25 1 ITT	L	10	EA
82059357	MVPAK1/2/X/G1/2 AR INOX	L	1	EA
82060025	MEMBR: DA020S5C DN20 SAUNDERS	L	26	EA
82058790	MEMBR: 600.40M5E DN40 FILETTO GEMU	L	1	EA
82060059	TECNINOX: KITOTTURATORE,COD.PRODUT771907	L	1	EA
82060063	MEMBR: DP008P2 DN8 PTFE SAUNDERS	L	2	EA

Figure 22: BOM d'un inactivateur de vaccins

Dans cet exemple ci-dessus nous pouvons voir notre équipement (en vert) : c'est un inactivateur de vaccins et sous cet équipement nous pouvons voir (en rouge) tous ses composants : 1 membrane 48072 DN20 3/4 ITT, 2 membranes 48074 DN40 1 1/2 ITT et ainsi de suite....

C'est une sécurité pour la traçabilité des documents de nos équipements de production et nous permet de ne pas faire de confusion dans les composants présents au sein des machines.

CONCLUSION

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à la place que peut avoir la maintenance dans le maintien de la qualité d'un produit pharmaceutique à destinée humaine ou animale.

Pour ce faire il a fallu articuler cette thèse en deux grandes parties : la première présente ce qu'est la maintenance, les différents types de maintenance qui existent, les avantages et inconvénients dans le fait d'externaliser ou non les maintenances et se termine avec un cas pratique et une mise en situation dans le développement d'une technique novatrice et peu connue encore dans le domaine de l'industrie pharmaceutique à savoir la Totale Productive Maintenance.

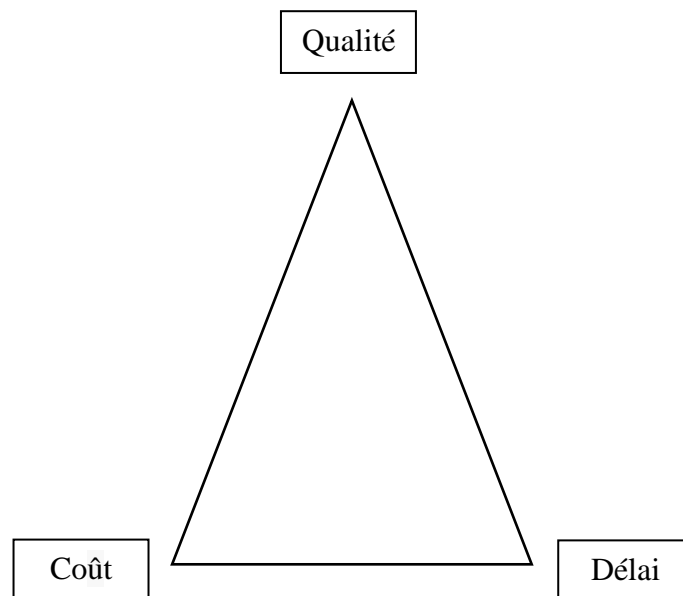
Cette présentation du domaine de la maintenance est suivie dans la seconde partie d'une partie axée sur la qualité : comment la qualité participe-t-elle au maintien de notre produit pharmaceutique, nous y retrouvons la notion d'équipements qualifiés : les pré requis dans le maintien de la qualité de notre produit, les outils permettant ce suivi de la qualité et surtout comment assurer une intégration complète du département maintenance / ingénierie dans ce flux précis et rigide de la qualité pharmaceutique.

Cette thèse a pour objectif de remettre au centre de la qualité pharmaceutique, le département de la maintenance/ingénierie trop peu considéré.

Est-t-il trop difficile d'intégrer un département plutôt inconstant et variable dans un flux si rigide et si précis qu'est la qualité ?

Beaucoup d'outils (documentaires / informatiques) permettent d'encadrer cette variabilité de la maintenance et des imprévues qui concernent nos équipements afin de sécuriser au maximum notre qualité et donc notre production.

L'objectif principal en d'autres termes est de fournir un produit de qualité conforme aux exigences de nos clients, à moindre coût et le plus rapidement possible ; il convient donc de conclure en disant que le département maintenance fait partie intégrante de ce processus et pourrait donc être associé au fameux triangle Qualité – Coût - Délai.



Comme nous l'avons développé précédemment, la qualité ne concerne pas seulement le livrable final, mais il s'agit du soin qui est apporté tout au long de réalisation fonctionnelle et technique du produit pharmaceutique.

Un cahier des charges bien renseigné, une documentation technique archivée et tracée, une amélioration continue de nos équipements, une maintenance préventive évaluée et mesurée sont par exemple des outils favorisant la qualité de notre

processus de production : la qualité de notre produit pharmaceutique ne doit être en aucun cas négligée.

Tous les outils décrits dans la seconde partie permettent le maintien de l'état validé et qualifié de nos équipements de production : sans ces dispositifs la maintenance retournerait à son état initial, primitif : celui de réparer tout simplement les machines.

Après toute cette discussion, nous pouvons affirmer que la maintenance est un pilier dans le contrôle qualité de nos procédés de fabrication des médicaments.

L'importance des investissements en maintenance ont pour but de suivre l'usure des équipements de production, apporter un suivi de la traçabilité de la documentation : tout cela afin de garantir la stabilité de nos produits sur le marché.

Ceci implique donc une prise de conscience importante de la part des industries pharmaceutiques quant à la place de la maintenance et à son optimisation en vue de sécuriser la production de nos produits pharmaceutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. (page consultée le 05/07/2020). Warning letter _ Acino Products,LLC, [en ligne].
<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/acino-products-llc-589471-02102020>
2. Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales. (page consultée le 03/02/20). Maintenance, [en ligne].
<https://www.cnrtl.fr/etymologie/maintenance>
3. Wikipédia. (page consultée le 03/02/20). Définition de la maintenance, [en ligne].
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Maintenance>
4. Commission SFSTP, S. Verrier J.-M. Bonnouvrier, G. Bourdeau, P. Grimaux, M. Lavignon, J.-P. Souris (page consultée le 05/02/20). Processus de maintenance dans l'industrie pharmaceutique, [en ligne].
https://www.sigmaxer.fr/box/Maintenance_Pharmaceutique.pdf
5. Le guide de la TPM : Total Productive Maintenance, Paris : Jean Bufferne ; 2006
6. Raphael Granger. (page consultée le 30/06/20). Courbe du deuil Comprendre la courbe du deuil pour gérer le changement, [en ligne].
<https://www.manager-go.com/gestion-de-projet/courbe-du-changement.htm>

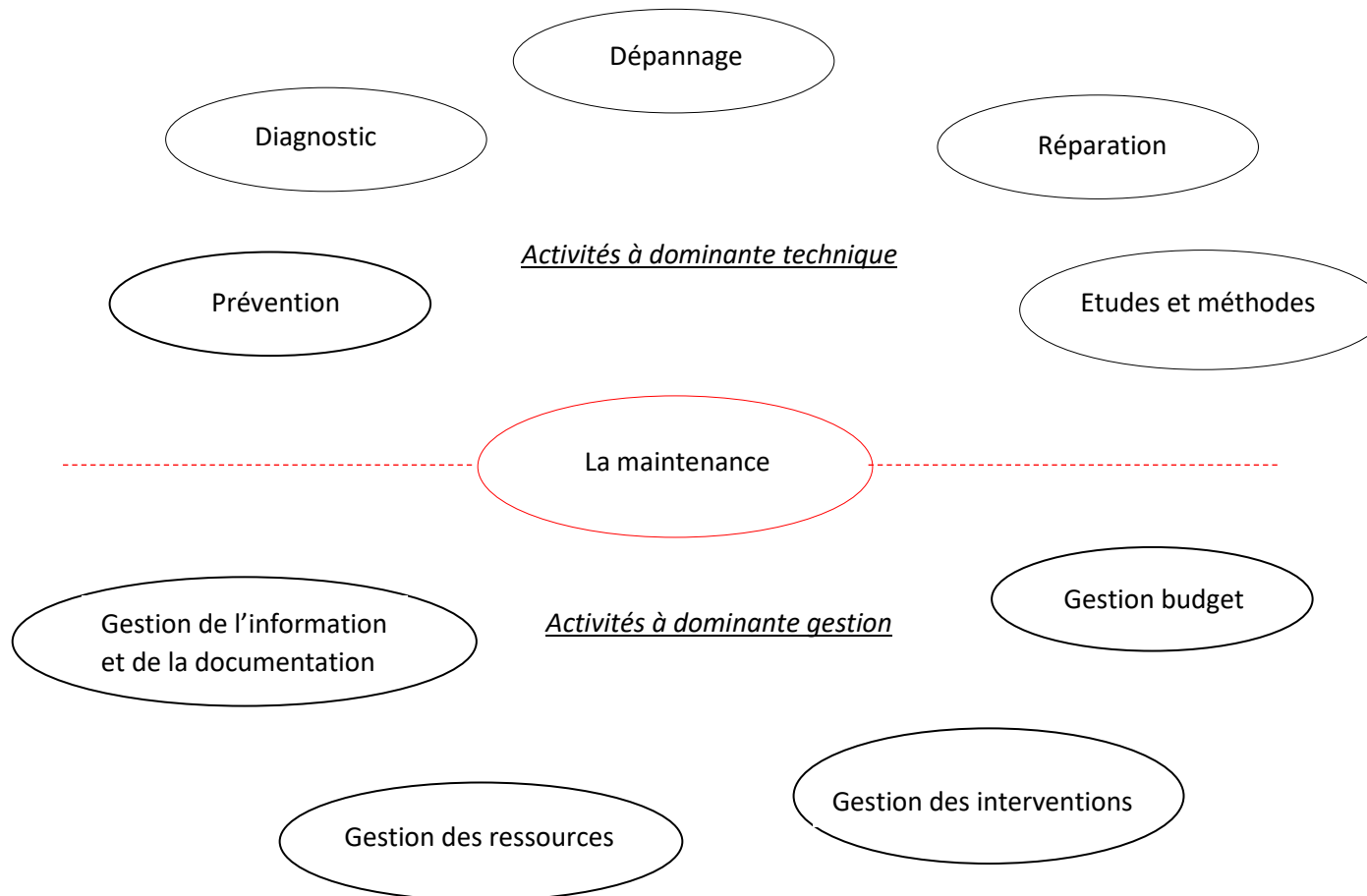
7. Légifrance. Code de la santé publique (page consultée le 15/06/20). Code de la santé publique – Article L5111-1, [en ligne].
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20070227>
8. Larousse. (page consultée le 15/06/20). Qualité, [en ligne].
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/qualité/65477>
9. ISO. (page consultée le 16/06/20). Systèmes de management de la qualité - Principes essentiels et vocabulaire, [en ligne].
<https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:9000:ed-4:v2:fr>
10. Qualitiso. (page consultée le 17/06/20). Les 7 principes de management de la qualité, [en ligne].
<https://www.qualitiso.com/7-principes-management-qualite/>
11. Guide des bonnes pratiques de fabrication. (page consultée le 01/07/20). Chapitre 5 : Production, [en ligne].
www.ansm.sante.fr
12. Guide des bonnes pratiques de fabrication. (page consultée le 01/07/20). Annexe 15 : QUALIFICATION ET VALIDATION, [en ligne].
www.ansm.sante.fr
13. Wikipédia. (page consultée le 15/07/2020). Hotte à flux laminaire, [en ligne].
https://fr.wikipedia.org/wiki/Hotte_à_flux_laminaire

14. Commission SFSTP, S. Verrier J.-M. Bonnouvrier, G. Bourdeau, P. Grimaux, M. Lavignon, J.-P. Souris. (page consultée le 05/02/20). Processus de maintenance dans l'industrie pharmaceutique, [en ligne].
https://www.sigmaxer.fr/box/Maintenance_Pharmaceutique.pdf

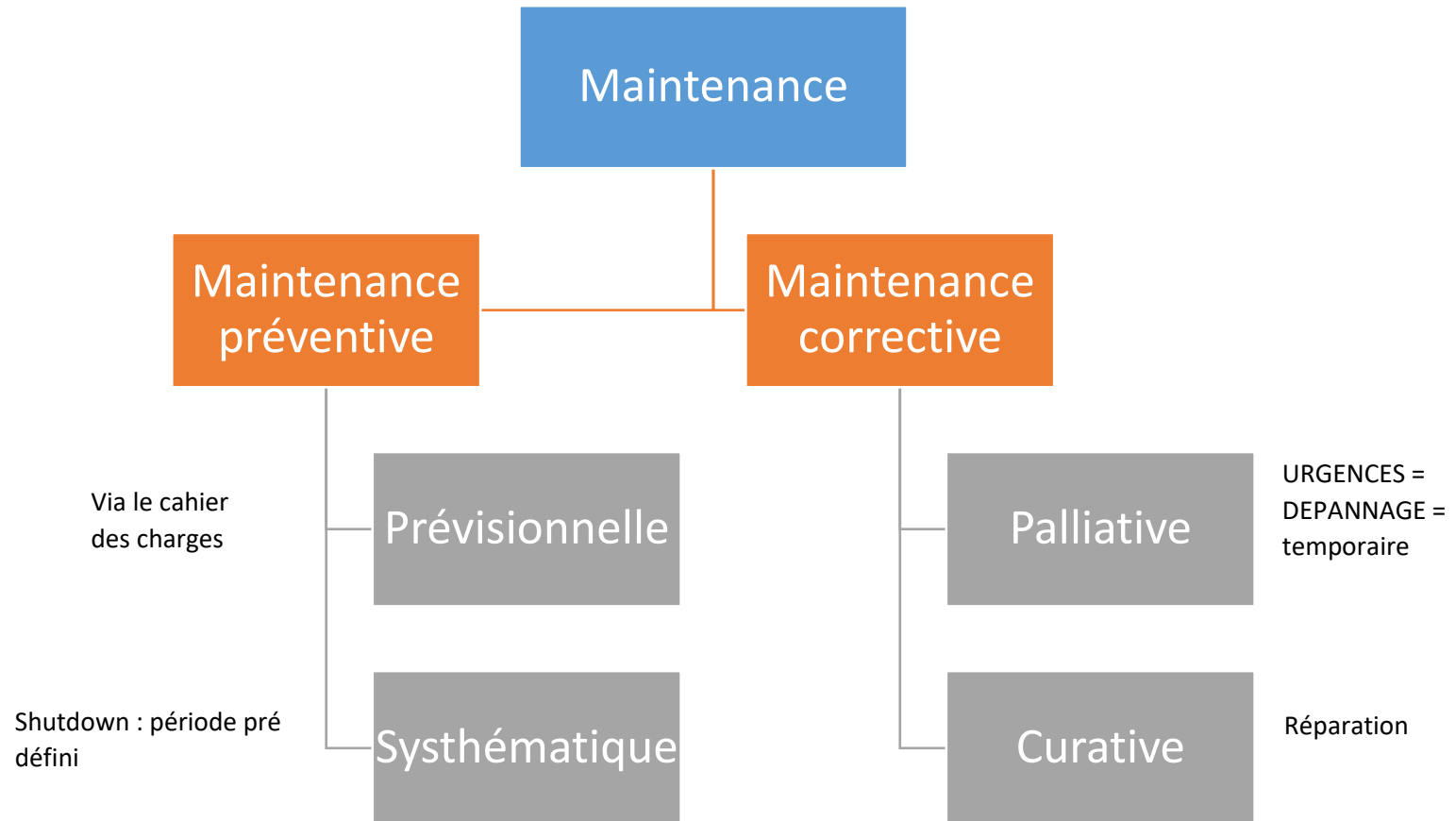
15. Ma formation SAP. (page consultée le 15/06/20). Ma formation emploi SAP, [en ligne].
<https://www.maformationsap.com/sap.html>

ANNEXES

Annexe 1: La fonction maintenance	94
Annexe 2: Catégories de la maintenance	95
Annexe 3: Exemple d'une inspection générale	96
Annexe 4: Exemple d'un standard de nettoyage de la machine de récolte.....	97
Annexe 5: Exemple d'un diagramme Ishikawa : Causes – Effet	98
Annexe 6: Fiche technique des caractéristiques d'un filtre HEPA.....	99



Annexe 1: La fonction maintenance







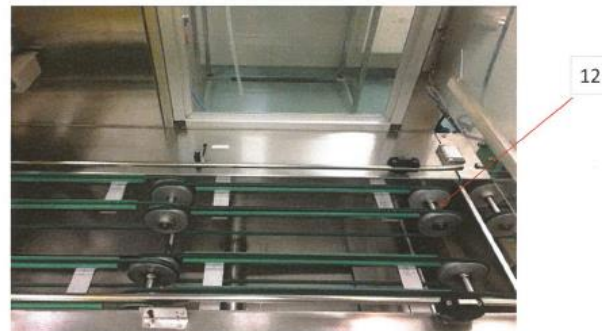
Annexe 2: Catégories de la maintenance

CONTROLLI PERIODICI SULLE ATTREZZATURE TKA

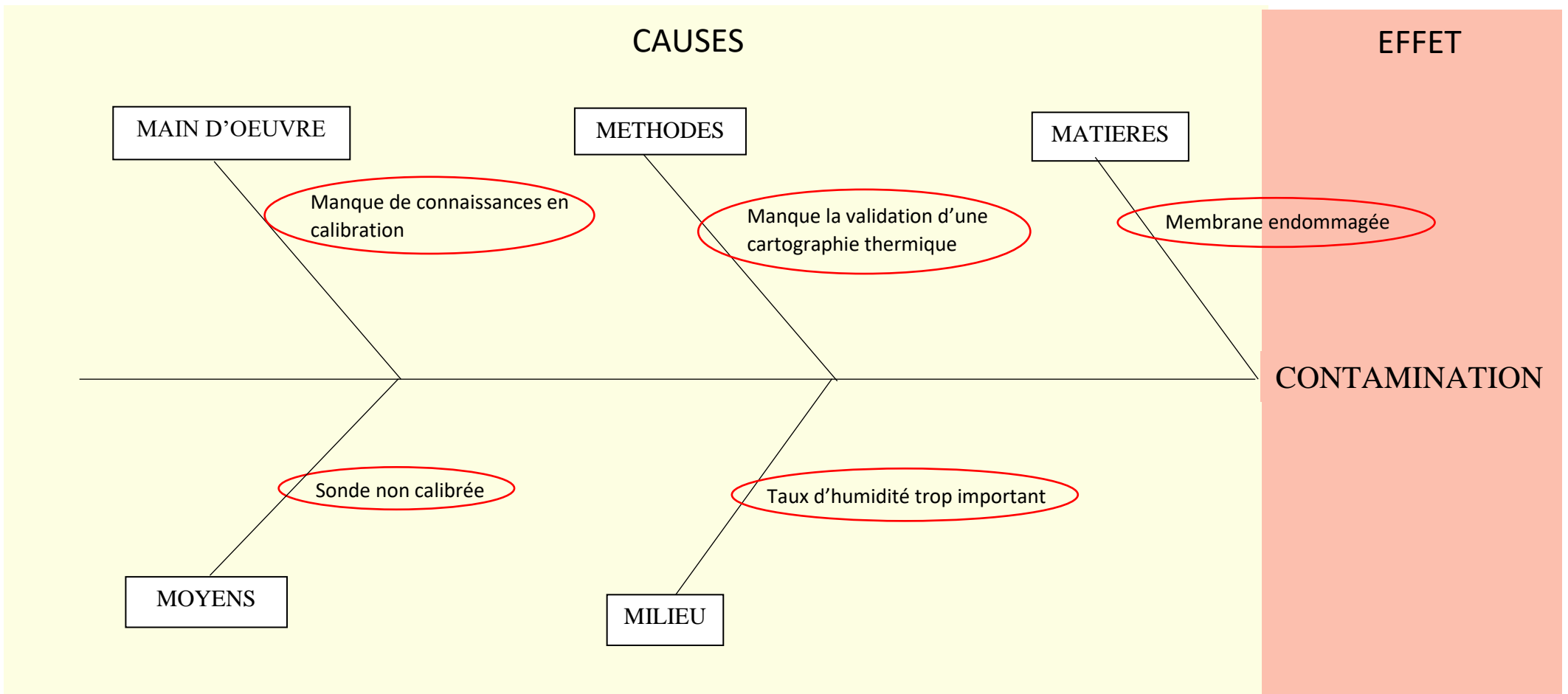
<input type="checkbox"/> MACCHINA DI SEMINA		<input type="checkbox"/> MACCHINA DI RACCOLTA	
REPARTO:			
ATTREZZATURA:			
DATA:			
MANUTENTORE:			
ELENCO CONTROLLI	SI	NO	RICHIEDE MANUTENZIONE
Cinghie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nastro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pulegge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ingranaggi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pistoni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Braccio traslatore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Piastra sollevamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gruppo raccolta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pompe peristaltiche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relè	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quadro elettrico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fotocellule	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sicurezze	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pulsanti di emergenza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prova macchina eseguita	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stato cannette (solo per macchina di semina)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Osservazioni/Annotazioni:			
Azioni correttive da intraprendere:			
FIRMA CAPO REPARTO PRODUZIONE			
FIRMA MANUTENTORE			

Annexe 3: Exemple d'une inspection générale

STEP		Composant	Zone		Produit à utiliser	
10	Lubrificazione	Albero supporto ruote (2x) / sulle viti	Centro macchina		Lubrificante	
11		Albero trasmissione	Centro macchina		Lubrificante	
12		Ruote esterna e albero supporto ruote	Centro macchina		Lubrificante	



Annexe 4: Exemple d'un standard de nettoyage de la machine de récolte



Annexe 5: Exemple d'un diagramme Ishikawa : Causes – Effet

3.2 Dati tecnici principali e composizione dell'ordine

L'apparecchio è composto da un MULTIPLO speciale supportato da 4 gambe e da un piano di lavoro come da disegno allegato LAFSPC458. Il modulo è dotato di ventilatore controllato dal Quadro Elettrico (QE) descritto in seguito. La struttura è realizzata con le medesime caratteristiche e materiali dei MULTIPLO standard; segue la composizione dell'ordine con i dati tecnici principali.

descrizione	specifiche	qt.à	codice
Struttura	Modulo, 4 gambe e ripiano di lavoro con fori realizzati in acciaio inossidabile AISI 304	1	
Ventilatore	Nicotra modello DDM 9/7, 420W, doppia aspirazione, grado di protezione IP55.	1	05.006.0020
Filtro HEPA	H14, dimensioni telaio mm 915 x 915x 66h, efficienza 99,999% MPPS su particelle da 0,3 µm	1	05.008.0057
Volume totale d'aria	Circa m ³ /h 1.350 a 0,45 m/s.		
Rete per HEPA	Per filtro da 915 x 915	1	
Prefiltro		2	LAF0027
Rete per prefiltro		2	LAF0025
Pannello		1	LAF0029
Gambe	Con piedino regolabile	4	
Cortine speciali	Per il lato frontale	1	
Pannelli in policarbonato		3	
Quadro Elettrico speciale	Composto da QE di controllo e QE di comando su una gamba	1	
Pannello speciale	Incernierato con fissato il QE di controllo	1	
Dati elettrici di targa	230 V monofase, 50 Hz; 0,9 kW		
Peso	Netto circa: 170 Kg.		

4 LIMITI D'IMPIEGO, RISCHI RESIDUI E PRECAUZIONI

- MULTIPLO è da utilizzarsi esclusivamente nei locali di produzione dell'industria.
- I sistemi di aggancio a soffitto/parete sono sempre a totale carico e responsabilità del Cliente.
- Il collegamento del MULTIPLO alla rete elettrica deve essere eseguito da personale specializzato seguendo le indicazioni fornite, le leggi e le norme in vigore.

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

Par quels moyens le département de la maintenance/engineering participe-t-il à la qualité du produit pharmaceutique ?

Résumé

L'optimisation du département de la maintenance devrait devenir une préoccupation majeure au sein de l'industrie pharmaceutique.

Une stratégie de maintenance étudiée et adaptée aux sites de production permettrait aux industries pharmaceutiques de maximiser la qualité du médicament.

Nous rapportons dans ce travail les fruits d'une expérience réelle d'optimisation de la maintenance sur le site de Boehringer Ingelheim à Noventa Padovana en Italie.

Nous avons développé une stratégie de maintenance (TPM) qui est née après de multiples contaminations de lots : un engagement mondial de ces sites de production a permis / et permet de sensibiliser tous les jours les opérateurs de production à la maintenance des machines, les techniciens de maintenance à l'importance d'une maintenance préventive et programmée des équipements et à acquérir ce sentiment de qualité pensé auparavant se limiter au sein du département de l'assurance qualité.

Nous avons pu voir au travers de cette thèse que deux composantes régissaient l'amélioration de l'efficacité du département de la maintenance : une composante technique : de par l'implémentation de maintenances programmées, l'implémentation de la maintenance autonome, la programmation des maintenances correctives en suivant une logique et non plus réagir en tant que « pompiers » et une composante relationnelle / comportementale : nous changeons notre manière de travailler, nous travaillons de manière transversale aux autres départements et non plus individuellement, notre travail aura une conséquence directe sur la qualité de notre produit pharmaceutique final.

TITLE

By what means does the maintenance / engineering department participate in the quality of the pharmaceutical product ?

Summary

The optimization of the maintenance department is expected to become a major concern within the pharmaceutical industry. A maintenance strategy studied and adapted to production sites would enable the pharmaceutical industries to maximize the quality of the drug.

In this work, we report the outcomes of a real experience in optimizing maintenance at the Boehringer Ingelheim site in Noventa Padovana, Italy.

We have developed a maintenance strategy (TPM) which was born after multiple batches contaminations: a global commitment of these production sites has made it possible / and makes it possible to educate production operators every day on the maintenance of the machines, to educate technicians of maintenance to the importance of preventive and scheduled maintenance of equipment and to acquire this feeling of quality previously thought to be limited within the quality assurance department.

We were able to see through this thesis that two components governed the improvement of the efficiency of the maintenance department: a technical component: through the implementation of scheduled maintenance, the implementation of autonomous maintenance, by scheduling corrective maintenance by following a logic and no longer reacting as "firefighters" and a relational / behavioral component: we change the way we work, we work transversally to other departments and no longer individually, our work will have a direct consequence on the quality of our final pharmaceutical product.

Mots-clés

Maintenance , optimisation , Total Productive Maintenance , efficacité , qualité
