

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N  (33)

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Thomas LECLAIRE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 6 JUIN 2025

**Stratégies d'amélioration continue et gestion des événements
qualité pour le maintien des conditions environnementales en
zone de production pharmaceutique : Elaboration et mise en
oeuvre d'une nouvelle méthode de gestion au sein des
Laboratoires UPSA**

JURY

Président : Mme DAVID Stéphanie, Pharmacien MCU, Faculté de Pharmacie de TOURS

Membres : M. CHOURPA Igor, Enseignant chercheur, Faculté de Pharmacie de TOURS

Mme DEJEAN Pauline, Pharmacien, Assurance qualité opérationnel, Laboratoires Renaudin  
Itxassou

M. FOURDAOUS Najib, Pharmacien, Assurance qualité opérationnelle, Laboratoires UPSA  
Agen

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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

désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 06/06/25

Le Doyen de la Faculté

L' tudiant : Leclaire Thomas

Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à remercier Madame Stéphanie DAVID pour avoir honoré la présidence de ma thèse. Merci également pour votre disponibilité et vos enseignements que j'ai reçus tout au long de mon cursus universitaire et qui ont contribué à la richesse de ma formation.

Merci également à M. CHOURPA d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre réactivité, ainsi que pour l'ensemble de vos enseignements reçus au cours de mon cursus universitaire.

Tout ce travail dans le cadre de cette thèse n'aurait jamais pu être possible sans l'accompagnement sans faille de Madame Pauline DEJEAN. Pauline, merci du fond du cœur pour ton accompagnement, ton soutien et ta bienveillance depuis mon arrivée à UPSA dans le cadre de mon stage de cinquième année, jusqu'à l'accomplissement de cette thèse que tu attendais tant. Tu as été une tutrice formidable pour ta première expérience dans le tutorat, à l'écoute et investie dans le suivi de mes différents sujets. Je tiens à te remercier pour avoir facilité mon intégration au sein du service AQop ainsi que lors de ma prise de poste en tant que pharmacien. Je suis heureux et fier de t'avoir dans ma vie, et d'être l'ami sur lequel tu peux t'appuyer.

Je souhaite remercier Monsieur Najib FOURDAOUS, d'avoir supervisé ce travail. Mon Najib, merci pour tout, tant bien dans le cadre du suivi et des conseils prodigués pour cette thèse, mais également lors des situations plus complexes que nous avons pu traverser ensemble lors de la gestion du service AQop. Tu es un ami en or, que tout le monde rêverait d'avoir. J'espère te le rendre aussi bien!

Un grand merci à mon binôme dans le cadre de la réalisation du projet de cette thèse, Madame Léa ZERDOUD. Léa, cette thèse n'aurait pu être possible sans ton travail indispensable sur ce projet. On a fait du bon boulot! Je tiens à te remercier d'être cette amie à l'écoute, si joviale et sur qui l'on peut compter.

Je tiens à présenter mes remerciements à l'ensemble des collègues du service AQop des Laboratoires UPSA avec qui j'ai eu l'opportunité de travailler, progresser et m'enrichir dès mon arrivée en tant que stagiaire, et ce jusqu'à ma prise de poste en tant que pharmacien.

Je n'oublierai pas ces années passées avec vous et tous les bons moments que nous avons pu partager.

Mes chers parents, sans qui rien de tout ça n'aurait pu être possible, je tiens à vous remercier pour tout, je n'en serais pas arrivé là sans vous. Merci du soutien et de l'amour que vous m'avez toujours apportés, malgré toutes les épreuves que nous avons dû traverser ensemble et qui font notre force aujourd'hui. J'espère vous rendre fiers, car cette thèse est aussi la vôtre. Je vous la dédie de tout cœur.

A toi mon cousin, mon grand-frère, Greg, merci d'avoir toujours été là pour moi depuis ma naissance, de m'avoir fait découvrir tant d'activités, sportives notamment, de m'avoir fait voyager, et d'avoir veillé sur moi avec tant de bienveillance. Ce que tu as traversé n'a fait que révéler ta force et ta combativité. Tu es une véritable source d'inspiration à mes yeux.

A toi Tata Deudeure, merci de t'être occupée de moi dès mon plus jeune âge, et d'avoir toujours été présente quand il le fallait.

A ceux partis trop tôt, à toi Mamé, tonton Robert, Pascal. J'espère que vous me voyez et que vous êtes fiers de moi où vous êtes. J'aurais tellement aimé vous avoir à mes côtés depuis toutes ces années ainsi que pour vivre ce moment. Je vous dédie également cette thèse.

A toi ma Lisa, qui m'épaule et me soutient depuis toutes ces années. Je n'en serais pas arrivé là sans toi, merci d'être ce pilier dans ma vie. Tout ce que tu m'as apporté m'a permis d'avancer. Malgré les épreuves, nous sommes restés soudés et plus forts que jamais. Tu es l'exemple même du courage et de la combativité pour moi. Une page se tourne avec cette thèse, j'espère que la nouvelle ne sera que meilleure et remplie de bonheur pour nous.

Mes amis, les Dafts. Que dire à part exprimer la satisfaction de vous avoir rencontré lors de notre deuxième année de pharmacie. Vous êtes des amis en or sur lesquels on peut s'appuyer. A tous les bons moments partagés ensemble et surtout aux prochains à vivre. A bientôt pour vos thèses respectives.

Mes amis, les Pipou d'Agen, Jerem, Simon, Juju. Merci à vous d'être rentrés dans ma vie, et d'être des amis sur lesquels on peut compter les yeux fermés. Merci pour tous ces fous rires, vivement les prochains. On se retrouve vite au Gaztak !

A tous mes amis, Mallory, Quentin, Marceau, Nawfel, Axel, Pietro, merci pour cette amitié qui nous lie depuis tant d'années.

Stratégies d'amélioration continue et gestion des événements qualité pour le maintien des conditions environnementales en zone de production pharmaceutique : Elaboration et mise en oeuvre d'une nouvelle méthode de gestion au sein des Laboratoires UPSA

SOMMAIRE

1. Introduction.....	15
1.1 Les conditions environnementales en zone de production pharmaceutique....	16
a) Les différents paramètres environnementaux critiques.....	17
b) Importance de la réglementation sur le maintien et le contrôle des paramètres environnementaux.....	19
i. Les Bonnes Pratiques de Fabrication.....	19
ii. Norme ICH Q10.....	20
iii. Norme ISO 14644.....	21
1.2 Configuration et maîtrise de la pression en zone de production.....	22
a) Introduction à la maîtrise de la pression en zone de production.....	22
b) Fonctionnement général et rôle des Centrales de Traitement d'Air (CTA).....	22
c) Paramètres régulés par les CTA.....	23
d) Paramètres de renouvellement de l'air.....	25
e) Taux de brassage de l'air pharmaceutique.....	26
f) Configuration des locaux en zone de production:.....	26
g) Fonctions et importances de la mise en place de Système d'Air Séparé (SAS)....	27
h) Types de SAS.....	27
i) Stratégies d'implantation de bouches de soufflage et de reprise ou extraction de l'air pharmaceutique.....	31
j) Système de filtration pour un air de qualité pharmaceutique.....	32
1.3. Acteurs et enjeux de la maîtrise des conditions environnementales.....	33
a) Les différents acteurs du système qualité en lien avec le suivi et la gestion des conditions environnementales.....	33
b) Les différents impacts d'une non-conformité environnementale avérée, ciblé sur la productivité.....	34
1.4 Cadre relatif aux incidents de pression.....	35
a) Données Techniques sur la Pression et le Système de Surveillance.....	36
1.5. Problématique.....	37
2. Le système qualité chez UPSA.....	38

2.1 Présentation de l'organisation qualité et du rôle de l'AQop.....	38
2.2. La gestion des événements qualité : du terrain à la décision.....	40
a) Détection et alerte.....	41
b) Outil de traçabilité : la FDEQ (Annexe 1).....	41
c) Points de contrôle de la FDEQ.....	43
d) Outils d'aide à la décision (Annexe 2).....	44
e) Typologie des gestions dans TrackWise.....	44
f) Circuit d'approbation des QE.....	45
2.3 Impacts et Limites de cette gestion qualité dans le cadre des incidents de pression.....	46
a) Introduction au contexte des alarmes très basses pression.....	46
b) Gestion qualité des alarmes et traitement des événements.....	47
c) Limites du système qualité en place.....	47
3. Déploiement du projet d'amélioration continue.....	49
3.1 L'amélioration continue au service de l'industrie pharmaceutique: historique et cas de la méthode DMAIC dans le domaine de la santé.....	49
a) Historique et fondements de la méthode DMAIC.....	49
b) Premières approches et application de six sigma et de la méthode DMAIC dans les soins de santé.....	50
c) Application de la méthode DMAIC dans l'industrie pharmaceutique : un cadre structurant pour la qualité.....	51
3.2 Genèse du projet “QBAS QE or not QE” : terrain, réflexions, co-construction.....	54
a) Contexte et déclenchement du projet.....	54
b) Origine de la réflexion.....	54
c) Approche terrain : Gemba-walks et observations.....	55
d) Constats et besoins identifiés.....	55
e) Objectifs du projet.....	56
3.3 Application concrète de la méthode DMAIC au projet “QBAS QE or not QE”... ..	56
a) Define.....	56
i. Analyse des pratiques actuelles.....	57
ii. Objectifs définis avec l'équipe projet.....	58
b) Mesure.....	59
i. Identification de données quantifiables.....	59
ii. Recherches et compréhension du terrain.....	60
iii. Nature des causes responsables des anomalies de pression en zone de production.....	65
c) Analyze.....	66
i. Utilisation de la méthode des 5M.....	68
d) Improve.....	70
i. Construction de la solution.....	70
ii. Création de la FDEQ QBAS.....	71
iii. Mise à jour documentaire.....	72
iiii. Tests de l'outils.....	77
iiiii. Les formations.....	77

e) Contrôle.....	79
4. Phase contrôle et résultats.....	80
4.1. Indicateurs de performance suivis dans le cadre de la phase contrôle.....	80
4.2. Résultats obtenus et comparaison entre les deux périodes.....	81
a) Evolution du nombre d'événements déclarés.....	82
b) Évolution du délai moyen de clôture (Date d'ouverture - Date de clôture).....	83
c) Délai entre découverte et ouverture du QE.....	84
4.3. Nature et répartition des causes identifiées.....	85
a) L'analyse croisée des deux périodes met en lumière plusieurs évolutions intéressantes.....	87
b) Focus sur les causes "Manpower" et l'impact du projet.....	88
c) Limites et perspectives.....	89
4.4 Premiers constats et retours terrain.....	89
a) Un allègement de la charge qualité et une meilleure autonomie des équipes.....	89
b) Un levier de diffusion de la culture qualité.....	90
4.5 Perspectives d'évolution et d'extension de la nouvelle méthode de gestion....	90
a) Renforcer la culture qualité et la réactivité.....	90
b) Informatisation de la FDEQ.....	91
c) Extension à d'autres paramètres environnementaux.....	91
d) Adaptation de la méthode aux ateliers sans SAS.....	92
e) Utilisation de la méthode FDEQ/QBAS dans le cadre d'un décisionnel qualité.....	92
i. Accessibilité et déploiement élargi au logiciel QBAS.....	93
4.6. Conclusion de la phase contrôle.....	93
5. Conclusion générale.....	95
BIBLIOGRAPHIE.....	97
Annexe 1 : Fiche de déclaration des événements qualité.....	100
Annexe 2 : Logigramme décisionnel de gestion d'un événement qualité.....	102
Annexe 3 : FDEQ QBAS.....	103
Annexe 4 : Diapositive de formation sur la bonne conduite à tenir en cas d'apparition d'alarmes.....	105
Annexe 5 : Diapositive de formation sur l'analyse d'impact d'une alarme.....	106
Annexe 6 : Diapositive de formation pour l'extraction de courbes.....	107
Annexe 7 : Support de formation et d'aide à l'analyse d'impact destiné à l'AQop.....	108

LISTE DES ABREVIATIONS :

AE – Animateur d'Équipe

AMM – Autorisation de Mise sur le Marché

AQop – Assurance Qualité Opérationnelle

BPF – Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA – Corrective Action Preventive Action

CTA – Centrale de Traitement d'Air

FDEQ – Fiche de Déclaration des Événements Qualité

GTC – Gestion Technique Centralisée

ICH – International Council for Harmonisation

IPC – In Process Control

ISO – International Organization for Standardization

MOP – Maintenance des Opérations de Production

MOP – Mode Opératoire

Pa – Pression Atmosphérique

Pdiff – Pression Différentielle

PF – Produit Fini

PSO – Produit Semi-Ouvré

QBAS – Qualified Building Automation System

QE – Événement Qualité

QQOQCP – Qui, Quand, Où, Quoi, Comment, Pourquoi

SAS – Système d’Air Séparé

STI – Service Technique Infrastructure

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Schéma d'un renouvellement de l'air en atelier de production.

Figure 2 : Principe de fonctionnement d'un SAS bulle.

Figure 3 : Principe de fonctionnement d'un SAS Cascade.

Figure 4 : Schématisation du flux de pression via un SAS bulle.

Figure 5 : Schématisation du flux de pression selon une configuration en isopression.

Figure 6 : Schématisation du flux de pression selon une configuration de production dépourvue de SAS.

Figure 7 : Représentation des bouches de soufflage et de reprise ou d'extraction de l'air en atelier de production.

Figure 8 : Les cinq étapes séquentielles de la méthode DMAIC.

Figure 9 : Gantt projet QBAS QE or not QE.

Figure 10 : Exemple de plan de référence pour les pressions des locaux de zone de production.

Figure 11 : Modèle 1 avec SAS et flux d'air du couloir vers l'atelier.

Figure 12 : Modèle 2 avec SAS et flux d'air de l'atelier vers le couloir.

Figure 13 : Modèle 3 avec maintien du flux d'air par différentiel de pression entre deux zones adjacentes en isopression.

Figure 14 : Modèle 4 avec atelier dépourvu de SAS.

Figure 15 : Zone de calcul via les formules indiquées dans la partie schéma de la FDEQ QBAS

Figure 16 : Interprétation des résultats des calculs de la FDEQ selon le type de modèle de la zone

Figure 17 : Logigramme de gestion des alarmes de pression.

Figure 18 : Diapositives de rappels généraux de la formation.

Figure 19 : Graphique de l'évolution du nombre d'événements déclarés entre les deux périodes.

Figure 20 : Graphique de l'évolution du délai moyen de clôture entre les deux périodes.

Figure 21 : Graphique de l'évolution du délai moyen de déclaration entre les deux périodes.

Figure 22 : Graphique de l'évolution de la nature et répartition des causes identifiées entre les deux périodes.

Tableau 1 : Répartition des QE QBAS par année et sites de production.

Tableau 2 : Comparaison de l'évolution des indicateurs étudiés entre les deux périodes.

Tableau 3 : Comparaison de la répartition des causes identifiées selon leur nature entre les deux périodes.

1. Introduction

Les laboratoires UPSA, acteur majeur dans la fabrication de formes pharmaceutiques effervescentes depuis plus de 80 ans, font de la qualité des médicaments et de la maîtrise des conditions environnementales une véritable pierre angulaire de leur projet industriel. Ces dimensions sont au cœur de leurs priorités, dans un double objectif de garantir la sécurité des patients et d'assurer la conformité réglementaire des produits comme des opérations associées.

Dans ce contexte, le suivi rigoureux des paramètres critiques tels que la pression, l'hygrométrie et la température en zone de production est essentiel. Ces paramètres, encadrés par des référentiels réglementaires stricts (BPF, ISO 14644, ICH Q10), conditionnent non seulement la qualité des produits finis, mais également la robustesse du système qualité dans son ensemble.

Au sein du service Assurance Qualité Opérationnelle (AQOp) d'UPSA, mon expérience en alternance m'a amenée à observer une problématique récurrente : la gestion des incidents sur la pression atmosphérique des locaux. Bien que ces événements soient parmi les plus fréquents en lien avec les conditions environnementales, leur traitement s'avère chronophage pour les équipes Assurance Qualité et techniques, sans qu'elles n'impliquent systématiquement de risque qualité avéré. En parallèle, dans le but de réduire le délai de libération des lots, l'optimisation de la gestion des événements qualité a été nécessaire tout en conservant une traçabilité rigoureuse et conforme aux exigences réglementaires.

Face à cette situation, et à partir des retours du terrain (opérateurs, chefs d'équipe, maintenance), un projet d'amélioration continue a été initié, en binôme avec une autre alternante. Ce projet, baptisé "QBAS QE or not QE", repose sur une méthode structurée issue du Lean Six Sigma (DMAIC) et vise à réorganiser le traitement des incidents de très basse pression. À l'aide d'un outil Excel connecté aux données de pression en temps réel, cette nouvelle approche permet de :

- Détecter une inversion de flux éventuelle.
- Tracer rapidement les premières informations utiles à l'analyse.

- Faciliter l'attribution de criticité pour décider du redémarrage des lignes ou non.

Déployée depuis le 20 septembre 2023 sur les trois sites UPSA (Gascogne 1, Gascogne 2 et Guyenne), cette démarche a permis d'améliorer la réactivité, de réduire les délais de traitement, et de soulager les équipes AQOp sur des incidents à faible impact.

La présente thèse vise à documenter cette initiative, à en analyser les résultats, et à réfléchir à son élargissement à d'autres typologies d'événements qualité environnementaux, dans une logique d'amélioration continue et de performance durable du système qualité pharmaceutique.

1.1 Les conditions environnementales en zone de production pharmaceutique

En zone de production pharmaceutique, les conditions environnementales sont essentielles pour garantir la qualité des produits et donc la sécurité des patients. La mise sous contrôle de l'environnement repose en partie sur le maintien de l'intégrité des systèmes ainsi que sur une surveillance des différents paramètres qui caractérisent cet environnement. Les conditions environnementales doivent répondre à des exigences dans le but de protéger le produit dans son environnement de production de :

- Contamination microbiologique.
- Contamination particulaire d'origine externe (extérieures aux locaux).
- Dégradation du Produit Semi Ouvré (PSO) ou Produit Fini. (PF).
- Contamination croisée.

La protection du produit ainsi que la maîtrise des risques de contamination croisée, reposent en grande partie sur :

- Une conception appropriée des locaux et systèmes ayant un impact sur l'environnement.
- Le maintien et la surveillance de l'intégrité de ces locaux et systèmes.
- Une maîtrise des paramètres dans l'environnement de production : cette maîtrise doit être assurée par la surveillance de ces paramètres en particulier durant les opérations de fabrication ou de conditionnement.

La mise sous contrôle de l'environnement repose en partie sur le maintien de l'intégrité des systèmes ayant un impact sur l'environnement de production ainsi que sur une surveillance des différents paramètres qui caractérisent cet environnement. La surveillance des paramètres concernant l'environnement de production peut s'effectuer par le biais de systèmes connectés à un logiciel de contrôle, de suivi et régulation de ces mêmes paramètres.

Les laboratoires UPSA ont quant à eux fait le choix d'adopter le système QBAS (Qualified Building Automation System) qui est un système automatisé assurant la surveillance et l'enregistrement en continu des paramètres critiques de l'environnement.

Comme le précise le chapitre III du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [1], les conditions de conception, construction et agencement des locaux et du matériel doivent être rigoureusement définies afin de garantir la qualité des produits fabriqués. Dans ce cadre, les conditions environnementales jouent un rôle central, et leur surveillance, tout comme leur analyse, constituent un enjeu majeur dans tout site de production pharmaceutique.

C'est pourquoi il est essentiel d'examiner plus en détail les principaux paramètres environnementaux critiques, dont le suivi quotidien permet d'assurer la maîtrise du risque de contamination et de maintenir un environnement conforme aux exigences réglementaires. Ces paramètres sont au cœur des préoccupations qualité, et leur gestion conditionne à la fois la robustesse du système de production et la sécurité des produits.

a) Les différents paramètres environnementaux critiques

Il est important de prendre en considération les différents paramètres environnementaux critiques dans le cadre du suivi des conditions environnementales en zones de production. Parmi ces paramètres environnementaux critiques, on retrouve, la pression atmosphérique, l'hygrométrie, et la température. La pression atmosphérique se définit par la force qu'exerce le poids de l'air sur la surface de la Terre. L'hygrométrie quant-à elle désigne la quantité de vapeur d'eau contenue dans l'air. Enfin, la température désigne la température de l'air.

Tout d'abord, les écarts de pression peuvent constituer un facteur de non conformité critique qui, selon l'agencement des locaux et équipements, peut avoir des impacts considérables sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits fabriqués notamment par le biais d'inversion du flux de pression. Il est important de préciser que la pression de référence à 0 Pa au sein des locaux de production est équivalente à la pression atmosphérique, soit 1013 hPa.

L'hygrométrie représente également un paramètre critique, d'autant plus selon la forme pharmaceutique produite. Par exemple, des gélules peuvent devenir cassantes, friables ou molles en cas de variation de l'humidité relative dans les ateliers de production. À l'inverse, les formes effervescentes peuvent présenter des défauts de dissolution en raison d'une exposition à une hygrométrie excessive. Ces observations sont par ailleurs documentées dans la littérature spécialisée, qui souligne les risques physiques et microbiologiques induits par un environnement insuffisamment maîtrisé [2,3,4, 5].

La température des locaux constitue également un facteur déterminant. Elle doit être contrôlée non seulement en fonction de la forme galénique, mais aussi pour garantir la conservation, la stabilité et la qualité des substances actives et excipients utilisés. Une température inadaptée peut entraîner des altérations physico-chimiques, voire une dégradation prématurée des principes actifs, affectant ainsi l'efficacité du produit final [6].

Le maintien des conditions environnementales concerne également l'étanchéité des locaux, impactant de manière directe les conditions de pression en atelier ou zone de circulation de la zone blanche, mais également l'intrusion de nuisibles. En effet, dans le cadre de locaux présentant des anomalies d'étanchéité, l'intrusion de nuisibles s'avère être un risque qualité majeur. Des pièges épatants et rémanents sont notamment mis à la disposition de l'industrie pharmaceutique, placés à des endroits stratégiques comme à l'entrée du SAS de l'atelier afin de lutter contre ces nuisibles. Au sein des Laboratoires UPSA, cette opération est menée par les services techniques d'infrastructures sous la supervision du service d'assurance qualité opérationnelle.

b) Importance de la réglementation sur le maintien et le contrôle des paramètres environnementaux

La réglementation joue un rôle fondamental dans la maîtrise des conditions environnementales en zone de production pharmaceutique. Elle encadre notamment la conception, l'usage et l'entretien des locaux et du matériel afin de prévenir tout risque de contamination et de garantir la qualité des produits.

i. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

D'après le principe général du chapitre trois des BPF [1] sur les locaux et le matériel :

“Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations, dont les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.”

Ce principe souligne l'importance d'une approche globale, allant de la conception des espaces à leur maintenance, pour limiter les risques liés à l'environnement de production. Dans le même sens, la troisième sous-partie du chapitre trois des BPF stipule que : “L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.”

Cet extrait insiste sur la nécessité d'un contrôle rigoureux des paramètres environnementaux dans l'ensemble des étapes du cycle de production et de stockage.

Enfin, les BPF apportent des précisions supplémentaires dans l'annexe 1, dédiée à la fabrication des médicaments stériles. On y trouve une classification des zones à atmosphère contrôlée selon le niveau de criticité des opérations réalisées.

Selon l'annexe 1 des BPF [1], concernant la fabrication de médicaments stériles, nous comptons différents classements de zones de production selon les produits fabriqués. On distingue donc quatre classes de zones à atmosphère contrôlée :

- **Classe A** : Les zones où sont réalisées des opérations à haut risque, tels que le point de remplissage, les bols de bouchons, les ampoules, flacons ouverts, ou encore les points de raccordements aseptiques. Ces zones de production sont soumises à un flux d'air laminaire devant normalement garantir les conditions requises pour ce type d'opérations.
- **Classe B** : Pour les opérations de préparation et de remplissage aseptiques, cette classe constitue l'environnement immédiat d'une zone de travail de classe A.
- **Classes C et D** : Zones à atmosphère contrôlée destinées aux étapes moins critiques de la fabrication des médicaments stériles.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous concentrerons uniquement sur les zones classées C et D, correspondant aux types de locaux présents sur les sites de production des laboratoires UPSA, où sont réalisées les opérations au cœur de notre étude.

Les réglementations et normes qualités telles que les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), ICH Q10 (International Council for Harmonisation - Quality Guideline 10) [7], ou encore la norme ISO 14644 (norme internationale relative aux salles propres et environnements maîtrisés) [8], jouent donc un rôle fondamental dans la maîtrise des conditions environnementales critiques (pression, température, hygrométrie, etc.) Elles constituent le socle d'un système qualité robuste, garantissant une gestion efficace des événements qualité en lien avec les conditions environnementales optimales.

ii. Norme ICH Q10

La norme ICH Q10 (International Conference on Harmonisation - Pharmaceutical Quality System) (PQS) [7], définit un système de gestion de la qualité pharmaceutique applicable tout au long du cycle de vie du produit et elle s'aligne avec les normes ICH Q8 (développement pharmaceutique) [9] et Q9 (gestion des risques qualité) [10]. Son objectif est d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments en harmonisant les

pratiques industrielles et réglementaires. Elle fait partie intégrante d'un système qualité optimal. La norme ICH Q10 fournit un cadre structuré permettant aux entreprises pharmaceutiques de garantir la qualité, la conformité réglementaire et l'amélioration continue de leurs produits.

L'ICH Q10 repose sur quatre piliers :

- La gestion du cycle de vie du produit.
- Le suivi des procédés et des performances.
- La gestion des changements.
- Et la gestion des non-conformités et CAPA.

Ce cadre permet une maîtrise globale et durable de la qualité pharmaceutique.

iii. Norme ISO 14644

La norme ISO 14644 [8], est une série de normes internationales qui spécifie les exigences pour des salles propres et des environnements contrôlés. Elle est donc essentielle en zone de production pharmaceutique.

Les normes ISO 14644 sont essentielles pour :

- Gérer les risques liés aux particules et micro-organismes.
- Mettre en place des mesures préventives pour éviter la contamination (y compris par les nuisibles).
- Surveiller et documenter les paramètres environnementaux critiques (pression, humidité, température).

En effet, Les normes ISO 14644 [8] encadrent la gestion des salles propres. L'ISO 14644-1 définit leur classification selon la concentration de particules dans l'air, tandis que l'ISO 14644-2 précise les exigences de surveillance (pression, température, humidité, débit d'air). L'ISO 14644-4 porte sur la conception et la construction des salles pour limiter la contamination. Enfin, l'ISO 14644-9 traite de la contamination chimique et de son contrôle. Ensemble, ces normes garantissent un environnement maîtrisé conforme aux exigences qualité.

1.2 Configuration et maîtrise de la pression en zone de production

a) Introduction à la maîtrise de la pression en zone de production

La configuration des locaux de production fait partie intégrante du maintien et de la maîtrise de la pression en zone de production. Selon le chapitre trois des BPF, la protection du produit ainsi que la maîtrise des risques de contamination croisée, reposent en grande partie sur :

- Une conception des locaux et systèmes ayant un impact sur l'environnement.
- Le maintien et la surveillance de l'intégrité de ces locaux et systèmes ayant un impact sur l'environnement de production.
- Une maîtrise des paramètres dans l'environnement de production, cette maîtrise doit être assurée par la surveillance de ces paramètres en particulier durant les opérations de fabrication ou de conditionnement.

De nombreux moyens et outils s'articulant autour du maintien de la pression, de l'alerte et du suivi de celle-ci, sont présents afin de garantir une production garante de la conformité des conditions environnementales de pression notamment. Nous avons abordé précédemment l'outil de monitoring utilisé au sein des Laboratoires UPSA, QBAS qui est un système automatisé assurant la surveillance et l'enregistrement en continu des paramètres critiques de l'environnement. Ce système est relié à un tableau de bord permettant de suivre en temps réel les différents paramètres environnementaux en zone de production.

b) Fonctionnement général et rôle des Centrales de Traitement d'Air (CTA)

Les centrales de traitement d'air sont les principales garantes de la conformité des conditions environnementales en zone de production. En effet, à la suite de variations extérieures de température et d'humidité, la CTA va venir ajuster son fonctionnement afin de fournir de l'air neuf filtré, à la température procédurée au sein de la zone, tout en étant dépourvu ou enrichie en humidité. Ces opérations sont effectuées par le biais de conduits enrichis en eau qui seront chauffés ou refroidis selon les conditions de température et d'hygrométrie requises au sein de la zone. Son rôle est également d'ajuster son fonctionnement à des variations internes de pression en zone de production.

Ces CTA sont gérées par la Gestion Technique Centralisée (GTC) qui est un système de gestion centralisée que l'on pourrait assimiler à un tableau de bord, permettant d'avoir un aperçu global à l'instant T sur les CTA en fonctionnement. Les rôles principaux de cette GTC sont la régulation des CTA afin de fournir des conditions environnementales conformes et optimales, ainsi que le déclenchement des alarmes face à des non-conformités environnementales.

c) Paramètres régulés par les CTA

Concernant le traitement de l'air, les CTA sont garantes :

- Du débit d'air soufflé.
- De la température de reprise.
- De l'hygrométrie de reprise.
- Du delta de pression entre locaux.
- Du niveau de filtration de l'air neuf ou recyclé.

Le débit d'air soufflé est réglé et qualifié lors de la mise en service. Il s'agit du paramètre de base initial au bon fonctionnement de l'installation de traitement de l'air.

La température ainsi que l'hygrométrie de reprise sont des paramètres mesurés en reprise de l'air, soit pour son recyclage soit pour son extraction de l'atelier, afin d'ajuster la régulation de la CTA. En réponse, celle-ci réchauffera l'air entrant ou le refroidira afin d'ajuster la température et l'hygrométrie de l'air injecté au sein des locaux de production. Cette régulation de la CTA s'effectue par le biais de canaux à proximité des gaines de passage de l'air, dans lesquelles de l'eau chauffée ou refroidie va venir au contact afin de d'ajuster les valeurs de température et d'hygrométrie de l'air dans la zone de production concernée aux normes procédurées. En découle deux paramètres supplémentaires :

- **L'humidité absolue** correspond à la masse de vapeur d'eau par kg d'air sec (g/kg AS). Il s'agit d'un paramètre critique pour lequel sa valeur procédurale varie en fonction des différentes formes pharmaceutiques à UPSA. Par exemple, cette valeur est fondamentale d'un point de vue qualité des gélules. En cas de manque d'humidité

absolue suffisante la gélule peut être amenée à casser, à l'inverse elle se liquéfie en présence d'une humidité absolue trop importante.

- **L'humidité relative** varie en fonction de la température et est exprimée en pourcentage (%). Cette mesure n'est pas utilisée au sein de la production mais un outil permet de convertir cette valeur de relative à absolue.

La température quant à elle est un paramètre indépendant à la classification des locaux mais directement lié au risque produit. La température permet de garantir la stabilité des produits. Pour des raisons de standardisation au sein des Laboratoires UPSA, la valeur basse de température au sein des zones de production a été définie à 15°C. De ce fait, la spécification pour les locaux de production dans lesquels sont fabriqués, conditionnés et stockés les produits est située entre 15°C et 25°C.

L'hygrométrie est également un paramètre indépendant à la classification des locaux mais directement lié au risque produit. Dans la plupart des ateliers des sites de production des Laboratoires UPSA, sa valeur ne doit pas dépasser 11g d'eau/kg d'air sec. Néanmoins, dans le cadre d'un format de production effervescent, celle-ci ne doit pas aller au-delà de 4.5g d'eau/kg d'air sec. Pour le cas d'un atelier de mise en gélule par exemple, celle-ci doit être comprise entre 6 et 11 g d'eau/kg d'air sec.

Les delta de pression entre locaux sont mesurés à l'aide de sondes implantées dans ou au-dessus des locaux avec des prises de mesure dans les zones concernées. Ces sondes sont appelées également capteurs KIMO en opérationnelle. Ces informations sont utilisées pour maintenir la valeur de pression attendue via la GTC, et permettre une identification à titre indicatif des valeurs de pression régnant au sein des différents organes de production.

Enfin, le niveau de filtration pour lequel différents stades sont définis selon la zone de production, permet d'assurer une filtration optimale et conforme de l'air au sein des différents secteurs de l'atelier. Le remplacement périodique de ces filtres fait partie des standards qualité en vue d'une production conforme aux BPF, et peut être sujet à l'apparition de non-conformités environnementales de pression notamment si ce remplacement s'effectue en cours de production, induisant une chute de pression brutale au sein de l'atelier.

Au sein des sites de production des Laboratoires UPSA, les systèmes de filtration de l'air neuf ou recyclé en zone de production sont de deux types :

- Les filtres H9, permettant une filtration fine à 95% des particules.
- Les filtres H13 ou HEPA, permettant une filtration de haute efficacité à 99.95% des particules.

Il existe un autre type de filtre, associé aux bouches de reprises ou d'extraction d'air, appelé filtre G4, possédant des capacités de filtration moindre que les deux filtres précédents.

d) Paramètres de renouvellement de l'air

Précédemment, nous avons vu que l'air injecté au sein des différentes zones de production par les CTA pouvait être recyclé ou extrait, notamment en fonction des produits en cours de production. La notion de volatilité des matières premières entrent en compte dans ce choix. Par exemple, l'acide niflumique étant un principe actif très volatile, l'air de reprise sera filtré et extrait de l'atelier en dehors du site de production. A l'inverse de nombreux produits permettent un recyclage de l'air en cours de production, possible de par les propriétés physico-chimiques des matières engagées.

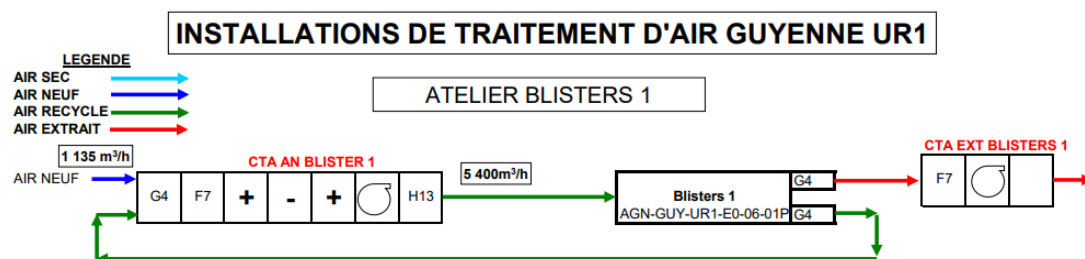


Figure 1 : Schéma d'un renouvellement de l'air en atelier de production.

De ce fait, les notions de taux de renouvellement horaire, de taux de recyclage horaire, et de taux de brassage horaire sont des paramètres supplémentaires de la régulation du traitement d'air. Le taux de renouvellement horaire désigne le nombre de fois où l'air d'une pièce est entièrement renouvelé par de l'air neuf en une heure, il s'exprime en volume par heure (v/h). Le taux de recyclage horaire correspond, quant à lui, au nombre de cycles de filtration de l'air déjà présents dans la pièce, également exprimés en v/h. Enfin, le taux de

brassage horaire représente la somme du renouvellement et du recyclage de l'air, soit le volume total d'air déplacé ou traité en une heure.

e) Taux de brassage de l'air pharmaceutique

Le taux de brassage correspond à la somme du taux de renouvellement et du taux de recyclage, mesuré en volume par heure (v/h). Il s'agit d'un garant supplémentaire de la qualité pharmaceutique de l'air.

Les apports d'air doivent être suffisants pour maintenir les conditions d'environnement comme la température, l'humidité et les pressions différentielles prescrites ainsi que l'empoussièrement du local. Un taux minimal de brassage de l'air est requis pour garantir des conditions environnementales appropriées. Il convient de surveiller sa valeur à l'initial puis de manière périodique. Les indicateurs servant à son calcul sont soumis à une métrologie initiale et périodique.

f) Configuration des locaux en zone de production:

La zone blanche désigne l'ensemble de la zone de production pour laquelle le traitement de l'air, un habillage et une procédure d'habillage, ainsi qu'une désinfection est de vigueur. Elle comporte donc le statut de zone à statut pharmaceutique.

La zone blanche est composée de zones CNCw/AFAC (Control Not Classified with Airflow Filtration and Access Control) et de zones CNCw/LM (Control Not Classified with local monitoring). Les zones AFAC sont des zones dépourvues d'opérations de production, néanmoins une surveillance des conditions environnementales est de mise, ainsi qu'une filtration adéquate.

Nous aborderons dans notre étude essentiellement sur les zones LM, concernées par les opérations de production et nécessitant une surveillance accrue des conditions environnementales ainsi qu'un système de filtration robuste et parfaitement approprié. Nous allons aborder plus particulièrement les organes de maîtrise et de fonctionnement du flux de pression au sein des zones de production. En effet, afin de garantir le maintien des conditions environnementales, de nombreuses techniques sont employées.

g) Fonctions et importances de la mise en place de Système d'Air Séparé (SAS)

L'une des techniques de maîtrise de la pression est notamment l'implémentation de SAS (Système d'Air Séparé) au niveau des ateliers de production. Les sas ont un rôle capital afin de confiner les ateliers et ainsi maîtriser la pression au sein des différents locaux de production. Ils sont notamment impératifs dans le but de s'affranchir des variations de pression pouvant être liées aux ouvertures de portes dans les ateliers par exemple.

Le SAS est en général situé entre deux locaux adjacents, les locaux communiquent donc entre eux (tels que l'atelier et le couloir de circulation). L'interlockage des portes des SAS est nécessaire dans le but de maintenir des valeurs de pression optimales et ainsi éviter d'éventuelles variations. Il est impératif d'implémenter un SAS dans le cadre de deux locaux possédant des classes différentes (LM ou AFAC), afin de s'affranchir de tout risque qualité, conformément aux BPF. La classification associée du SAS (AFAC ou LM) dépendra de la classification la plus élevée du local adjacent. Lorsqu'il existe une communication entre deux locaux adjacents de classes environnementales différentes, comme c'est le cas entre un atelier de production classé en zone blanche et un fond de chaîne ouvrant directement sur une zone noire non pharmaceutique, la mise en place d'un SAS classé LM est requise. Cette exigence s'explique par la présence d'opérations de production présentant des risques qualité tels que la contamination croisée, particulaire, ou encore microbiologique.

Les SAS permettent donc le maintien de la pression à des valeurs normées afin de respecter le flux de pression et ainsi s'affranchir de tout risque de contamination croisée, particulaire, ou microbiologique. Ce sont également des zones de transition permettant le passage du personnel et du matériel entre différentes zones de propreté contrôlée.

h) Types de SAS

Deux types de SAS sont actuellement existant au sein des laboratoires UPSA :

- **Le SAS bulle**, le plus généralisé sur le site UPSA, notamment pour les formes sèches, liquides ou pâteuses.

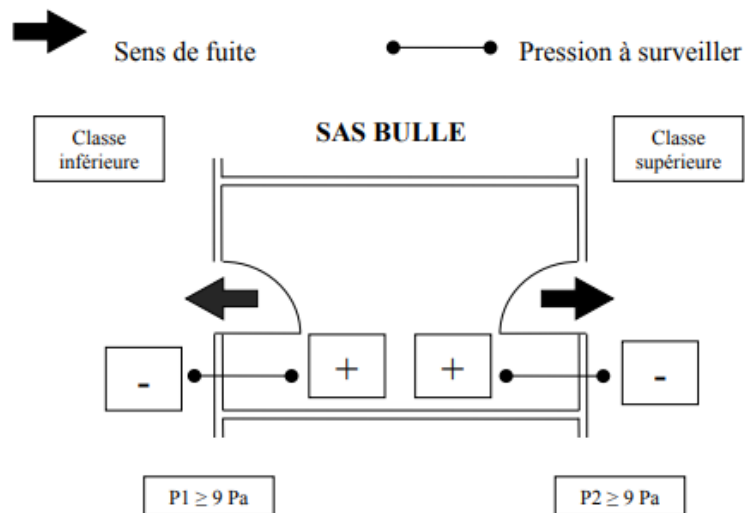


Figure 2 : Principe de fonctionnement d'un SAS bulle.

- **Le SAS cascade** (moins fréquent au sein des trois sites de production UPSA). Il diffère notamment par les valeurs régnant au sein des différentes zones, le flux d'air se dirigera d'une zone ayant une valeur de pression basse, vers une zone de pression moyenne, puis de cette zone de pression moyenne vers une zone de pression haute. En effet, ce SAS crée une différence de pression progressive se traduisant par un différentiel de pression entre l'atelier et le couloir, garantissant une protection accrue de notre atelier.

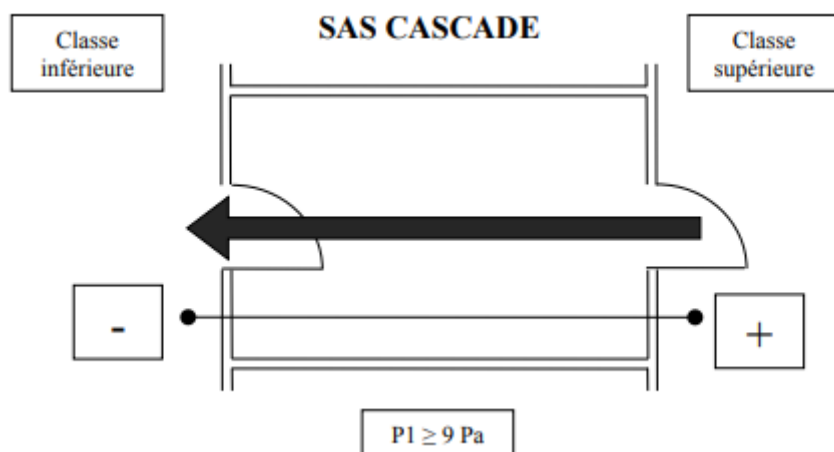


Figure 3 : Principe de fonctionnement d'un SAS Cascade.

Le SAS bulle possède deux flux, et à donc deux différentiels de pression à surveiller. En effet, comme le démontre la figure ci-dessus, le SAS bulle possède un différentiel de pression entre lui-même et l'atelier de production, ainsi qu'avec le couloir de circulation. L'idée est de garder le SAS en surpression par rapport aux zones adjacentes, soit le couloir de circulation et l'atelier de production. Cela permet de créer une barrière permettant d'éviter le passage de contaminant de l'atelier vers le couloir de circulation général et ainsi s'affranchir des risques de contamination. Ce type de SAS est le plus démocratisé au sein des sites de production des laboratoires UPSA, notamment dans le cadre de la production de formes sèches plus volatiles.

L'atelier est donc maintenu à une pression absolue de 15 Pa, le SAS est à 45 Pa, et enfin le couloir de circulation est 30 Pa. Le flux de pression allant d'un local en surpression à un local en sous pression, le flux d'air se dirige vers l'atelier, ainsi celui-ci reste bien confiné. Cela va notamment éviter le passage de produit de l'atelier vers le SAS, et donc indirectement vers le couloir de circulation. L'idée est de préserver le couloir de toute contamination possible, le gardant sous un état "propre" en opérationnel.

Nous pouvons appréhender ce fonctionnement plus aisément par le biais du schéma suivant:

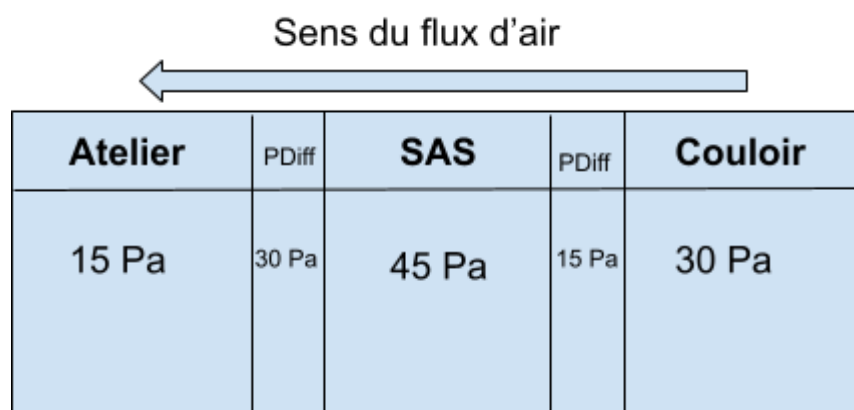


Figure 4 : Schématisation du flux de pression via un SAS bulle.

Le SAS bulle est également utilisé pour les formats à forts risques microbiologiques tels que les sirops ou encore des formats de type pâteux. Cependant, la logique s'inverse pour ce genre de produits à forts risques de contamination microbiologique notamment.

La logique appliquée à ce type de SAS reste identique, avec le maintien d'une surpression au sein du SAS. Toutefois, les niveaux de pression entre le couloir et l'atelier sont inversés par rapport à ceux observés dans les SAS bulle du secteur des formes sèches. En effet, l'idée est de maintenir un flux de pression dirigé vers le couloir de circulation, afin de rejeter les particules et les contaminants inhérents au processus. Cela permet également d'éviter tout développement microbologique, notamment lié aux différents procédés de fabrication intégrant du chauffage, de l'eau, des matières liquides, ou encore des matières premières naturellement chargées en flore microbienne, comme le sucre.

L'idée est de maintenir un flux de pression décroissant vers le couloir de circulation. Ainsi, l'atelier est à 30 Pa, le SAS à 45 Pa, et le couloir à 15 Pa, permettant donc de maintenir ce flux de pression vers l'extérieur et ainsi dépourvoir l'atelier de tout contaminant particulaire ou microbologique. Nous parlons opérationnellement de couloir à état sale pour ce secteur dont sont issues les formes liquide pédiatriques, pâteuses, ou encore pour les formes suppositoires.

Certains ateliers possèdent une configuration totalement différente qualifiée d'iso pression, c'est à dire que le SAS reste bien en surpression, en revanche les deux locaux adjacents ont la même pression. Nous pouvons le schématiser ainsi :

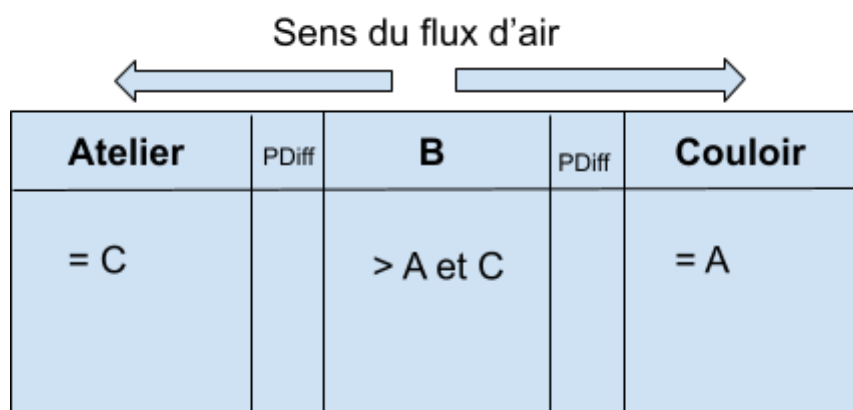


Figure 5 : Schématisation du flux de pression selon une configuration en isopression.

Enfin, certains locaux sont dépourvus de SAS tels que le local de conditionnement suppositoire au sein du site de Guyenne des laboratoires UPSA. Son principe de conception

permet néanmoins de maintenir un flux d'air grâce à un simple différentiel de pression entre l'atelier et le couloir ou entre deux locaux adjacents.

En voici sa schématisation :

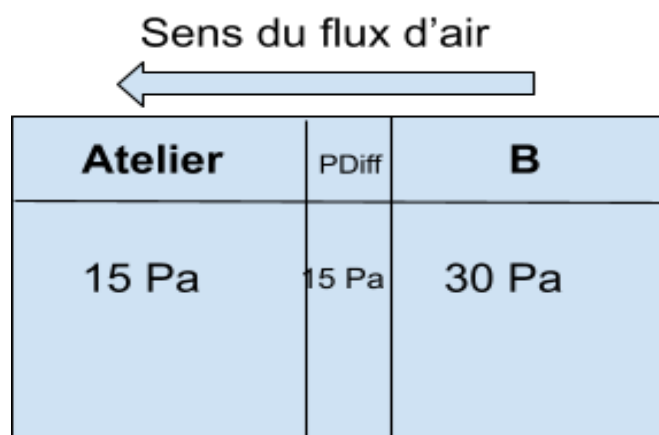


Figure 6 : Schématisation du flux de pression selon une configuration de production dépourvue de SAS.

Le logiciel QBAS est configuré pour générer des alarmes très basses pression lorsque les valeurs de pression différentielles sont inférieures à -3 Pa, et des alarmes basses pour des pressions inférieures à 9 Pa.

Nous verrons que ce sont les pressions très basses qui peuvent poser problème, car le passage en négatif d'une pression différentielle peut entraîner une inversion de flux global, représentant ainsi un risque pour l'environnement ou pour le produit. Cette inversion de flux est donc notre « paramètre critique ».

i) Stratégies d'implantation de bouches de soufflage et de reprise ou extraction de l'air pharmaceutique

La mise en place de bouches de soufflage et de reprise ou d'extraction permet donc d'alimenter les locaux de production en air et ainsi garantir des valeurs de pression absolue ainsi que de débit conformes. Il s'agit également d'un moyen de limitation de la dispersion de poudres, particules et contaminants.

Au sein de l'atelier de production classé LM, la stratégie est donc de positionner les bouches de soufflage en hauteur afin d'éviter la dispersion de poudre/particules à proximité de la ligne de production. A l'inverse, les bouches de reprise ou extraction sont positionnées en partie basse, de préférence au plus proche de la ligne où l'émission de poudres et de particules est la plus conséquente.

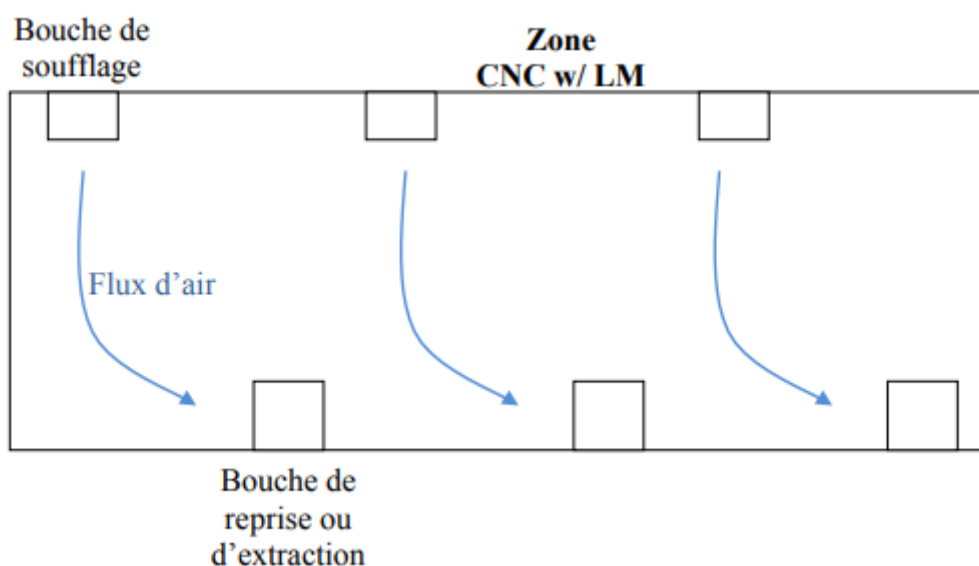


Figure 7 : Représentation des bouches de soufflage et de reprise ou d'extraction de l'air en atelier de production.

j) Système de filtration pour un air de qualité pharmaceutique

La présence de systèmes de filtration est un élément essentiel dans le but de limiter la charge particulaire de l'air neuf ou recyclé.

Au sein des locaux accueillant des opérations de production, la présence d'un filtre H9 et H13 par la suite, sont obligatoirement positionnés au niveau des centrales de traitement d'air neuf ou recyclés dans l'optique de fournir un air de qualité pharmaceutique.

Quant aux bouches de reprise ou extraction, la présence d'un filtre g4 de capacité de filtration moindre comparé aux filtres H9 et H13, est obligatoire. Les bouches de soufflage sont quant-à elles non soumises à l'obligation de détenir un filtre, du fait du système de filtration haute performance présent au sein des différentes CTA en amont.

Une surveillance toute particulière est amené aux filtres H13 de haute performance, lors de leur montage et démontage ainsi que lors des vérifications annuelles. Cette surveillance s'effectue par le biais de tests d'intégrité, pour lesquels de la fumée va être volontairement propulsée au sein du filtre, et une mesure sera effectuée en sortie afin de vérifier la viabilité et l'efficacité du filtre.

1.3. Acteurs et enjeux de la maîtrise des conditions environnementales

a) Les différents acteurs du système qualité en lien avec le suivi et la gestion des conditions environnementales

Plusieurs acteurs du système qualité permettent le suivi, l'analyse et la gestion des conditions environnementales. Ce travail collaboratif et transversal se révèle être un point central en vue d'un système qualité performant.

Dans un premier temps, le service d'Assurance Qualité Opérationnelle (AQOp) est un pilier du maintien de la qualité des conditions environnementales en zone de production, en collaboration avec les services de production et les services techniques infrastructures (STI), représentant également des acteurs majeurs de ce système qualité. Le suivi avec ces services, l'analyse des événements et le décisionnel qualité concernant les incidents sur les conditions environnementales en zone de production font donc partie du quotidien du pharmacien AQOp.

Lors d'événements en cours de production, en fonction de son analyse et des procédures en vigueur, le pharmacien AQOp sera amené à statuer sur la reprise de la production, le rejet d'une partie de lot, d'un lot entier, voire d'une campagne entière de lots.

Par ailleurs, au sein des procédures internes d'UPSA, nous considérons par « en cours de production » une non-conformité survenant pendant une phase de production ou pendant une phase d'arrêt avec exposition du produit à l'air environnant. Inversement, nous considérons par « hors production » une non-conformité survenant pendant une interruption de production avec lot en cours dans le cas des arrêts du week-end ou des plages d'inactivité pour les ateliers travaillant en 2x8 (deux équipes de 8 heures) par exemple. Toute non-conformité doit être gérée et justifiée, dans un premier temps par les

équipes de production constatant l'anomalie en coopération avec STI, apportant leur expertise quant à la nature de celle-ci ainsi que les actions correctives à entreprendre. Le service AQop doit être informé de toutes non conformité apparues en cours de production par le biais d'alarmes ou pré-alarmes via la traçabilité adéquate réalisée par le personnel de production ayant constaté le défaut. L'acquittement de l'alarme dans le logiciel de gestion des paramètres environnementaux QBAS par les équipes de production, et suite à intervention des services techniques infrastructure est obligatoire afin de reprendre la production et doit être documenté au sein de celui-ci. Les actions immédiates doivent être effectuées au moment de la détection de l'alarme afin d'éliminer tout risque sur le produit ou sur l'environnement.

b) Les différents impacts d'une non-conformité environnementale avérée, ciblé sur la productivité

La gestion des événements environnementaux possède un impact significatif sur la productivité en vue de la conformité réglementaire conformément aux BPF ainsi qu'au dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Les délais de gestion des événements qualité liés aux conditions environnementales ainsi que le décisionnel qui en découle peuvent parfois être un obstacle majeur sur la productivité.

Suite à la déclaration d'un événement en cours de production, une analyse est faite par l'AQop en collaboration avec les services de production et infrastructure quant au possible redémarrage de la ligne. De nombreux points sont à contrôler, comme l'identification et la résolution de la root-cause ou cause racine, la portion ou les portions impactées, ainsi que le caractère ponctuel, inopiné ou fréquent de l'événement. Suite à cette analyse et à la décision apportée, la ligne pourra redémarrer, qui en fonction des délais peuvent impacter de manière significative les indicateurs de production et qualité. Les délais de production engagés peuvent également être impactés dans le cas où la gestion de l'événement à posteriori est prolongée, temps durant lequel le lot est bloqué et ne peut être distribué sur le marché.

Différents services, notamment la supply chain en coordination avec l'Assurance Qualité opérationnelle (AQOp), devront anticiper, voire ajuster certains délais auprès des autorités sanitaires, pharmacies ou établissements hospitaliers, en France comme à l'international.

De plus, en cas de non conformité avérée impliquant directement la qualité des conditions environnementales en cours de production du lot concerné, celui-ci sera amené à être détruit ou retraité selon les portions impactées. Dans le cas où le lot serait déjà produit et distribué, un rappel de lot est obligatoire, ce qui engendre un impact économique et médiatique considérable pour l'industrie.

1.4 Cadre relatif aux incidents de pression

Les événements qualité liés à des non conformités de pression en zone de production font partie des événements les plus fréquents et chronophages liés aux conditions environnementales. En effet, la pression au sein des ateliers ainsi que dans les différents organes composant la zone de production classée pharmaceutique est très sensible aux variations et perturbations extérieures. Des inversements, des chutes ou des augmentations de pression sont souvent constatés. Ces variations peuvent être le fruit de phénomènes connus tels que le passage de personnel, le remplacement de système de filtration intra-atelier ou le transit de matière première de SAS en ateliers, venant perturber les valeurs de pression au sein des différents locaux de la zone de production. Cela peut également être dû à des pannes ou des ajustements du système de Centrale de Traitement de l'Air (CTA).

Néanmoins, bien que l'origine des événements et incidents de pression soit régulièrement identifiée et bien connue par les équipes STI et AQOp, leur gestion reste problématique. Les facteurs influents, tels que la température extérieure impactant l'hygrométrie des gélules, sont pourtant largement maîtrisés mais reste des facteurs pouvant perturber la qualité des paramètres environnementaux, indépendamment des précautions et suivis qui sont en vigueur. Dans ce contexte, la déclaration systématique de ces "incidents qualité" s'avèrent chronophage et peu pertinente, dans la mesure où aucun risque réel pour la qualité des produits n'est avéré. Il est impératif de ne pas associer ce genre d'événements qualité avec la gestion des valeurs aberrantes donnant lieu à des alarmes, pour lesquelles l'impact

réglementaire et qualité est quant à lui nul. Ces événements doivent néanmoins faire l'objet d'un partage avec les équipes STI en vue de leur traçabilité et d'un partage avec le fournisseur. On entend par « valeurs aberrantes » des grandeurs scientifiquement impossibles à générer, "probablement dues à un problème du système (pic de non-conformité de pression instantanée incohérent avec les lois de la physique)". Le phénomène est soudain d'une durée de l'ordre de quelques secondes. Dans ce cadre défini, ces événements seront simplement tracés par un commentaire dans le logiciel de suivi QBAS après partage avec l'assurance qualité.

a) Données Techniques sur la Pression et le Système de Surveillance

L'existence de pré-alarme ou alarmes basses par le biais du logiciel QBAS, correspondant à une valeur de pression inférieure à 9 Pa pour laquelle la production est autorisée sous surveillance, et pour laquelle le sens des flux est conservé mais il convient de protéger le produit et l'environnement est précieuse, notamment pour les services techniques, afin d'anticiper la survenue d'un incident qualité et ainsi alerter le service d'assurance qualité opérationnelle au plus vite. Ces pré-alarmes sont hélas souvent le fruit de confusion pour le personnel en cours de production, quant à la nature et l'urgence de cette pré-alarme.

L'alarme de très basse pression est généralement déclenchée lorsque la Pression Différentielle (Pdiff) devient négative, ce qui augmente les risques d'inversion des flux d'air dans la zone de production. La pression différentielle correspond à la différence de pression entre deux espaces distincts, comme entre l'atelier de production et son SAS, ou entre le SAS et un couloir de circulation propre. Contrairement à la pression absolue, qui mesure la pression dans un seul local de production, la pression différentielle joue un rôle central dans le contrôle de la direction des flux d'air et de leur impact sur l'environnement de production.

Le système de surveillance QBAS installé dans les locaux de production des laboratoires UPSA est configuré pour surveiller en continu des paramètres tels que la pression, la température et l'hygrométrie. Ce système est particulièrement sensible aux variations de la pression différentielle et est programmé pour déclencher des alarmes de très basse pression lorsque la pression différentielle descend en dessous de -3 Pa.

Les incidents environnementaux, et plus particulièrement les problèmes de pression en zone de production, représentent donc un défi majeur pour l'assurance qualité opérationnelle, avec des impacts immédiats sur la productivité et la sécurité des produits. Ils représentent donc des cas typiques qui nécessitent une résolution rapide.

1.5. Problématique

Le maintien de la conformité des conditions environnementales en zone de production représente un enjeu quotidien majeur pour les équipes de production comme pour les services d'Assurance Qualité Opérationnelle (AQOp). Bien que des dispositifs performants soient en place, tels que des logiciels de contrôle, des équipements automatisés et qualifiés, des SAS et des locaux à pression maîtrisée, des fluctuations, qu'elles soient normales ou non, continuent d'être observées.

Face à ce constat partagé par les équipes opérationnelles des trois sites de production d'UPSA, nous avons, avec ma collègue alternante, initié un projet d'harmonisation de la gestion des incidents environnementaux. Ce projet s'inscrit dans une double dynamique : répondre aux exigences des directives d'entreprise visant à réduire les délais de libération des lots, tout en garantissant la maîtrise des risques environnementaux.

Le principal enjeu de cette initiative résidait dans la standardisation des pratiques entre les différents sites, notamment en ce qui concerne les méthodes d'investigation et d'analyse d'impact. Il s'agissait également de consolider la prise de décision des pharmaciens AQOp en s'appuyant sur les données existantes, les standards internes de qualité, et les documents historiques de traçabilité tels que la FDEQ (Fiche de Déclaration d'Événement Qualité).

Par ailleurs, une attention particulière a été portée à la simplification de la gestion des alarmes de très basse pression différentielle, majoritaires et souvent dépourvues d'impact qualité, dans le but de renforcer la clarté des décisions et d'éviter les incompréhensions ou divergences d'interprétation avec l'encadrement de production. Le traitement en temps réel de ces alarmes, associé à une collaboration renforcée entre les services AQOp et production, contribue à limiter le blocage de lots dans les zones de stockage ou sur les sites de distribution.

Enfin, afin de favoriser l'adhésion des équipes et d'ancrer durablement cette démarche, une formation approfondie à la surveillance environnementale et à la gestion des alarmes a été menée. L'amélioration des indicateurs de performance, tant en qualité qu'en production, s'est imposée comme un levier central pour démontrer l'efficacité de ce projet, en parfaite cohérence avec les objectifs stratégiques de performance industrielle de l'entreprise

2. Le système qualité chez UPSA

2.1 Présentation de l'organisation qualité et du rôle de l'AQop

Au sein des Laboratoires UPSA, le service d'Assurance Qualité Opérationnelle (AQop) occupe une fonction transversale stratégique, en interaction constante avec de nombreux pôles de l'entreprise. Ses missions couvrent notamment la gestion des incidents qualité, la relecture des dossiers de lots et la libération des médicaments, positionnant ainsi l'AQop comme un acteur central dans le cycle de vie pharmaceutique du produit. Ces responsabilités constituent l'essence même du rôle quotidien du pharmacien AQop.

Le service AQop est structuré de manière homogène sur les trois sites industriels d'UPSA. Il est composé de pharmaciens, de techniciennes AQop, ainsi que d'alternants et de stagiaires. L'équipe travaille ensemble dans le traitement des incidents qualité et la revue des dossiers de lot. Cette dernière débute par une première relecture assurée par les techniciennes AQop, reposant sur une grille de vérification rigoureuse (check-list) intégrée dans le dossier de lot. Les équipes de techniciennes interviennent également directement en zone de production en cas d'incident, afin de recueillir les éléments nécessaires à l'analyse, en amont de l'intervention du pharmacien AQop.

Ce dernier est chargé de la relecture finale du dossier de lot, réalisée à posteriori de celle effectuée par l'équipe technique. Il est décisionnaire quant à la libération du lot, action formalisée via le système informatique SAP, garantissant ainsi une traçabilité complète. Le pharmacien AQop travaille en étroite collaboration avec les équipes de production. Les équipes de production relèvent du directeur des opérations de production et s'organisent autour de responsables de production, eux-mêmes encadrant des animateurs d'équipe et des opérateurs. Le pharmacien AQop est garant de la prise de décision, conjointement avec

l'encadrement de production, sur les modalités de redémarrage d'une ligne à la suite d'un incident ainsi que du statut de criticité de celui-ci. Son rôle s'étend à l'analyse au moment de l'incident, à la définition de contrôles renforcés en cours de production (InProcessControl) ou à l'évaluation de la nécessité d'un retraitement du lot, sans négliger le travail de supervision de l'investigation associée à l'événement.

L'organisation qualité d'UPSA repose sur plusieurs entités sous la responsabilité du directeur qualité global des sites de production des Laboratoires UPSA. On y retrouve notamment : l'assurance qualité conformité, le service documentaire, l'Assurance Qualité Validation & Nettoyage, ainsi que le contrôle qualité. Ces pôles s'unissent fréquemment et de manière coordonnée avec l'AQop. L'ensemble du système qualité est supervisé par un responsable qualité, généralement pharmacien de formation, garant de la cohérence et de l'efficacité du système qualité global.

Ainsi, l'Assurance Qualité Opérationnelle (AQop) constitue un pilier fondamental du système qualité des Laboratoires UPSA. Par sa position transversale et sa collaboration étroite avec les différents services, elle garantit une surveillance rigoureuse et continue de la conformité des processus de fabrication.

La coordination des investigations, menée avec les différents acteurs du site, permet de traiter efficacement les incidents qualité, en assurant une analyse approfondie des causes, une traçabilité complète des événements, et la mise en place d'actions correctives et préventives adaptées. Cette approche structurée contribue directement à l'amélioration des performances industrielles, en réduisant les non-conformités, en limitant les arrêts de production et en optimisant les délais de libération des lots.

C'est dans cette dynamique d'amélioration continue et d'agilité industrielle que s'inscrit la gestion des incidents qualité au sein des zones de production. La seconde partie de ce travail s'attachera à présenter les dispositifs actuellement en place, les outils d'analyse mobilisés, les acteurs de ce système de gestion ainsi que l'approche méthodologique adoptée en parfaite adéquation avec les exigences réglementaires et les impératifs d'efficacité opérationnelle.

2.2. La gestion des événements qualité : du terrain à la décision

Nous allons aborder dans cette partie, les actions à réaliser lors de la détection d'un événement qualité constaté durant des opérations de production, ainsi que le mode de gestion adéquat des événements qualité survenus dans un contexte de fabrication ou de conditionnement, et enfin la documentation des investigations associées.

Il est tout d'abord nécessaire de différencier:

- **L'évènement qualité** qui qualifie tout événement anormal survenant sur un lot ou un processus ayant un impact ou non sur la qualité d'un produit. Ce peut être un défaut de conditionnement impactant le marquage, sans en empêcher sa bonne lisibilité, n'ayant donc aucun impact réglementaire ou pour la sécurité du patient.
- **L'incident qualité** qui qualifie tout événement qualité ne permettant pas le déroulement des opérations selon les procédés décrits ou les procédures en vigueur. A l'inverse, ce peut être un défaut de marquage impactant la bonne lisibilité de celui-ci et pouvant avoir un impact sur la sécurité des patients ainsi que d'un point de vue réglementaire. Il est susceptible :
 - D'altérer la qualité d'un produit.
 - De rendre un produit non conforme à ses spécifications.
 - D'engendrer un manquement aux règles des procédures internes et des BPF.

La gestion des incidents qualité chez UPSA repose sur une démarche structurée, encadrée par des procédures claires et partagées entre les services. Elle s'articule autour d'étapes fondamentales lors de la survenue d'un événement : la détection, la déclaration, la primo investigation, la mise en place d'actions correctrices ou résolutives du défaut dans le but de redémarrer la production après avoir traité le problème qualité. Le but étant de pouvoir redémarrer la production en s'affranchissant du défaut constaté, afin de garantir la qualité, sécurité et efficacité du restant de la production à posteriori de la découverte du défaut.

Dans un second temps, la gestion de l'incident reposera sur l'investigation de la production avec l'ensemble des services impliqués (notamment l'AQOP), le décisionnel AQop, et enfin

l'identification d'actions correctives et préventives (CAPA) éventuelles pour éviter la récurrence du défaut à moyen et long terme. Ce processus est fondamentalement collaboratif, impliquant les équipes de production, les services d'Assurance Qualité (AQ Systèmes, AQ Fournisseurs, AQ Produit), les Services Techniques Infrastructures (STI), la Maintenance des Opérations de Production (MOP), ainsi que le service investigation en cas d'incidents complexes. Toutefois, la décision finale reste de la responsabilité du pharmacien d'assurance qualité opérationnelle en accord avec son directeur qualité, en s'appuyant sur les résultats de cette investigation collective, sur la documentation technique, sur l'historique, et sur les standards en vigueur.

a) Détection et alerte

Lorsqu'un incident qualité est constaté, les opérations de production doivent être immédiatement interrompues, et les responsables informés. En fabrication, comme en conditionnement, les opérateurs sont en première ligne dans l'identification des anomalies. Un signalement rapide à l'encadrement est requis, suivi d'un partage initial avec l'AQop dans un délai de vingt-quatre heures. L'investigation préliminaire doit être initiée sans délai, sur la base des premières informations disponibles, afin d'identifier rapidement l'origine de l'écart (root cause) et d'évaluer l'étendue de l'impact. Le redémarrage de la ligne ne pourra être envisagé qu'une fois les conditions de sécurité et de conformité rétablies.

b) Outil de traçabilité : la FDEQ (Annexe 1)

La Fiche de Déclaration d'Événement Qualité (FDEQ) est l'outil principal pour consigner les incidents qualité au sein de UPSA. Elle permet de structurer l'ensemble des informations relatives à l'événement pour en faciliter le traitement, l'analyse, et la prise de décision. Deux types de FDEQ sont existantes, une pour le processus de fabrication, la suivante pour l'étape de conditionnement. La structure de ces FDEQ et la logique de remplissage reste la même qu'elle que ce soit le processus en cours. La FDEQ est remplie dès la détection de l'incident, et elle sert de point de départ pour l'ensemble du processus d'investigation enregistré sur le progiciel de gestion intégré Trackwise. Le logiciel TrackWise, qui enregistre toutes les FDEQ et leurs mises à jour, centralise les données et garantit un suivi constant. Ce système numérique offre une visibilité à chaque étape de la résolution,

permettant aux responsables d'avoir une vue d'ensemble des événements qualité en temps réel et d'agir en conséquence.

Les éléments figurant sur la FDEQ sont cruciaux pour la traçabilité et la gestion de l'incident.

Les informations à renseigner incluent :

- La date et l'heure de l'incident : permet d'établir une chronologie précise des événements, élément clé pour comprendre l'évolution de l'incident et de sa gestion.
- Le produit concerné et numéro de lot : cette information permet d'identifier précisément les produits affectés par l'incident et de déterminer si d'autres lots ou produits sont susceptibles d'être impactés.
- La nature du défaut ou de l'anomalie : description du problème observé (ex : défaut visuel, anomalie dans le processus de fabrication, dysfonctionnement d'un équipement, etc.). Cette précision permet d'orienter l'investigation en identifiant les premières pistes de recherche.
- Les actions immédiates prises : ce champ documente les mesures temporaires mises en place pour contenir l'incident et éviter qu'il n'aggrave la situation (ex : arrêt de production, mise en quarantaine des lots, renforcement des contrôles, etc.).
- Les mesures de contrôle renforcées : Après la prise en charge immédiate, des contrôles supplémentaires sont mis en œuvre pour suivre l'évolution de la situation et s'assurer que l'incident n'a pas d'impact plus large. Cela peut inclure des vérifications accrues à chaque étape du processus de production ou une analyse supplémentaire des lots concernés.
- Les détails techniques et données complémentaires : en fonction de l'incident, des informations techniques comme les résultats des premiers tests ou des analyses (tests de stabilité, analyses de contamination, etc.) peuvent être incluses.
- La proportion et la classification du défaut selon le référentiel interne en vigueur.

c) Points de contrôle de la FDEQ

- Le front montant identifié ou borné.

Cette mention fait référence à la délimitation de la zone où le défaut a été observé ou suspecté. Lorsqu'un incident est détecté, il est important de définir le front montant, c'est-à-dire l'étendue de la zone affectée par l'anomalie. Cette information permet de circonscrire l'impact de l'incident, de cibler précisément les actions correctives à mettre en place.

- Le numéro de carton ou big bag du dernier contrôle conforme.

Chaque produit fabriqué ou conditionné chez UPSA est suivi de manière rigoureuse pour garantir sa qualité. Dans cette section de la FDEQ, on renseigne le numéro de carton ou big bag du dernier contrôle conforme effectué avant la détection de l'incident. Cette information permet d'établir une ligne de temps pour déterminer quand l'anomalie est survenue, en comparaison avec le dernier contrôle validé.

- Espace commentaire de production

Ce champ permet aux opérateurs et animateurs d'équipes (AE) de production de décrire de manière détaillée les circonstances dans lesquelles l'incident a été observé. Les commentaires peuvent inclure des éléments tels que :

- Les conditions de production au moment de l'incident.
- Le déroulement des opérations avant la détection du défaut.
- Les actions immédiates prises pour limiter l'impact de l'incident (arrêt de la production, mise en quarantaine des lots, etc.).
- L'hypothèse d'origine de l'événement.

Ces commentaires sont précieux pour l'équipe d'investigation, car ils apportent des informations contextuelles qui aident à comprendre l'origine du défaut et à orienter l'enquête.

- Espace décisionnel AQOp (Assurance Qualité Opérationnelle)

Enfin, l'AQOp joue un rôle central dans la gestion des incidents. Cet espace est réservé à ses décisions finales concernant l'anomalie, après avoir consulté les informations recueillies, les analyses effectuées, et les actions correctives proposées. L'AQOp devra décider si le lot concerné peut être libéré, bloqué, retraité, ou détruit. Ces décisions sont basées sur :

- L'évaluation de la gravité du défaut.
- L'impact potentiel sur la sécurité du produit et le respect des standards de qualité.
- Les actions correctives mises en place et leur efficacité.

Ces éléments permettent une traçabilité complète de l'incident, facilitent la prise de décision, et assurent que toutes les parties prenantes sont informées et impliquées dans le processus de gestion. La FDEQ est également essentielle pour le suivi des actions correctives, en assurant que les mesures mises en place sont efficaces et que l'incident ne se reproduira pas.

d) Outils d'aide à la décision (Annexe 2)

La procédure interne intègre un logigramme décisionnel, consultable en annexe, standardisant la gestion de l'incident. Celui-ci permet, à travers une série de questions fermées (oui/non), de qualifier la gestion de l'événement. L'évaluation de la criticité doit être finalisée dans un délai de trois jours ouvrés, conditionnant la poursuite du processus qualité.

e) Typologie des gestions dans TrackWise

Selon la gravité de l'incident, plusieurs modalités de gestion sont prévues dans le TrackWise :

- **Gestion en QE (Quality Event)** : réservée aux incidents les plus critiques ayant un impact significativement considérable sur la qualité, l'efficacité ou la sécurité du produit, elle implique une investigation approfondie et structurée selon la méthode

QQOQCP ainsi que la trame d'investigation AQOp. Le rapport inclut la description de l'écart, l'impact produit/procédé/atelier, la recherche de récurrences, les actions correctives immédiates, les CAPA à engager, et une revue finale par AQOp. L'objectif de temps de traitement d'un QE s'étend généralement sur trente jours, jusqu'à la validation complète de l'investigation et la clôture dans TrackWise.

- **Gestion en TASK** (QE « petite boucle ») : concerne les événements de criticité moyenne, non récurrents, dont l'origine est identifiée et pour lesquels une correction immédiate est possible. La traçabilité est assurée dans le TrackWise via une gestion simplifiée, sans impact direct sur les indicateurs qualité et production. Le retraitement, s'il est nécessaire, est effectué en atelier de tri manuel.
- **Gestion en TASK-FDEQ** : réservée aux incidents mineurs traités immédiatement sur ligne. Seule la FDEQ est exigée. Cette gestion concerne les défauts non récurrents, à root cause connue et corrigée sur le moment, avec retraitement en temps réel dans le respect des BPF.
- **Observation dossier de lot** : pour les écarts mineurs sans impact qualité, gérés directement au sein du dossier de lot sans enregistrement dans TrackWise, mais avec une traçabilité rigoureuse.

f) Circuit d'approbation des QE

L'investigation d'un QE suit un circuit formel en quatre étapes :

1. **Responsable d'unité de production** : désigne l'enquêteur, il valide l'investigation effectuée par l'AE, et émet une proposition sur le devenir du produit.
2. **Pharmacien AQOp** : évalue l'investigation du service de production et réalise sa propre investigation, confirme ou modifie la disposition du lot (libération, blocage, retraitement), et clôture l'événement dans TrackWise.
3. **Directeur AQ/CQ** : il fait partie de ce circuit dans le cadre de problèmes qualité importants, pour lesquels il revoit et valide le rapport final dans un délai de trois jours. Ce sera le responsable AQOp qui adoptera cette fonction au sein de Trackwise pour les autres incidents.

4. **Archivage** : le rapport papier signé est joint dans TrackWise pour une clôture formelle. Le pharmacien AQOp peut alors libérer ou refuser le lot.

Chaque rapport doit prendre en compte l'impact potentiel sur d'autres lots ou produits, même en l'absence d'effets apparents. Si d'autres références sont touchées, elles doivent être identifiées, documentées, et incluses dans l'évaluation finale.

2.3 Impacts et Limites de cette gestion qualité dans le cadre des incidents de pression

a) Introduction au contexte des alarmes très basses pression

Dans cette section, l'accent sera mis sur les impacts et limites de la gestion des paramètres environnementaux de pression, avec un focus particulier sur les alarmes très basses pressions qui se produisent au cours du processus de production, dans le cadre du projet de simplification de la gestion des alarmes très basses pressions au sein des laboratoires UPSA.

Une alarme de très basse pression est un événement critique, signalant une situation d'urgence aux conséquences potentiellement graves sur la qualité et la sécurité des produits, ainsi que sur le risque de contamination, qu'elle soit croisée, microbiologique, ou autre. En particulier, l'apparition d'une alarme très basse pression pendant plus de vingt quatre heures entraîne la perte immédiate du statut pharmaceutique de la zone concernée. Cette situation impose alors la mise en œuvre de lavages et de validations rigoureuses, accompagnées des tests nécessaires pour confirmer la conformité, avant de permettre le redémarrage de la production dans cette zone.

Le personnel de production doit être formé à réagir de manière appropriée face à ce type de situation. Ainsi, lorsque ce type d'alarme survient, la procédure consiste à arrêter immédiatement l'atelier, à confiner les produits en cours de fabrication dans les contenants appropriés (par exemple big bags) et à alerter immédiatement les responsables de la production et de l'Assurance Qualité Opérationnelle (AQOp).

b) Gestion qualité des alarmes et traitement des événements

Les alarmes de très basse pression absolue sont systématiquement traitées comme des événements qualité (QE), en raison des risques importants qu'impliquent les pressions absolues négatives pour la qualité de l'environnement de production et la sécurité des produits. Ces situations représentent les cas les plus critiques de risques de contamination du produit, qu'elle soit croisée, particulière, ou encore microbiologique en fonction du produit en cours de fabrication ou de conditionnement.

En revanche, des alarmes de basses pressions se déclenchent lorsque la pression descend en dessous de 9 Pa. Ces alarmes ne présentent pas de risque majeur pour la qualité des produits, car elles n'affectent pas le sens des flux d'air et n'ont qu'un impact minime sur l'environnement de production. Toutefois, elles sont utiles pour alerter le personnel de production et les services techniques infrastructure, afin de prévenir tout risque d'escalade. Il s'agit d'un moyen de prévention efficace permettant d'agir dans les plus brefs délais dans le but de corriger l'anomalie racine, afin d'anticiper la survenue d'alarmes très basses qui représentent les cas les plus critiques.

La traçabilité de ces alarmes se fait au sein du dossier de lot, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), et les relevés sont effectués via le système QBAS par les encadrants de production.

c) Limites du système qualité en place

Bien que la gestion des incidents qualité via un QE soit un indicateur d'un système qualité rigoureux, permettant de maintenir un haut niveau de vigilance face à l'impact potentiel d'un incident, le traitement des alarmes très basses pressions sous ce mode peut s'avérer lourd, chronophage sans valeur ajoutée car ne nécessite pas d'investigation. D'autant plus, quand elles sont causées par des facteurs connus dans l'historique de la production d'UPSA et dépourvu de tout impact qualité.

Il est à noter qu'auparavant, tous les sites de production d'UPSA étaient confrontés à un nombre considérablement élevé de QE liés aux alarmes très basses pressions. Pour rappel, lorsqu'un lot fait l'objet d'un QE, il est immédiatement bloqué et ne peut être libéré par

l'assurance qualité opérationnelle tant que l'investigation et la clôture de l'incident ne sont pas complètes, ce qui peut prendre en moyenne trente jours voir au-delà. Cela entraîne une perte de capacité de stockage pour les lots non libérables, un embouteillage du flux de production, et une baisse des indicateurs de performance en production et qualité.

De plus, aucun impact produit lié à une alarme de très basse pression différentielle n'a jamais été répertorié dans l'historique des incidents d'UPSA. Comme le démontre une étude menée sur les fichiers d'archives des investigations, de la période de 2018 à 2022 a révélé que 618 événements qualité liés aux alarmes très basses pressions avaient été enregistrés dans les trois sites de production d'UPSA.

Le temps estimé pour traiter ces QE sur cette période de quatre ans représente environ 18 540 jours, en tenant compte du délai standard de trente jours pour la gestion et la clôture des QE, représentant un temps considérable dans la gestion d'événements dépourvus de risques et ne nécessitant pas une analyse et traçabilité associée aussi fournie.

Dans le cadre du déploiement du projet de simplification de la gestion des alarmes très basses pressions, l'objectif était de réduire considérablement le nombre de QE liés aux alarmes QBAS en introduisant une méthode de gestion simplifiée et harmonisée sur l'ensemble des sites de production. Cette approche vise à redonner du sens à la gestion de ces événements, à renforcer la culture qualité en production, et à exploiter efficacement les outils existants, tels que la fiche de déclaration des événements qualité.

Ainsi, ce projet cherche non seulement à optimiser les processus internes, mais aussi à améliorer l'efficacité et la réactivité des équipes face à des incidents qui, bien que potentiellement critiques sur le papier, ne comportent souvent aucun impact sur la qualité des produits.

3. Déploiement du projet d'amélioration continue

3.1 L'amélioration continue au service de l'industrie pharmaceutique: historique et cas de la méthode DMAIC dans le domaine de la santé

a) Historique et fondements de la méthode DMAIC

L'amélioration continue constitue un pilier central de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, où les exigences réglementaires, la sécurité du patient et les impératifs de performance industrielle doivent coexister harmonieusement. Parmi les démarches les plus structurantes dans ce domaine figure la méthode DMAIC, issue du courant Lean Six Sigma [11].

Initialement développée dans le secteur manufacturier, la méthodologie DMAIC s'est progressivement imposée dans d'autres secteurs comme la santé ou l'industrie pharmaceutique, en raison de sa capacité à structurer l'analyse des problèmes, à objectiver les données, et à ancrer durablement les améliorations dans les pratiques.

La méthode DMAIC fait partie à part entière du lean Six Sigma. Le lean est un concept développé par les japonais au milieu du 20ème siècle, son but étant d'influer sur tous les aspects d'une organisation, de la culture et de la philosophie de l'entreprise, à la technologie, au travail d'équipe et à la standardisation des tâches et procédés. En d'autres termes, l'objectif du Lean est d'améliorer l'efficacité d'un processus et de fournir le meilleur produit tout en s'affranchissant au maximum du gaspillage. Ce concept fût la base de la réussite de l'entreprise Toyota par sa production "lean", connue notamment pour ces 3 piliers fondamentaux de la qualité de leur production: Muri, Mura, Muda. Ces termes se traduisent respectivement par Gaspillage, Irrégularité, Excès, et désignent toute activité au sein d'un processus ne présentant aucune valeur ajoutée et/ou impliquant des contraintes déraisonnables des composants du processus (main d'œuvre, matériel et équipements). De plus, il considère les variations étrangères au processus comme situation à risques.

Le Six Sigma est quant à lui un concept occidental issu de la modélisation statistique des processus de fabrication eux-mêmes. Dans les années 1920, Walter Shewhart [11] a créé la base du contrôle statistique des processus avec le concept selon lequel la variation observée

dans un processus de fabrication conduit à une déviation se traduisant in fine par un produit non optimal. Par ailleurs, la modification d'un processus de fabrication sans analyse associée peut entraîner une aggravation. Ainsi, la modification d'un processus de fabrication sans analyse appropriée peut aggraver les variations et entraîner davantage de défauts. Nous pouvons retrouver des similitudes en lien avec l'industrie pharmaceutique par le biais des change control, désignant toute modification au sein du dossier d'AMM telles que la modification d'un processus de fabrication, d'un composant de la forme final, ou par exemple d'une pièce faisant par de la ligne de production. Ces changements nécessitent une évaluation de l'ensemble des interlocuteurs concernés par ce changement.

Le "lean Six Sigma" combine donc à la fois les concepts du lean et du Six Sigma afin de s'affranchir au maximum du gaspillage en améliorant l'efficacité d'un processus tout en réduisant les variations au sein d'un système à l'origine d'un produit dont la qualité n'est pas optimale in fine.

Le Lean Six Sigma s'appuie notamment sur un outil composé de cinq étapes surnommé la technique DMAIC, afin de s'affranchir de toute variations au sein d'un processus.

b) Premières approches et application de six sigma et de la méthode DMAIC dans les soins de santé

L'étude de Ninerola et al. (2020) [11], à travers une revue systématique de 196 études, apporte un éclairage pertinent sur l'introduction et l'adaptation de la méthode Six Sigma et du cycle DMAIC dans le domaine de la santé. Initialement conçues pour l'industrie, ces approches ont été progressivement transposées dans les établissements de soins à partir des années 1990, dans une logique d'amélioration continue de la qualité et de renforcement de la sécurité des patients.

Toutefois, l'analyse souligne les limites spécifiques à ce secteur, notamment en raison de la nature non standardisée des soins. À la différence d'un processus industriel, chaque prise en charge médicale repose sur des paramètres cliniques propres au patient, des décisions thérapeutiques personnalisées, et des référentiels qui varient en fonction du niveau de preuve disponible. Ainsi, les professionnels de santé peuvent percevoir les démarches de

standardisation comme une contrainte vis-à-vis de leur autonomie professionnelle et de leur jugement clinique.

Malgré ces obstacles, l'article met en évidence des domaines dans lesquels les outils issus du Lean Six Sigma se sont révélés efficaces. Plusieurs études de cas, principalement issues des États-Unis, montrent des résultats positifs dans des champs variés, tels que la réduction des délais de restitution des examens radiologiques, l'amélioration de la sécurité dans l'administration des médicaments, ou encore la maîtrise de la prescription d'antibiotiques.

Cette source confirme donc la transposabilité partielle des démarches d'amélioration continue dans des environnements complexes comme les soins de santé. Elle souligne par ailleurs l'importance d'adapter les outils qualité aux réalités du terrain pour garantir leur efficacité, tout en maintenant l'adhésion des équipes soignantes. Cette réflexion trouve un écho direct dans notre projet, où la recherche d'un équilibre entre rigueur qualité et pragmatisme opérationnel constitue un enjeu majeur.

c) Application de la méthode DMAIC dans l'industrie pharmaceutique : un cadre structurant pour la qualité

La démarche DMAIC [11] repose sur cinq étapes séquentielles :

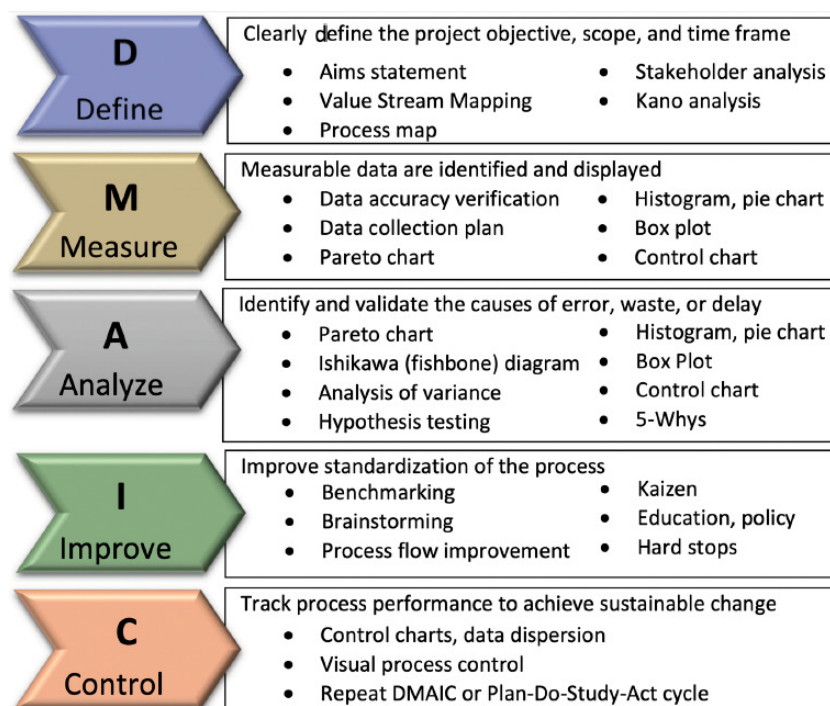


Figure 8 : Les cinq étapes séquentielles de la méthode DMAIC.

- **Define (Définir)** : formuler précisément le problème à résoudre et en délimiter les contours.
- **Measure (Mesurer)** : collecter des données fiables pour quantifier l'ampleur du problème.
- **Analyze (Analyser)** : identifier les causes racines à l'origine des dysfonctionnements.
- **Improve (Améliorer)** : proposer, tester et mettre en œuvre des solutions concrètes.
- **Control (Contrôler)** : assurer la pérennité des actions grâce à des outils de suivi et de standardisation.

Dans le cadre de cette thèse, la méthode DMAIC a été utilisée comme cadre structurant pour repenser la gestion des incidents de très basse pression. Ce choix repose sur des exemples concrets d'application de la méthode DMAIC dans l'industrie pharmaceutique, comme l'étude "Process Improvement in a Pharmaceutical Company using DMAIC Approach" [12], qui montre comment l'approche DMAIC a permis de réduire les pertes de matière dans un processus de compression de comprimés.

Cette étude menée par Rajkumar & Mallikarjuna (2020) [12], illustre parfaitement cette dynamique. Les auteurs ont appliqué la méthode DMAIC dans une entreprise pharmaceutique indienne afin de réduire les pertes de matière lors du processus de compression des comprimés.

L'étude suit rigoureusement les cinq étapes de la méthode :

- **Définir** le problème de départ,
- **Mesurer** les pertes à différents points du processus,

- **Analyser** les causes grâce à des outils comme le plan d'expérience Taguchi,
- **Améliorer** par des ajustements techniques ciblés (ex. : ajout d'un déflecteur),
- Et **Contrôler** à travers la mise en place de procédures de suivi.

Après avoir défini le problème, mesuré les pertes sur plusieurs machines, et analysé les causes via une expérimentation statistique (plan Taguchi L9), ils ont mis en place des solutions techniques (ajout d'un déflecteur, ajustement des paramètres), puis instauré une checklist de contrôle pour stabiliser les résultats. L'étude démontre une amélioration nette de l'efficacité du processus et une réduction significative des pertes.

Cette approche méthodique, structurée et fondée sur des données concrètes, a ainsi permis à l'entreprise concernée de standardiser le processus, réduire les variations et gaspillages ainsi que fiabiliser la production, tout en s'adaptant aux contraintes du secteur pharmaceutique. valide la pertinence et la conception de notre propre projet. Elle montre que, même dans un environnement fortement réglementé comme le secteur pharmaceutique, l'utilisation d'une méthodologie d'amélioration continue rigoureuse permet de gagner en efficacité, tout en maintenant un haut niveau de conformité.

En conclusion, la méthode DMAIC s'est révélée être un outil essentiel et structurant pour résoudre les problématiques rencontrées dans un environnement pharmaceutique complexe. L'exemple de l'étude de cas sur la réduction des pertes de matière lors du processus de production de comprimés démontre clairement l'efficacité de cette approche dans un secteur aussi réglementé. L'application des cinq étapes du DMAIC a permis non seulement d'identifier et de traiter les causes racines des dysfonctionnements, mais aussi de renforcer la standardisation, de réduire les gaspillages et d'améliorer la fiabilité des processus.

Cette méthodologie fût un appui solide dans le cadre de la réalisation du projet *QBAS, QE or not QE* qui s'appuie sur la méthodologie de la démarche DMAIC.

Dans la partie suivante, nous aborderons l'application directe de la méthode DMAIC dans la construction du projet *QBAS, QE or not QE*. Nous verrons comment les étapes du DMAIC ont été concrètement appliquées pour structurer et déployer ce projet au sein des sites de production UPSA.

3.2 Genèse du projet “QBAS QE or not QE” : terrain, réflexions, co-construction

a) Contexte et déclenchement du projet

Le projet de simplification de la gestion des alarmes environnementales liées à la pression, surnommé « QBAS : QE or not QE ? », a émergé à la suite de nombreux incidents liés à la pression enregistrés sur les sites de production d'UPSA. Ce paramètre est à la fois le plus instable et le plus générateur de non-conformités parmi les autres conditions environnementales surveillées par le système QBAS, et ce depuis toujours mais de manière beaucoup plus perceptible depuis l'implémentation du système de monitoring QBAS.

Parmi ces incidents, les alarmes de très basse pression se sont révélées les plus fréquentes et les plus chronophages à traiter. Pourtant, une analyse des fichiers d'archives des investigations a montré que dans la majorité des cas, les causes étaient connues, sans impact sur la qualité des produits, et aucune conséquence produite n'a été constatée sur les quatre dernières années.

b) Origine de la réflexion

La réflexion autour de ce projet a été initiée par l'équipe projet et les services d'Assurance Qualité Opérationnelle des trois sites, en collaboration étroite avec les équipes de production. Ce projet est également né des retours du terrain, notamment de la part des animateurs de production, qui ont souligné la répétition de ces alarmes connues et sans impact, entraînant une perte de sens dans leur traitement systématique en tant qu'événements qualité.

En parallèle, la stratégie de direction axée sur la réduction des délais de libération des lots et l'augmentation continue de la productivité a également encouragé le déploiement de ce projet de simplification.

c) Approche terrain : Gemba-walks et observations

Nous avons, ma binôme et moi, de ce fait voulu débiter notre projet au plus proche du terrain en effectuant de nombreuses gemba-walk au sein des trois sites de production UPSA d'Agen, cette technique vise à appréhender la réalité opérationnelle par le biais d'une immersion direct, et ainsi se baser sur des faits et non des opinions ou suppositions. Cela a notamment permis de:

- Recueillir l'avis du personnel sur les alarmes et leur gestion actuelle.
- Comprendre les incidents dans leur dimension multifactorielle ainsi que les méthodes d'analyse, d'investigation, et de traçabilité associées afin d'entamer de manière plus approfondie notre projet.
- Identifier les manques en formation, notamment en lien avec les BPF et l'utilisation du logiciel QBAS.
- Valider l'efficacité et l'adhésion autour de la Fiche de Déclaration des Événements Qualité (FDEQ).

Le retour unanime du terrain sur la pertinence et le bon fonctionnement de la FDEQ fût un élément central dans le cadre de la réalisation de ce projet. Nous avons donc voulu nous appuyer sur un outil central de la production d'UPSA, ayant déjà fait ses preuves depuis son implémentation.

d) Constats et besoins identifiés

Le premier constat identifié est l'importance de l'outil FDEQ, maîtrisé par l'ensemble des collaborateurs en production et en qualité. Nous avons donc voulu nous appuyer sur l'outil central de la production d'UPSA, ayant déjà fait ses preuves depuis son implémentation.

D'autres constats ont également émergés dont le manque de compréhension des BPF concernant les conditions environnementales, l'insuffisance de formation à la conduite à tenir en cas d'alarme et à l'exploitation du logiciel QBAS pour les encadrants de production (extraction de courbes, interprétation de données), et enfin le besoin de renforcer la

traçabilité et d'accélérer la gestion opérationnelle des incidents sans compromettre la conformité réglementaire.

e) Objectifs du projet

- Faciliter et accélérer la déclaration, la gestion, et la prise de décision dans le cadre de la réduction des délais de gestion des incidents de pression.
- Élaborer une méthode de gestion des incidents basée sur une fiche de déclaration couplée à un algorithme Excel.
- Faciliter et clarifier la décision finale ainsi que renseigner sur les root-causes probables.
- Renforcer la traçabilité.
- Développer la culture qualité.
- Accélérer les délais de résolution des incidents environnementaux et ainsi les délais de libération des lots pharmaceutiques produits.
- Assurer une productivité performante et une amélioration des indicateurs Qualité et de Production.
- Former les équipes pour garantir la pérennité du dispositif.
- Contribution au maintien d'un système qualité robuste.
- Obtenir des résultats significatifs suite à l'application et au déploiement de cette nouvelle méthodologie.

Nous avons donc travaillé sur ce projet selon la méthode d'amélioration continue DMAIC, classiquement utilisée à UPSA dans la gestion de projet. Divers outils d'amélioration continue tels que les gemba-walk abordés brièvement précédemment, la méthode des "5 pourquoi" ou encore des "5M" ont également été utilisés dans le cadre de ce projet.

3.3 Application concrète de la méthode DMAIC au projet "QBAS QE or not QE"

a) Define

Dans cette première phase de la démarche DMAIC, notre objectif principal était de clarifier les attentes autour du projet « QBAS – QE or not QE ? » et de cadrer précisément son périmètre. Pour cela, nous avons identifié les points bloquants de la situation actuelle,

défini le champ d'application, et formalisé notre approche à travers une charte projet ainsi qu'un diagramme de Gantt.

Ce dernier nous a permis de planifier les différentes étapes de travail et de fixer des échéances pour chaque phase du DMAIC. Cet outil, dont l'objectif principal est de planifier, suivre l'avancement et coordonner les différentes étapes du projet, nous a permis de faciliter la visualisation des échéances ainsi que les rôles et responsabilités de chaque membre du projet QBAS QE or not QE.

Cette phase "Define" peut se caractériser comme un état des lieux dans le cadre de ce projet. Celui-ci vise à simplifier et rationaliser la gestion des alarmes de très basse pression différentielle. Ainsi, il s'inscrit dans un double objectif de réduire les délais de libération des lots en adéquation avec les orientations stratégiques de l'entreprise, et dans l'optique de donner du sens à la gestion des non-conformités environnementales, notamment par le renforcement de la culture Qualité via des actions de formation ciblées.

Conformément à la procédure en vigueur, chaque alarme de très basse pression entraînait automatiquement la création d'un QE, quelle que soit la nature ou l'impact réel de l'incident. Cette systématisation engendre une surcharge de traitement sans valeur ajoutée, allongeait les délais de gestion d'événement qualité, et contribue à une perte de sens pour les acteurs Qualité.

i. Analyse des pratiques actuelles

Points forts du mode de gestion existant :

Le recours systématique au QE assure un haut niveau de vigilance sur les incidents de pression. De plus, il garantit une traçabilité exhaustive, en accord avec les exigences des BPF.

Cependant, aucun impact produit n'a été recensé dans les historiques récents à la suite d'alarmes de très basse pression, remettant en question la pertinence de cette approche systématique.

Points faibles du mode de gestion existant :

Comme mentionné précédemment, un QE représente un certain coût et un certain temps de travail pouvant aller jusqu'à 30 jours ou plus, impactant de manière considérable les délais de libération des produits de santé pour les patients.

Initialement, les alarmes de très basse pression étaient responsables d'un nombre significatif de QE, pour tous les sites de production UPSA. Un lot faisant l'objet d'un QE étant bloqué et ne peut être libéré le temps que l'investigation soit finalisée et clôturée, selon un objectif de délai de clôture de 30 jours. Cela entraîne donc inévitablement un stockage de lots non libérables et une embolisation du flux.

Par ailleurs, l'absence d'outil décisionnel clair peut conduire parfois à des arrêts de ligne injustifiés, impactant la productivité.

ii. Objectifs définis avec l'équipe projet

À partir de ces constats, nous avons défini deux axes majeurs :

1. Simplifier la gestion des alarmes grâce à l'utilisation de l'outil FDEQ ayant déjà fait ses preuves dans l'histoire d'UPSA.
2. Renforcer la compréhension et la maîtrise du système QBAS à travers des modules de formation à destination des équipes de production, Qualité et techniques.

Nous avons également observé un déclin de la culture du monitoring environnemental sur le terrain, notamment chez les opérateurs et nouveaux arrivants, en lien avec le turn-over et le manque de formation spécifique.

Enfin, pour garantir la rigueur et le bon déroulement du projet, ce diagramme de Gantt a été élaboré afin de suivre les étapes de la méthode DMAIC jusqu'à la phase finale de Control, en vue d'une implémentation à long terme.

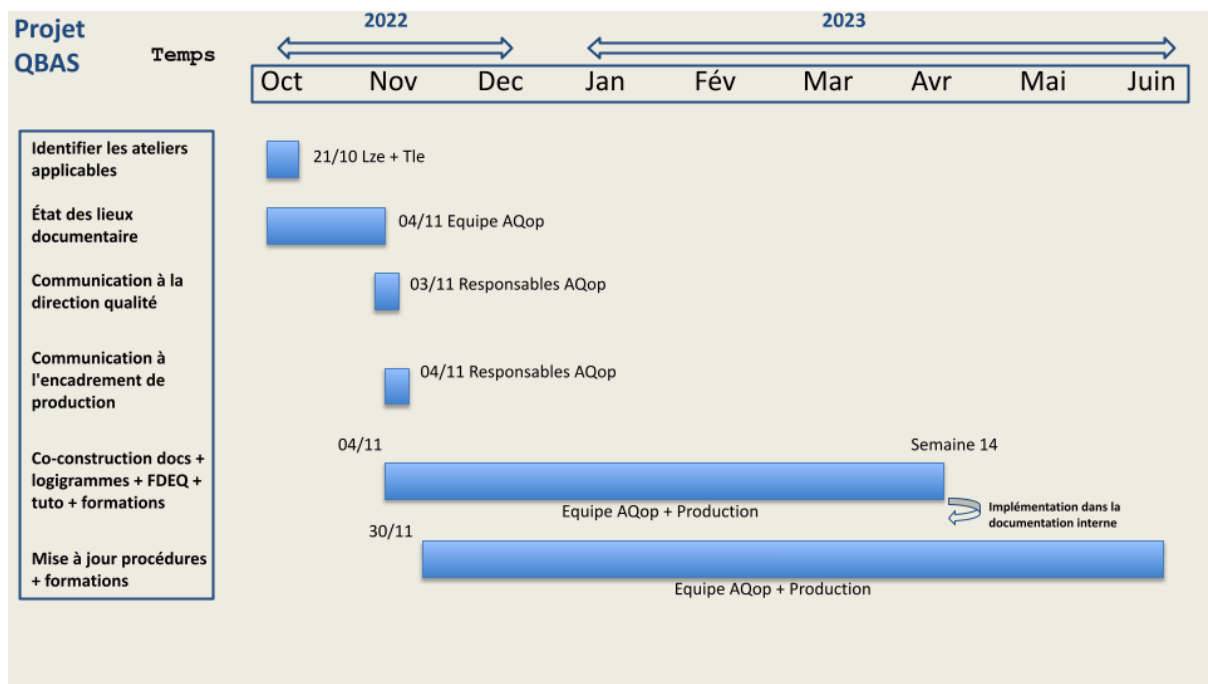


Figure 9: Gantt projet QBAS QE or not QE.

Le logiciel QBAS étant configuré pour générer des alarmes basse pour une pression inférieure à 9 Pa et des alarmes très basses pression pour une pression inférieure à -3 Pa, notre projet s'est concentré sur ces alarmes très basses, jugées critiques, car elles traduisent un risque d'inversion de flux. Cette inversion peut compromettre la qualité environnementale ou contaminer un produit en cours de fabrication. La pression différentielle devient donc notre paramètre critique, à surveiller et à interpréter avec précision.

b) Mesure

i. Identification de données quantifiables

Afin d'entamer cette partie mesurer avec du quantifiable, nous avons consacré les premières parties de notre temps à récolter des données quantitatives sur le nombre de QE QBAS de très basse pression durant les quatre dernières années ainsi que la résultante qualité associée à ces QE.

Nombre de QE QBAS	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Gascogne 1	77	75	52	35	48	287
Gascogne 2	18	15	48	55	60	196
Guyenne	31	30	27	27	20	135
Total	126	120	127	117	128	618

Tableau 1 : Répartition des QE QBAS par année et sites de production.

Comme le démontre ce tableau relatif aux nombres de QE QBAS très basse pression étendu de l'année 2018 à 2022, nous constatons un nombre important de QE enregistrés par sites de production. Cependant, aucun de ces événements n'a entraîné à ce jour de défaut majeur sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits. Cela nous conforte donc sur la nécessité de changer la méthode de gestion et de traçabilité sur ce type d'événements via ce projet QBAS "QE or not QE".

ii. Recherches et compréhension du terrain

Nous avons également consacré un temps conséquent à la compréhension du fonctionnement de la surveillance environnementale via le logiciel QBAS, ainsi qu'à l'analyse des non-conformités et des risques qui y sont associés.

Ce travail a nécessité de nombreux échanges avec les équipes techniques infrastructure (STI), spécialistes du système QBAS, qui ont d'ailleurs participé à son implémentation. Ces échanges ont été déterminants pour comprendre en profondeur la configuration des installations, notamment les éléments intervenant dans la gestion des pressions en zone de production pharmaceutique.

Pour compléter cette approche, des visites sur le terrain de type *Gemba Walk* ont été organisées. Elles nous ont permis d'explorer les zones techniques, comme les étages abritant les centrales de traitement d'air (CTA), les générateurs d'air comprimé, ainsi que les

dispositifs de contrôle et de surveillance. Ces immersions ont été particulièrement utiles pour identifier les risques fréquents, notamment d'origine énergétique ou météorologique, souvent responsables des alarmes de très basse pression. Cette étape s'est révélée essentielle pour mener à bien notre projet.

Les visites en atelier de production et zones associées ont également mis en lumière plusieurs difficultés rencontrées par le personnel de production dans la compréhension du système de monitoring QBAS. Nous avons également relevé une méconnaissance des causes d'apparition des alarmes basses et très basses au sein des équipes Qualité, ainsi qu'une mauvaise maîtrise des valeurs cibles et des risques associés. Des gestes essentiels comme le confinement du PSO ou la fermeture immédiate des portes d'atelier avant toute autre action n'étaient pas systématiquement connus ou appliqués, exposant potentiellement le produit ou le PSO à un risque accru en cas d'inversion de flux.

Nous avons également constaté une absence notable de formation spécifique sur le fonctionnement du logiciel QBAS, ainsi qu'un accès restreint au système. Seuls quelques animateurs d'équipe y sont actuellement habilités, ce qui ralentit considérablement la réactivité lors des incidents, allonge le temps de redémarrage des lignes de production, et complique la gestion ainsi que la clôture des événements qualité liés à des écarts de pression.

Grâce à une meilleure connaissance du maintien et de l'organisation des pressions dans les zones de production, nous avons pu cartographier les zones blanches selon les quatre principaux modèles de maîtrise du flux de pression, en lien avec les types de produits fabriqués. A partir des plans de pression des différents sites de production, nous avons pu cartographier l'ensemble des usines.

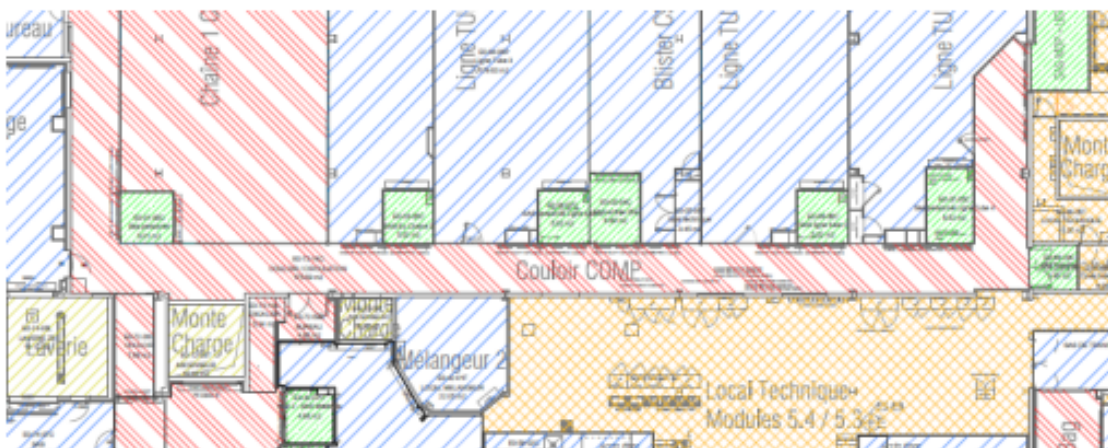


Figure 10 : Exemple de plan de référence pour les pressions des locaux de zone de production.

Le cas le plus courant étant les ateliers équipés de 3 capteurs : un capteur de pression absolue dans l'atelier, et deux capteurs de pression différentielles au niveau de chaque porte du SAS (SAS/couloir et SAS/Atelier). Nous avons décidé de schématiser les quatre types de modèles de maîtrise du flux de pression régnant au sein de nos usines de production afin de faciliter notre compréhension des différents systèmes.

Voici donc les quatre types de modèles schématisés établis à cette étape de la méthode DMAIC :

- **Modèle 1** : Cas des ateliers poudres et formes sèches avec un flux de pression en direction de l'atelier, avec un couloir dit "propre".

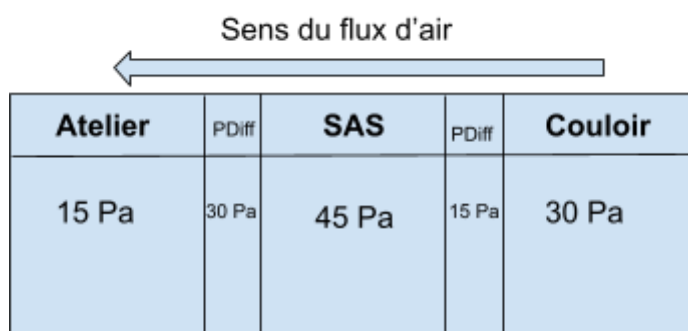


Figure 11 : Modèle 1 avec SAS et flux d'air du couloir vers l'atelier.

- **Modèle 2** : Cas des ateliers à formes présentant de forts risques microbiologiques (liquide pédiatrique, pâteux, suppositoires). Le flux de pression se dirige vers le couloir, garantissant un atelier propre et un couloir dit “sale”.

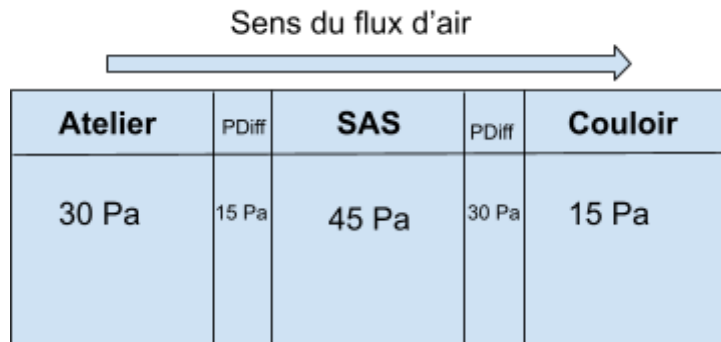


Figure 12 : Modèle 2 avec SAS et flux d'air de l'atelier vers le couloir.

- **Modèle 3** : cas des zones adjacentes en isopression.

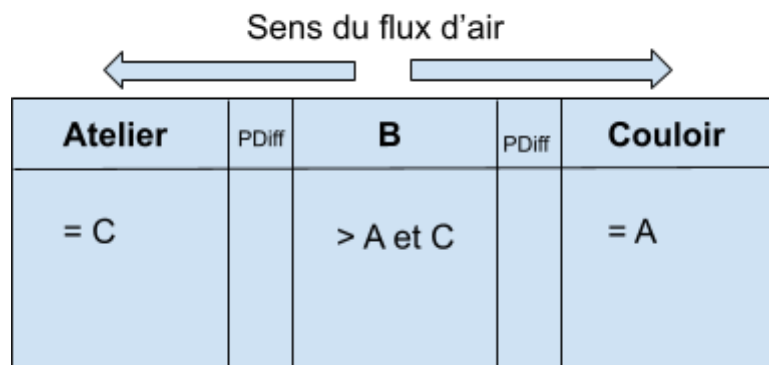


Figure 13 : Modèle 3 avec maintien du flux d'air par différentiel de pression entre deux zones adjacentes en isopression.

- **Modèle 4** : cas des ateliers qui ne possèdent pas de SAS, le flux d'air est établi via un différentiel de pression entre l'atelier et le couloir ou entre deux zones adjacentes.

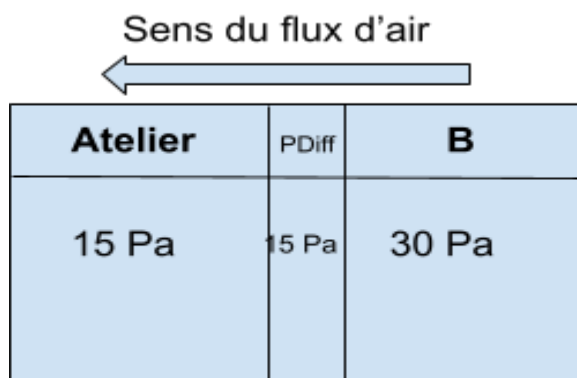


Figure 14 : Modèle 4 avec atelier dépourvu de SAS.

Tous les ateliers ou locaux surveillés par QBAS peuvent être intégrés à un de ces quatre modèles. L'élaboration de ces modèles d'aide représente une simplification de la compréhension de la configuration et maîtrise des flux d'air dans les différentes zones de production des trois sites. Ainsi, et à la suite de ce travail, l'implémentation de ces modèles dans la documentation interne était un objectif validé.

Une fois la cartographie terminée et la schématisation des modèles faite, nous nous sommes intéressés aux causes des alarmes de très basse pression. Pour ce faire, nous avons d'abord analysé les QE des dernières années afin de comprendre les causes profondes (root causes) de ces alarmes, puis nous avons tenté de les classer en différentes catégories.

Il ressort que les alarmes de très basse pression différentielle ont souvent des origines communes : des portes du SAS laissées ouvertes trop longtemps, un dysfonctionnement des centrales de traitement d'air (CTA) ou encore des problèmes liés aux filtres de reprise de l'air dans les ateliers.

Pour évaluer l'impact de ces incidents, il est essentiel de savoir si une inversion de flux a eu lieu au moment de l'alarme. Quel que soit le modèle, il faut mesurer la pression dans le couloir. Cependant, la pression absolue dans le couloir varie trop pour qu'un capteur y soit installé, car la CTA gère l'air du couloir, lequel est relié à plusieurs ateliers dont les portes s'ouvrent et se ferment fréquemment.

iii. Nature des causes responsables des anomalies de pression en zone de production

Les causes fréquentes et connues (souvent liées au processus) sont :

- Les flux de personnel entre les zones de production (atelier vers SAS / SAS vers couloir de circulation), entraînant l'ouverture des portes du SAS.
- L'arrêt temporaire de matériel et de matières premières au niveau des capteurs de rideaux automatisés restant ouverts, ce qui perturbe significativement les valeurs de pression et nécessite un rétablissement de la conformité via les CTA.
- Le remplacement de système de filtration au sein des ateliers en cours de production ou hors phase de production mais avec un statut propre à respecter, suivi par QBAS, dans le but de maintenir cette zone en statut pharmaceutique.
- L'ouverture et la fermeture des portes des ateliers non SAS, perturbant de manière significative les valeurs de pression.
- L'apparition de fausses alarmes dues à des dysfonctionnement des capteurs de pression, qui se déclenchent tandis que les valeurs de pressions ne présentent pas d'écart, ce qui trouble le personnel de production quant à l'urgence d'une intervention par les services techniques et de qualité opérationnelle.

Quant aux causes ponctuelles et imprévues, elles incluent principalement :

- Les dysfonctionnements de la centrale de traitement d'air.
- Les pannes de capteurs ou des rideaux automatisés du SAS.
- Les conditions météorologiques extérieures influençant certains paramètres (par exemple, la température extérieure affectant l'hygrométrie des gélules).
- Une coupure d'électricité liée au fournisseur d'énergie, stoppant le système de CTA.

Enfin, dans le cadre de l'amélioration continue et de la réduction des délais de gestion et libération, nous avons relevé plusieurs difficultés, notamment :

- La complexité du logiciel QBAS.
- La restriction quantitative d'accès au logiciel.
- Le manque de formation du personnel à l'utilisation de ces outils.

c) Analyze

Lors de cette étape du projet, nous avons réuni les pharmaciens AQP pour identifier précisément les éléments nécessaires à l'évaluation de l'impact des alarmes de très basse pression. L'objectif était de rendre l'outil de gestion aussi opérationnel que possible, en ciblant les données clés qui interfèrent dans notre processus décisionnel.

Afin de structurer notre réflexion, nous avons formulé plusieurs questions Qualité essentielles, telles que :

- Les portes du SAS de l'atelier en alarme ont-elles été ouvertes simultanément ? Cela pourrait indiquer que le SAS ne remplit plus son rôle de barrière.
- Quel est l'état du produit au moment de l'alarme ? Est-il exposé à l'air ambiant ou confiné ?
- Des alarmes similaires sont-elles survenues dans les ateliers voisins ? Cela pourrait signifier que l'alarme de notre atelier entraîne une inversion de flux, permettant à la poudre de se propager dans d'autres zones. Cela peut également signifier qu'une CTA garante d'une zone de production composée de plusieurs ateliers est en panne, ce qui est un élément indispensable dans le cadre d'une investigation.
- Les conditions environnementales sont-elles revenues à la normale ? Cela permettrait de conclure que l'incident est désormais résolu.

- Les justifications et informations concernant la nature de l'alarme et les circonstances de sa découverte sont-elles complètes et bien documentées ?

Afin de compléter notre analyse, nous avons utilisé d'autres outils d'amélioration continue, notamment la méthode des "5 Pourquoi" (5 Why). Cette technique consistant à se poser plusieurs fois la question "pourquoi" a pour objectif de remonter à la cause racine d'un dysfonctionnement afin d'éviter de traiter uniquement le sujet par un moyen curatif. Cette méthode nous a permis de creuser plus profondément les causes racines des problèmes rencontrés et valider les constats émis ultérieurement :

- 1) Pourquoi la gestion est-elle génératrice de QE? Il y a eu ces dernières années une adoption du QE comme outil de traçabilité des alarmes très basses pression, ce qui a engendré une perte de compréhension quant à la criticité de ces événements.
- 2) Pourquoi les délais de redémarrage des lignes et de gestion des événements à l'instant T et à posteriori sont-ils chronophages? Désaccord sur la véritable criticité des événements associé à un manque de support décisionnel dans le but de statuer sur un événement et ainsi s'affranchir de tout désaccord sur la nature d'un événement et les risques associées entre l'AQop et l'encadrement de production.
- 3) Pourquoi existe-t-il des méthodes de gestion différentes ? Cela est dû à un manque de formation, de support décisionnel, et à un manque d'harmonisation aperçu d'avantage lors de l'arrivée de nouveaux pharmaciens, ce qui a engendré une perte de rationnel et de compréhension quant à la criticité de ces événements.
- 4) Pourquoi les connaissances sont-elles inégales en AQop et production ? Ce phénomène peut être attribué au manque de formation continue, ainsi qu'à la forte rotation du personnel au sein des sites de production.

- 5) Pourquoi les pharmaciens adoptent-ils une approche QE pour des alarmes de très basse pression causées par des root-causes connues et sans impact ? Ce manque de connaissances sur les événements spécifiques à QBAS et sur les RC associées entre les différents sites, ainsi que l'absence d'outils décisionnels, explique cette approche non optimale.

i. Utilisation de la méthode des 5M

Nous avons également analysé les incidents de très basse pression en utilisant la méthode des 5M pour identifier les principales sources de variabilité dans le processus. Cette technique permet notamment de structurer la recherche de causes en analysant tous les axes du processus.

1. Méthode

Exemples de variabilité : procédures de gestion d'alarme non harmonisées entre les différents sites ou ateliers, absence ou retard de déclaration des incidents, non-respect ou mauvaise application des consignes en cas d'alarme (ex : portes non fermées, absence de confinement du PSO), absence de standard clair pour statuer sur le déclenchement d'un QE ou non.

Nous avons pu par ce travail identifier les écarts entre les pratiques et la nécessité d'harmonisation.

2. Milieu

Exemples de variabilité : conditions météorologiques extrêmes (chaleur, humidité, orages) influençant la stabilité de la pression, pannes ou fluctuations du réseau électrique affectant les CTA, zones mal isolées provoquant des perturbations de pression avec ou sans ouverture de portes, interconnexions entre ateliers via les couloirs générant des instabilités de flux.

3. Main-d'œuvre

Exemples de variabilité : manque de formation sur les alarmes de pression et les risques d'inversion de flux, turn-over important du personnel sans transfert de compétences

suffisant, compréhension inégale du logiciel QBAS et restrictions quantitatives d'accès, réactions inadaptées en cas d'alarme (porte laissée ouverte, action tardive...).

Cela nous conforte donc sur le besoin de déployer des modules de formation ciblés, créer des supports décisionnel, implémenter les modèles de schéma de pression pour une meilleure compréhension, désigner des référents QBAS de production et AQop.

4. Matière

Exemples de variabilité : entrées/sorties fréquentes de matières premières perturbant les flux d'air, flux mal organisés (transferts de chariots, lots, etc.) provoquant des ouvertures de portes prolongées.

5. Matériel

Exemples de variabilité : défaillances de capteurs de pression, réglages inadéquats des CTA, problèmes de maintenance sur les portes automatiques, rideaux d'air ou capteurs de SAS.

À partir de ces questions, de l'analyse des incidents, et des précédentes étapes effectuées de la méthode DMAIC [9], nous avons conclu qu'il était nécessaire de créer une fiche de déclaration spécifique pour les événements de très basse pression. Cette fiche permettrait de collecter les informations essentielles pour une décision éclairée sur le redémarrage des lignes de production, tout en s'assurant qu'il n'y a pas de risque qualité lié à une inversion de flux. De plus, cette fiche garantit une traçabilité optimale de l'incident à l'instant T, ce qui est crucial pour l'investigation et l'analyse de l'événement par la suite.

Nous avons également identifié le besoin d'un support décisionnel pour les pharmaciens, afin de les aider à évaluer correctement le degré de criticité de l'événement de très basse pression, en prenant en compte l'environnement QBAS et les root-causes bien identifiées, qui ne génèrent pas de risques qualité. Il s'agit ainsi de renforcer la vigilance et la traçabilité, tout en respectant scrupuleusement les bonnes pratiques de fabrication (BPF).

Enfin, nous avons constaté un manque de connaissances sur les événements QBAS et sur le comportement à adopter lors de leur apparition. Ce manque de culture qualité sur le terrain est principalement dû au turn-over du personnel, aux changements fréquents de site ou de

secteur au sein des sites de production, ainsi qu'à l'arrivée de nouveaux opérateurs qui ne sont pas spécifiquement formés à ces types d'incidents. Un autre problème majeur relevé est l'accès restreint au logiciel QBAS et la compréhension limitée de son utilisation, notamment pour les AE en charge d'extraire les courbes de pression et de déterminer, à partir des valeurs collectées, s'il existe un risque d'inversion de flux. Ce manque d'outils décisionnels constitue un obstacle à un redémarrage rapide des lignes et, par conséquent, à la productivité.

En conclusion, l'étape d'analyse et l'ensemble des étapes précédentes ont permis d'identifier plusieurs problématiques clés, notamment le manque de standardisation dans la gestion des alarmes de très basse pression, l'inégalité des connaissances entre les sites et les équipes, ainsi que des lacunes dans l'utilisation des outils de traçabilité comme QBAS. Ces éléments ont confortés le besoin de créer une fiche de déclaration spécifique, facilitant la prise de décision et garantissant une traçabilité optimale des incidents. Cette analyse approfondie sert désormais de base solide pour l'étape suivante du processus DMAIC : l'amélioration. Dans cette phase, nous explorerons les solutions concrètes mises en place pour remédier à ces lacunes et optimiser la gestion des incidents de très basse pression, en renforçant la conformité, la réactivité et la productivité au sein des sites de production.

d) Improve

i. Construction de la solution

Le défi était de développer un outil spécifique aux incidents de pression, tout en respectant les exigences BPF et en s'appuyant sur les outils déjà maîtrisés (comme la FDEQ). Nous avons donc orienté notre réflexion sur la création d'une fiche de déclaration spécifique aux incidents de pression au format Excel, couplée à un algorithme capable d'indiquer automatiquement si une inversion de flux s'est produite à partir des valeurs renseignées.

L'objectif étant d'avoir un système combinant traçabilité, robustesse et simplicité d'utilisation, facilitant le travail tant pour les opérateurs que pour les équipes d'encadrement. En ce sens, nous avons voulu développer diverses schématisations et

logigrammes d'aide à la décision et à la résolution des incidents environnementaux de pression notamment, à intégrer au sein de nos procédures internes.

Le challenge résidait donc sur la capacité et la faisabilité de nos travaux à réduire les délais de traitement des incidents de pression, à réduire le nombre QE de très basses pressions par le biais d'une gestion harmonisée et pertinente, et favoriser une prise de décision rapide, tout en garantissant une reprise de production sécurisée.

ii. Création de la FDEQ QBAS

Nous avons donc décidé d'utiliser un outil déjà existant chez UPSA, la fiche de déclaration d'événement qualité. Cependant cette fiche est essentiellement utilisée afin de traiter les événements qualité de fabrication ou conditionnement, elle n'est pas adaptée pour la gestion et traçabilité d'événements de type QBAS, notamment les cas d'alarmes de très basse pression.

Nous avons choisi d'en créer une nouvelle, spécifique et adaptée aux alarmes très basses pressions différentielles qui sont les plus chronophages et fréquentes. Pour faciliter et standardiser la saisie des données, nous avons choisi de la proposer au format informatique, sous la forme d'un fichier Excel. Ce fichier est conçu avec des listes déroulantes pour simplifier la saisie des informations (*cf Annexe 3*). La fiche est structurée de manière chronologique, en suivant l'ordre d'intervention des différents acteurs.

Tout d'abord, les opérateurs sur ligne détectent l'alarme en temps réel et cherchent immédiatement à protéger le produit et l'environnement en stoppant les activités si possible. Ensuite, ils préviennent leur encadrement et ouvrent la fiche de déclaration d'incident. Ils complètent la partie en jaune qui correspond aux données d'entrées.

La plupart des items sont des listes déroulantes, ce qui permet un gain de temps pour les opérateurs et permet de mieux les guider sur les éléments à apporter

La seconde partie de la fiche correspond au début de l'analyse d'impact, avec l'identification de la cause racine de l'alarme et les actions correctives mises en place. Si la root cause est évidente, les opérationnels peuvent également renseigner ces éléments. Une fois cette

partie remplie, la fiche est sécurisée, le visa électronique par l'opérateur est automatiquement apposé, et il est impossible de modifier les premières informations fournies.

L'encadrement de production récupère la FDEQ et, grâce aux valeurs de pressions extraites du logiciel QBAS, complète la partie calculs. La fiche est intelligente, c'est-à-dire que selon le capteur choisi par l'opérateur à l'étape 1 (celui en alarme), le modèle est automatiquement déterminé et le calcul est adapté pour indiquer si l'alarme est à l'origine d'une inversion de flux ou pas.

Dans un troisième temps, la fiche est imprimée et transmise à l'AQOp qui décide du mode de traçabilité de l'incident et évalue l'impact produit. Elle est ensuite scannée dans le logiciel TrackWise et jointe au dossier de lot.

Cet outil a été conçu pour être très opérationnel et simple, tout en permettant de collecter les éléments essentiels pour l'analyse d'impact. Il facilite la traçabilité des incidents et la prise de décision appropriée dans un cadre opérationnel.

iii. Mise à jour documentaire

Pour formaliser ce nouveau mode de gestion, nous avons mis à jour le mode opératoire interne « surveillance des paramètres environnementaux en zone de production ». Ce document décrit les différents outils de surveillance et les processus de gestion des écarts.

Afin de rendre la documentation plus claire, nous avons choisi de séparer le mode opératoire en deux parties distinctes. Un MOP dédié à la description des moyens de surveillance et des spécifications et un MOP dédié à la gestion des non-conformités.

Nous avons notamment intégré les quatre types de modèles existant pour le maintien de la pression au sein des sites de production UPSA au sein de ce deuxième mode opératoire dédié à la gestion des non conformités environnementales.

Focus sur le mode opératoire de gestion des non-conformités

Au sein du mode opératoire de gestion des non-conformités, et plus précisément des non conformités de pression, réside la gestion d'un événement de très basse pression différentielle en mode dégradé, ce qui équivaut à l'utilisation de la FDEQ sous sa forme imprimable.

Il y figure le déroulé des actions à entreprendre lors de l'apparition du défaut :

- Impression de la FDEQ selon son code d'attribution au sein de la documentation interne.
- Transmission de la fiche imprimée à l'encadrement de production pour détermination du type de zone afin d'évaluer la nécessité de la réalisation du calcul. La plupart des ateliers fonctionnent en cascade de flux d'air, afin de justifier du maintien ou non de cette cascade de pression entre l'atelier et la zone adjacente (inversion de flux ou non), il faut comparer la pression absolue de l'atelier et celle du couloir (ou zone de stockage) séparée de l'atelier par un SAS en surpression. Ainsi trois cas de figure sont possibles selon le type de zone :
 - Les ateliers ou zones dépourvus de SAS ne nécessitent pas de réalisation de calcul.
 - Les ateliers disposant d'un SAS dont la pression de chaque côté du SAS est la même, pour lesquels la réalisation de calcul est non applicable.
 - Les ateliers avec SAS et cascade de flux pour lesquels la réalisation du calcul est nécessaire.
- Si le calcul est bien nécessaire, il est indiqué de se référer aux plans de pression disponibles au sein de la documentation interne afin de déterminer le modèle de la zone.
- Réaliser le calcul en utilisant les formules indiquées dans la partie schéma de la FDEQ. L'objectif étant donc d'obtenir la valeur de pression absolue du couloir et de la comparer avec celle de l'atelier. Ainsi, selon le modèle de la zone, il est possible de déterminer si l'alarme est à l'origine d'une inversion de flux de pression.

Formules permettant de réaliser le calcul :

Pression Absolue Atelier	P Diff B/A	P Absolue zone B $=PA(A)+PD(A/B)$	P Diff B/C	P Absolue zone C $=PA(B)+PD(B/C)$

Exemple dans le cas d'un calcul :

Modèle

A < C / AVEC SAS

Sélectionner dans le schéma les valeurs de pression

les valeurs de pressions sélectionnées doivent être celles des courbes, mesurées et insérées à la demande

Pression Absolue Atelier	P Diff B/A	P Absolue zone B $=PA(A)+PD(A/B)$	P Diff B/C	P Absolue zone C $=PA(B)+PD(B/C)$
15	0	15	-15	30

Pas d'inversion de flux

Figure 15 : Zone de calcul via les formules indiquées dans la partie schéma de la FDEQ QBAS

- Enfin, la dernière étape de ce MOP est l'interprétation des résultats du calcul, qui est dépendant du type de modèle de zone.

Avec A → Atelier et C → Couloir	Le calcul donne: <u>C<A</u>	Le calcul donne: <u>C>A</u>																				
Modèle A<C avec B=Sas <table><tr><td>Atelier</td><td>Pression DS</td><td>SAS</td><td>Pression DS</td><td>Couloir</td></tr><tr><td>15</td><td>30</td><td>45</td><td>15</td><td>30</td></tr></table>	Atelier	Pression DS	SAS	Pression DS	Couloir	15	30	45	15	30	Inversion de flux. Contacter l'AQP pour décider du mode de gestion de la non-conformité et des conditions de redémarrage de l'atelier.	Pas d'inversion de flux, impression de la FDEQ et partage AQP.										
Atelier	Pression DS	SAS	Pression DS	Couloir																		
15	30	45	15	30																		
Modèle A>C avec B=Sas <table><tr><td>Atelier</td><td>Pression DS</td><td>SAS</td><td>Pression DS</td><td>Couloir</td></tr><tr><td>15</td><td>15</td><td>30</td><td>30</td><td>0</td></tr></table> <table><tr><td>Atelier</td><td>Pression DS</td><td>SAS</td><td>Pression DS</td><td>Couloir</td></tr><tr><td>30</td><td>15</td><td>45</td><td>30</td><td>15</td></tr></table>	Atelier	Pression DS	SAS	Pression DS	Couloir	15	15	30	30	0	Atelier	Pression DS	SAS	Pression DS	Couloir	30	15	45	30	15	Pas d'inversion de flux, compléter la suite de la FDEQ et partage AQP.	Inversion de flux. Contacter l'AQP pour décider du mode de gestion de la non-conformité et des conditions de redémarrage de l'atelier.
Atelier	Pression DS	SAS	Pression DS	Couloir																		
15	15	30	30	0																		
Atelier	Pression DS	SAS	Pression DS	Couloir																		
30	15	45	30	15																		
Modèle sans SAS ou avec SAS bulle sans cascade ou autres configurations <table><tr><td>Atelier</td><td>Pression DS</td><td>SAS</td><td>Pression DS</td><td>Couloir</td></tr><tr><td>30</td><td>15</td><td>45</td><td>15</td><td>30</td></tr></table> <table><tr><td>Atelier</td><td>Pression DS</td><td>Couloir</td></tr><tr><td>15</td><td>15</td><td>30</td></tr></table>	Atelier	Pression DS	SAS	Pression DS	Couloir	30	15	45	15	30	Atelier	Pression DS	Couloir	15	15	30	Pas de calcul à réaliser, analyse d'impact ne dépend pas des valeurs obtenues par les courbes car il n'existe pas dans ces zones de cascades de pression à maintenir mais un sens de l'air à maintenir grâce au SAS bulle ou un différentiel de pression entre deux zones.					
Atelier	Pression DS	SAS	Pression DS	Couloir																		
30	15	45	15	30																		
Atelier	Pression DS	Couloir																				
15	15	30																				

Figure 16 : Interprétation des résultats des calculs de la FDEQ selon le type de modèle de la zone

En parallèle, l'implémentation de la nouvelle gestion des alarmes très basses pressions différentielles dans ce mode opératoire, par le biais d'un logigramme global des étapes à suivre en cas d'alarme très basse pression différentielle fût réalisée. Il s'agit d'un moyen de gestion efficace afin d'adopter la bonne conduite à tenir dans un cadre opérationnel, dans l'optique de sécuriser et redémarrer au plus vite la production.

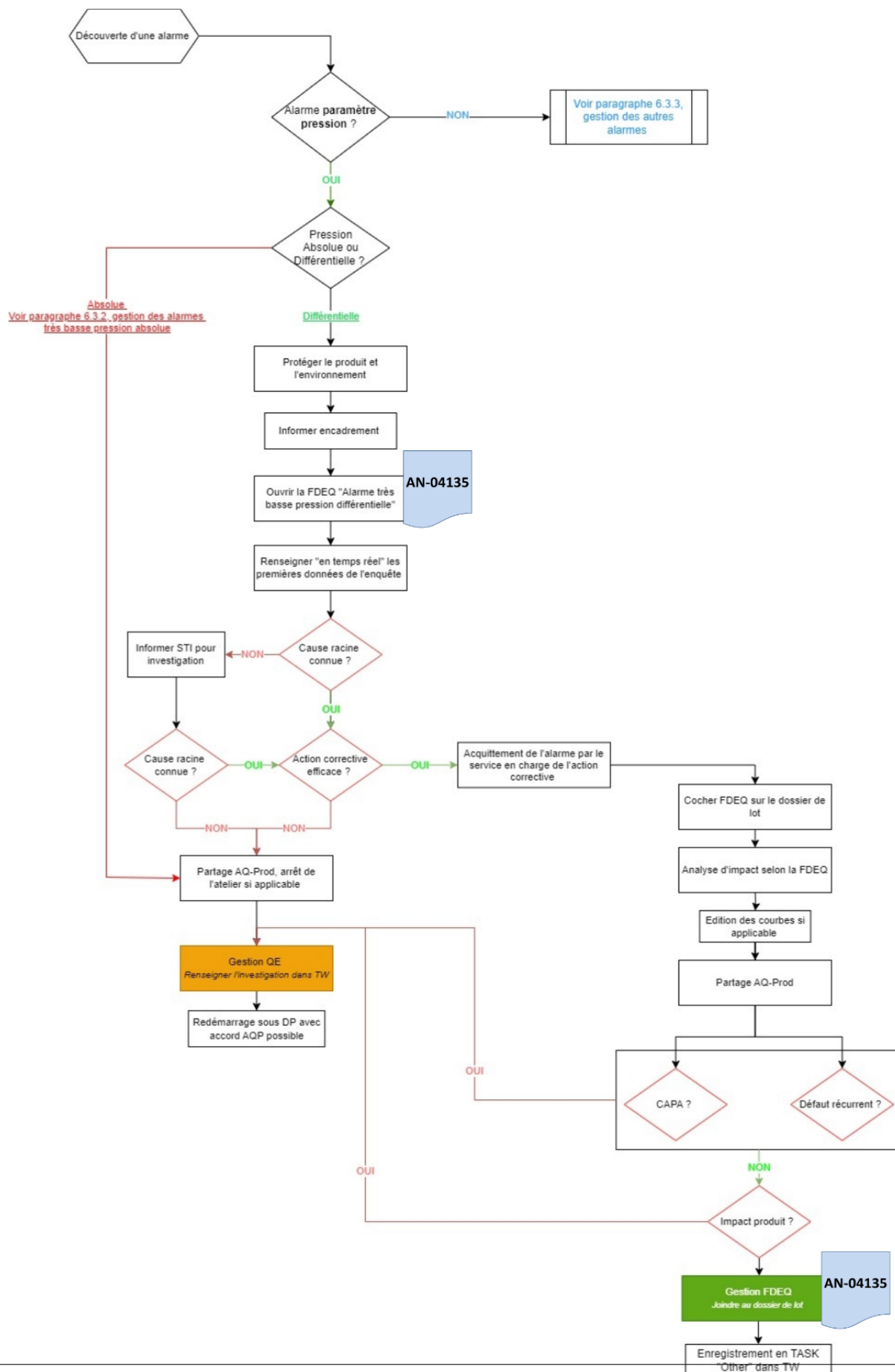


Figure 17 : Logigramme de gestion des alarmes de pression

Ce travail, dont l'objectif réside dans la standardisation des pratiques, a été soumis à validation par les pôles documentaire et membres du comité qualité afin d'être intégrés à la base documentaire des Laboratoires UPSA.

iii. Tests de l'outils

A ce stade du projet nous avons souhaité tester une première fois la FDEQ afin d'en valider sa viabilité. Pour cela nous avons impliqué des acteurs de la production à qui nous avons demandé, en parallèle de la gestion en vigueur (QE), de compléter la fiche.

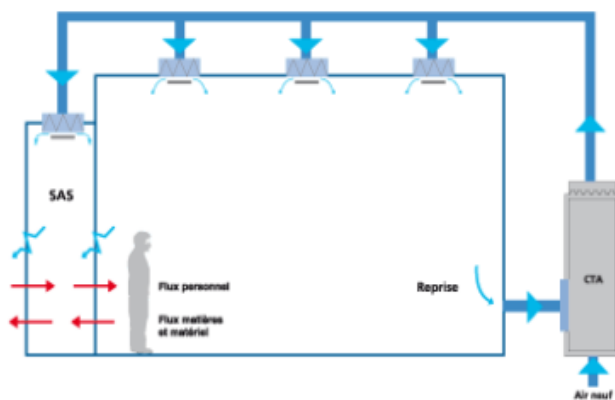
Cela nous a permis d'évaluer sa praticité et de réaliser quelques modifications suite aux retour des encadrants de production. Notamment sur l'espace décisionnel que nous avons adapté sous forme de questions à réponses fermées oui/ non.

iiii. Les formations

Nous avons souhaité former tous les producteurs, y compris ceux qui ne seront pas amenés à manipuler la FDEQ, car un objectif du projet était de redonner du sens à la surveillance des paramètres environnementaux pour les producteurs. Pour cela, nous avons construit un diaporama de formation composé de trois parties :

La première partie, très générale, rappelle les grands principes du maintien des pressions dans les ateliers et met en évidence les risques de l'apparition de non-conformité. Cette diapositive a pour objectif de sensibiliser l'ensemble du personnel travaillant en Zone Blanche.

Dans quel sens va le flux d'air?



Air extérieur est traité par CTA est soufflé dans les SAS et atelier.
Une partie de l'air est rejeté vers l'extérieur l'autre est recyclé.

Le sens du flux d'air va :
Des hautes pressions vers les basses pressions

++++ ? +



Différent en fonction des secteurs

28/07/2022

Page 3



Monitoring de l'environnement : en production

- Pour clôturer une pré-alarme : l'action suffit (pas de traçabilité supplémentaire – n'apparaît pas dans le rapport)
- Pour clôturer une alarme : les informations que doivent contenir les commentaires lorsque j'acquies une alarme sont :
 - 1/ Origine du défaut
 - 2/ Correction immédiate réalisée
 - 3/ Evaluation impact produit

Commentaires apparaissent dans le rapport QBAS

28/07/2022

Page 12



Figure 18 : Diapositives de rappels généraux de la formation.

La seconde partie de la formation concerne les personnes sur ligne, les opérateurs, et détaille les parties de la fiche ainsi que le principe de listes déroulantes.

Nous avons insisté sur l'importance de remplir correctement les items, afin que le document soit exploitable par l'AQP. Il est essentiel que le document constitue une traçabilité valide, complète et auditable.

De plus, nous avons mis l'accent sur la bonne conduite à tenir en cas d'apparition d'alarmes, notamment d'un point de vue qualité et sécurité des produits en cours de fabrication ou de conditionnement (*cf Annexe 4*).

La troisième partie de la formation s'adresse à l'encadrement de production, les AE. Ils doivent être en mesure de réaliser l'analyse d'impact de l'alarme en extrayant les courbes de pression du logiciel QBAS (*cf Annexe 5*).

Cela leur permettra de déterminer les valeurs de pression au moment de l'alarme à renseigner dans la fiche.

Par ailleurs, nous avons créé un tutoriel, « pas à pas » pour l'extraction des courbes qui est un élément bloquant pour de nombreux animateurs d'équipe, disponible pour les AE, lorsqu'ils auront à gérer une alarme (*cf Annexe 6*).

Enfin, un support de formation et d'aide à l'analyse d'impact destiné à l'AQOp fût créé, le personnel de l'AQOp étant également formé à cette nouvelle gestion. Dans ce support, nous avons voulu expliquer simplement par des schémas les origines d'apparition d'alarmes les plus fréquentes et les conséquences pour l'environnement ou le produit. L'objectif est de permettre à l'AQOp d'associer facilement des alarmes et des valeurs de pression à des root causes connues (*cf Annexe 7*).

e) Contrôle

Cette partie fera l'objet d'un grand quatre suivant afin de démontrer l'intérêt et la pertinence de ce projet par l'intermédiaire de la collecte de données sur une année effective, suite au lancement de ce projet.

4. Phase contrôle et résultats

4.1. Indicateurs de performance suivis dans le cadre de la phase contrôle

Afin de quantifier les bénéfices liés à la mise en œuvre du projet QBAS QE or not QE, une analyse comparative a été réalisée à partir d'indicateurs clés mesurant son impact sur la gestion des alarmes de très basse pression différentielle.

Deux périodes ont été retenues : une période pré-implémentation et une période post-implémentation, chacune d'une durée d'un an. Le projet ayant été officiellement déployé le 20 septembre 2023 sur les trois sites de production des laboratoires UPSA, les périodes d'étude retenues s'étendent du 20 septembre 2022 au 20 septembre 2023, puis du 20 septembre 2023 au 20 septembre 2024.

Les indicateurs utilisés sont les suivants :

- Le nombre d'événements qualité (QE) enregistrés.
- Le délai moyen réel de clôture des incidents.
- Le délai entre la date de découverte et la date d'ouverture du QE dans le logiciel TrackWise (délai de déclaration).
- La répartition des incidents par site.

Dans un second temps, une analyse sera menée sur la nature des causes racines identifiées, ainsi que leur répartition par typologie (Machine, Méthode, Environnement, Main d'œuvre).

Il est à noter que les données exploitées dans cette étude ont été filtrées strictement à partir des fichiers d'archive des incidents qualité, afin de ne retenir que les événements

explicitement associés à une alarme de très basse pression différentielle, à l'exclusion des cas de pression absolue ou mal catégorisés.

Bien que les indicateurs relatifs aux délais de déclaration ou à la nature des causes n'évaluent pas directement la robustesse opérationnelle du dispositif QBAS, ils représentent en revanche de bons marqueurs de développement de la culture qualité, et de l'adhésion croissante aux requis Qualité par les équipes terrain.

Ces indicateurs seront ainsi comparés entre les deux périodes, afin d'objectiver l'effet du projet sur la maîtrise des incidents, la réduction des délais, la standardisation de la traçabilité et la dynamique d'amélioration continue du système qualité au sein des Laboratoires UPSA.

4.2. Résultats obtenus et comparaison entre les deux périodes

L'analyse comparative des indicateurs entre la période pré-déploiement (20/09/2022 - 20/09/2023) et la période post-déploiement du projet QBAS QE or not QE (20/09/2023 - 20/09/2024) met en évidence plusieurs évolutions significatives dans la gestion des alarmes de très basse pression différentielle.

Comparaison de l'évolution des indicateurs étudiés

Site	Evénements 09/22-09/23	Evénements 09/23-09/24	Délais de clôture (j) 09/22-09/23	Délais de clôture (j) 09/23-09/24	Délais de déclaration 09/22-09/23	Délais de déclaration 09/23-09/24
Guyenne	12	3	8.33	22.67	0.50	19.33
Gascogne 1	56	16	22.09	17.56	0.86	2.94
Gascogne 2	28	4	30.04	19.50	0.04	0.00

Tableau 2.: Comparaison de l'évolution des indicateurs étudiés entre les deux périodes.

a) *Evolution du nombre d'événements déclarés*

Le nombre total d'événements qualité enregistrés en lien avec ces alarmes a considérablement diminué sur l'ensemble des sites UPSA après le déploiement du projet :

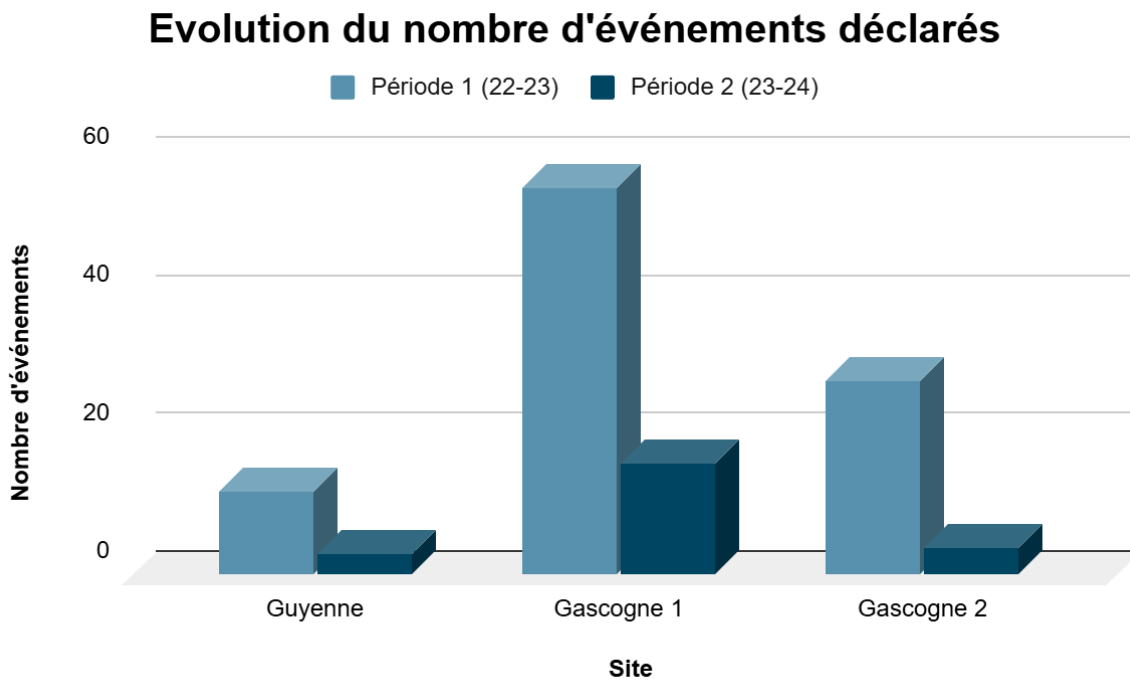


Figure 19 : Graphique de l'évolution du nombre d'événements déclarés entre les deux périodes.

- **Guyenne** : 12 → 3 événements (-75%),
- **Gascogne 1** : 56 → 16 événements (-71%),
- **Gascogne 2** : 28 → 4 événements (-86%).

Cette réduction significative témoigne de l'efficacité de la nouvelle méthode de gestion, fondée sur la FDEQ QBAS, qui a permis une qualification plus précise des événements, tout

en sensibilisant les équipes opérationnelles à une lecture plus fine des alarmes réellement critiques.

b) Évolution du délai moyen de clôture (Date d'ouverture - Date de clôture)

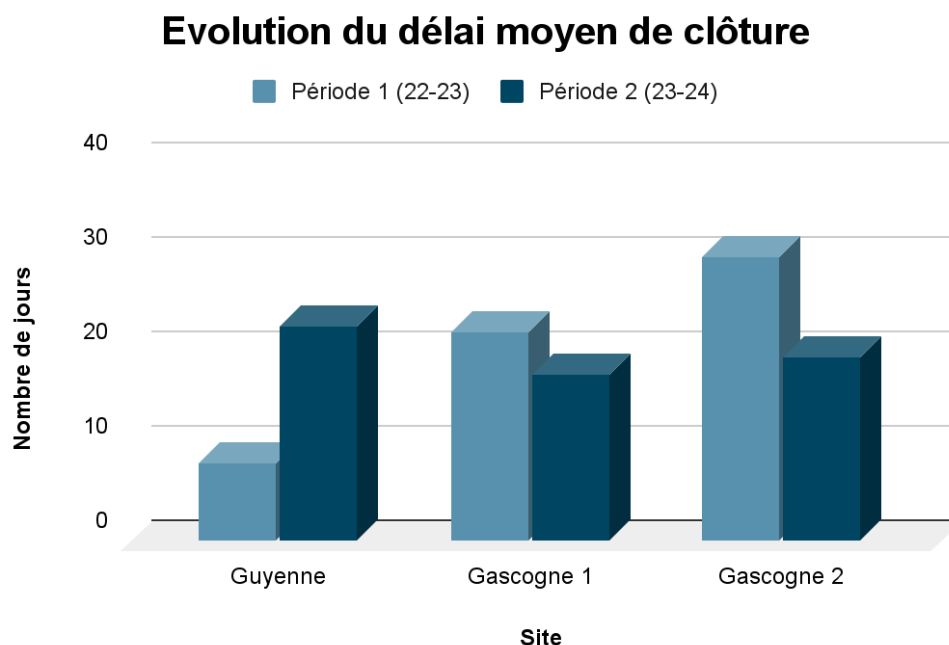


Figure 20 : Graphique de l'évolution du délai moyen de clôture entre les deux périodes.

Concernant les délais moyens de clôture :

- Guyenne : 8,33 → 22,67 jours (+172%),
- Gascogne 1 : 22,09 → 17,56 jours (-21%),
- Gascogne 2 : 30,04 → 19,50 jours (-35%).

Cette augmentation constatée à Guyenne ne remet pas en cause la pertinence de la méthode mise en œuvre. Elle s'explique essentiellement par des facteurs organisationnels internes, notamment un sous-effectif conséquent de pharmacien durant la période post-implémentation, qui ont affecté les capacités de traitement des événements. Par

ailleurs, certaines formes pharmaceutiques produites sur ce site présentent un niveau de sensibilité et de risque plus élevé, ce qui impose parfois des investigations plus approfondies ou une vigilance accrue avant la clôture. Malgré ce contexte, la forte diminution du nombre d'incidents enregistrés à Guyenne témoigne de la robustesse de la solution mise en place, malgré d'importants volumes et une hausse notable des incidents qualité en règle général sur cette période.

Le site Gascogne 1, quant à lui, reste celui présentant le plus gros volume d'activité. L'allègement des délais constaté post-projet, malgré une activité soutenue et un contexte de production en quantité, souligne l'effet structurant du dispositif QBAS.

À l'inverse, Gascogne 2, qui se trouve être le site le plus restreint en termes de production, bénéficie d'une proximité organisationnelle renforcée entre les encadrants de production et les pharmaciens AQ. Cette configuration favorise une réactivité accrue et un traitement optimisé des événements, comme en témoignent les indicateurs.

c) Délai entre découverte et ouverture du QE

Le temps de réaction ou déclaration, mesuré entre la date de découverte de l'incident et son ouverture dans TrackWise, évolue différemment selon les sites :

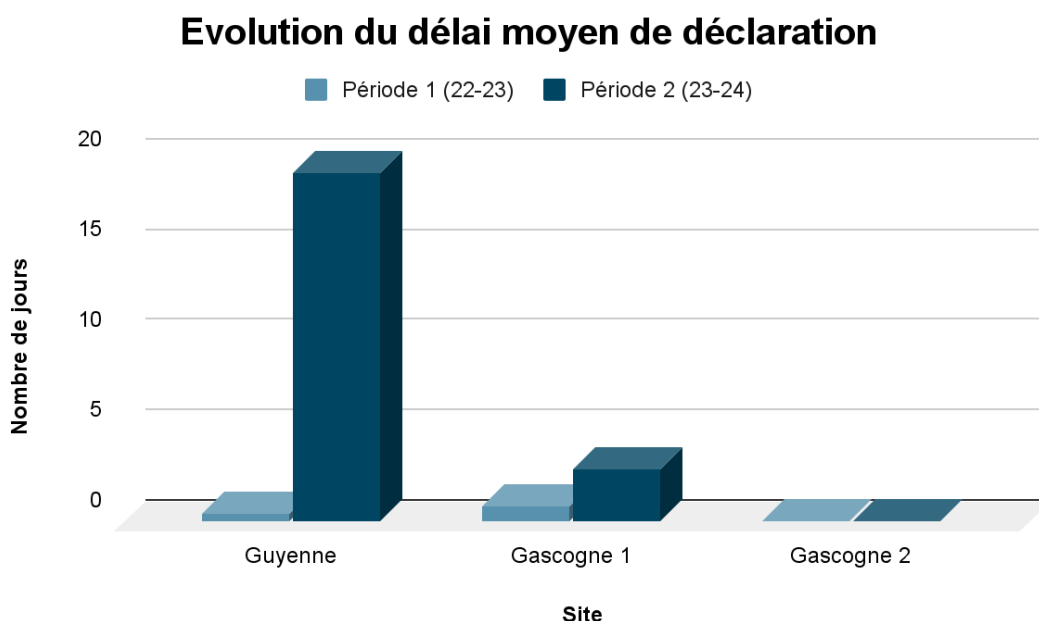


Figure 21 : Graphique de l'évolution du délai moyen de déclaration entre les deux périodes.

- **Guyenne** : 0,50 → 19,33 jours (+3766%),
- **Gascogne 1** : 0,86 → 2,94 jours (+242%),
- **Gascogne 2** : 0,04 → 0,00 jour (-100%).

Ces données mettent en évidence un ralentissement significatif à Guyenne, à relier au contexte managérial et organisationnel déjà évoqué, et une bonne réactivité maintenue sur les deux autres sites.

Les données pour Gascogne 2 quant à elles traduisent de l'efficacité du projet, notamment en ce qui concerne le travail de sensibilisation via les formations, sans oublier l'approche pédagogique terrain qui s'avère être un outil également très efficace.

Au-delà de la simple mesure d'un délai, ces résultats soulignent le besoin constant de renforcer et de pérenniser la culture qualité, notamment sur les sites de Guyenne et Gascogne 1, qui rassemblent les plus grands effectifs et sont donc plus exposés à un important turn-over du personnel. Leur taille implique également une complexité organisationnelle accrue, où la transmission des pratiques et l'appropriation des outils qualité nécessitent un accompagnement régulier et structuré. Le projet QBAS peut ainsi s'avérer très efficace dans le temps, mais son impact reste conditionné à l'investissement continu dans la formation, le soutien terrain et la sensibilisation à la traçabilité des événements.

4.3. Nature et répartition des causes identifiées

Dans le prolongement de l'analyse des indicateurs de volumétrie et de délais, l'étude s'est intéressée à l'évolution des causes racines identifiées lors des déclarations d'événements de très basse pression.

L'objectif était de déterminer si le projet QBAS, à travers l'introduction d'une FDEQ adaptée et une standardisation de la gestion des événements de très basses pressions, a permis de

mieux qualifier les événements, de réduire la part d'incidents mal caractérisés, et d'orienter plus finement l'investigation qualité.

Les causes ont été classées selon quatre grandes familles :

- Machine (matériel).
- Manpower (main d'œuvre).
- Méthode (procédure, organisation).
- Environnemental (milieu, conditions externes).

Cette catégorisation a été étudiée selon le même filtrage strict que précédemment, pour assurer la cohérence de l'analyse.

Tendances globales observées

Evolution de la nature et répartition des causes identifiées

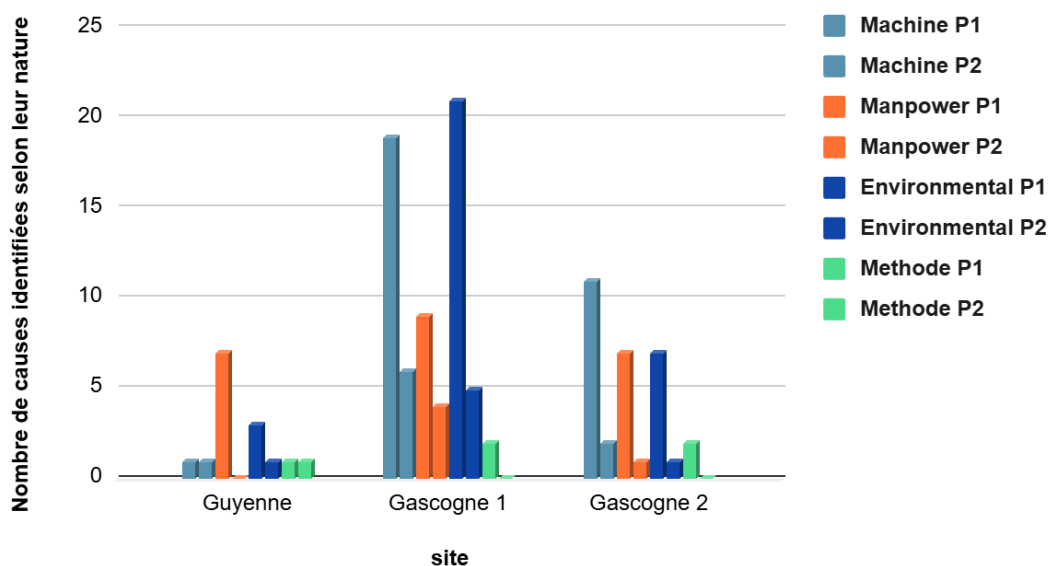


Figure 22 : Graphique de l'évolution de la nature et répartition des causes identifiées entre les deux périodes.

Site	Machine 09/22-09/ 23	Manpower 09/22-09/ 23	Environmental 09/22-09/23	Méthode 09/22-09/ 23	Machine 09/23-09/ 24	Manpower 09/23-09/ 24	Environmental 09/23-09/24	Méthode 09/23-09/ /24
Guy	1 (8.0%)	7 (58.0%)	3 (25.0%)	1 (8.0%)	1 (33.0%)	0 (0.0%)	1 (33.0%)	1 (33.0%)
Gasc 1	19 (37.0%)	9 (18.0%)	21 (41.0%)	2 (4.0%)	6 (40.0%)	4 (27.0%)	5 (33.0%)	0 (0.0%)
Gasc 2	11 (41.0%)	7 (26.0%)	7 (26.0%)	2 (7.0%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)

Tableau 3 : Comparaison de la répartition des causes identifiées selon leur nature entre les deux périodes

a) L'analyse croisée des deux périodes met en lumière plusieurs évolutions intéressantes

- Les causes “Machine” restent majoritaires sur l’ensemble des sites, mais tendent à diminuer légèrement après le déploiement du projet. Ces causes restent en partie non maîtrisables, pouvant être le fruit de dysfonctionnement de matériel tels que des capteurs de pression.
- La part des causes “Méthode” reste faible, traduisant une meilleure maîtrise des processus et une standardisation accrue des pratiques.
- Les causes “Environmental” sont en nette baisse. Ces causes sont dans la majorité des cas non imputables au système qualité ou moyens de contrôles de l’environnement. Ce sont essentiellement des facteurs extérieurs tels que les conditions météorologiques ou des dysfonctionnements des sources d’alimentation.

b) Focus sur les causes “Manpower” et l’impact du projet

Une évolution particulièrement marquante concerne la diminution des causes liées à la main-d'œuvre (Manpower) après l’implémentation du projet. Ce recul est particulièrement notable sur les sites de Guyenne et Gascogne 2 :

- À **Guyenne**, les causes Manpower représentaient 58 % des événements (soit 7 cas) en 2022-2023, contre aucun événement recensé dans cette catégorie après le déploiement de la méthode QBAS.
- À **Gascogne 2**, le nombre d’événements liés à cette catégorie est passé de 7 à 1 (soit une baisse de -86 %), représentant désormais seulement 25 % des événements.
- Seul **Gascogne 1** montre une légère hausse en pourcentage (de 18 % à 27 %), bien que le nombre d’événements soit en baisse relative (de 9 à 4 cas), ce qui s'explique par la réduction globale du volume d’incidents déclarés sur le site.

Ce recul traduit une amélioration des pratiques humaines sur le terrain, directement corrélée à deux leviers majeurs du projet QBAS :

1. La mise en œuvre d’actions de sensibilisation ciblées lors du déploiement du dispositif, notamment via des sessions de formation en petit groupe autour de la FDEQ,
2. Une démarche pédagogique ancrée dans la réalité terrain, à travers des gamba walks, des échanges réguliers avec les encadrants et personnels de production lors d’événements, et la co-construction du processus avec les référents qualité et techniques.

Ces initiatives ont permis une appropriation progressive des bons réflexes, une meilleure lecture des alarmes au moment de leur apparition, et une réduction des erreurs humaines

simples, notamment les ouvertures intempestives de SAS, les oublis de fermeture des portes des ateliers, ou encore les oublis de confinement du PSO lors de l'apparition des alarmes.

Ainsi, la baisse des causes "Manpower" ne peut être interprétée uniquement comme un effet statistique, elle est le résultat d'une stratégie de diffusion active de la culture qualité, soutenue par des outils concrets, une communication de proximité, et une montée en compétence continue des équipes.

c) Limites et perspectives

Malgré ces progrès, certains événements restent encore catégorisés comme "indéterminés" ou classés par défaut. Cela souligne la nécessité de poursuivre l'effort d'accompagnement, notamment lors des périodes de turn-over important, ou en cas de renouvellement d'équipes.

4.4 Premiers constats et retours terrain

Au-delà des résultats quantitatifs observés, la phase de déploiement du projet QBAS QE or not QE a donné lieu à de nombreux retours qualitatifs de la part des utilisateurs terrain et acteurs qualité. Ces constats confirment la valeur opérationnelle de la méthode mise en place, tout en révélant des axes d'amélioration pour garantir sa pérennité.

a) Un allègement de la charge qualité et une meilleure autonomie des équipes

Le projet a permis une réduction notable de la charge d'investigation, en facilitant la qualification immédiate de l'événement via la FDEQ remplie directement sur ligne. Cette remontée d'information rapide et structurée a permis aux encadrants de production et aux pharmaciens AQ de réduire les étapes d'analyse a posteriori, tout en gagnant en réactivité.

La traçabilité des informations dans TrackWise est également facilitée grâce à la fiche jointe, les éléments clés de l'analyse sont déjà renseignés dans un format clair et homogène, ce qui permet une consultation rapide et lisible du contexte de l'événement.

Plusieurs chefs d'équipe ont également souligné un gain d'autonomie de gestion : la fiche permet aux équipes terrain de mener une primo investigation fiable, ce qui limite le recours

systematique à l'AQ pour les incidents mineurs ou sans impact qualité. De plus, cette méthode étant factuelle, elle permet de s'affranchir d'éventuelles incompréhensions entre le corps encadrant, permettant ainsi une collaboration claire et efficace entre les équipes d'assurance qualité opérationnelle et de production.

Enfin, l'un des effets les plus tangibles concerne la productivité globale des lignes : le traitement plus rapide et sécurisé des alarmes, en lien avec une décision qualité plus rapide et objectivée, a contribué à réduire les temps d'arrêt, tout en maintenant un niveau de vigilance conforme aux exigences réglementaires.

b) Un levier de diffusion de la culture qualité

Au-delà des gains organisationnels, plusieurs retours mettent en évidence que le projet aagi comme un véritable vecteur de diffusion de la culture qualité. Le fait de formaliser davantage la déclaration, de s'appuyer sur des données techniques pour appuyer les décisions, d'établir des règles de gestes simples et requis qualité en opérationnelle via les formations, et de favoriser l'autonomie des encadrants de production, a permis d'installer un réflexe qualité structurant au plus près du terrain.

4.5 Perspectives d'évolution et d'extension de la nouvelle méthode de gestion

La mise en place du projet QBAS QE or not QE a permis de poser les bases d'un dispositif structuré et opérationnel pour la gestion des alarmes de très basse pression différentielle. Si les premiers résultats sont encourageants, plusieurs axes d'évolution ont été identifiés, afin de pérenniser la méthode, d'en optimiser l'utilisation, et d'envisager des extensions à d'autres typologies de situations qualité.

a) Renforcer la culture qualité et la réactivité

L'un des constats majeurs de l'analyse des indicateurs est l'augmentation du délai entre la découverte de l'incident et sa déclaration dans certains contextes. Cela met en lumière le besoin de renforcer la diffusion de la culture qualité, notamment sur les sites à forte volumétrie et fort turn-over.

Des actions pourraient être envisagées, telles que :

- L'intégration systématique de la FDEQ QBAS dans les formations d'accueil et parcours de montée en compétence.
- La désignation de référents QBAS par zone ou par ligne pour accompagner les pratiques au quotidien.

b) Informatisation de la FDEQ

Actuellement renseignée via un fichier Excel, la FDEQ QBAS pourrait gagner en efficacité si elle était entièrement digitalisée. L'objectif serait de permettre un remplissage rapide directement sur ligne permettant de s'affranchir de l'impression horodatée en vigueur, du manque de lisibilité du document dû à l'écriture et au scan, et une intégration facilitée de la FDEQ QBAS dans le logiciel TrackWise.

Cette informatisation permettrait :

- Une réduction des erreurs de saisie.
- Un gain de temps pour la production et pour l'AQ.
- Une traçabilité renforcée, facilitant les audits et les analyses postérieures.

c) Extension à d'autres paramètres environnementaux

Bien que le projet se soit concentré sur les alarmes de très basse pression, la méthodologie développée pourrait être étendue à d'autres conditions environnementales critiques, telles que :

- Les écarts d'hygrométrie, notamment dans les ateliers sensibles aux taux d'humidité,
- ou les écarts de température, pouvant impacter la stabilité de certains produits ou substances actives.

Une adaptation de la FDEQ permettra ainsi d'harmoniser les pratiques de gestion des écarts environnementaux et de faciliter la primo investigation avec l'identification des impacts potentiels en production.

d) Adaptation de la méthode aux ateliers sans SAS

Un autre axe d'évolution consisterait à développer une version de la FDEQ QBAS spécifique aux ateliers ne disposant pas de SAS, afin de ne pas exclure certaines zones du périmètre d'application. Cette version pourrait intégrer des critères adaptés (ex. : ouverture de porte, flux, circulation du personnel), tout en conservant la logique de qualification rapide et standardisée.

e) Utilisation de la méthode FDEQ/QBAS dans le cadre d'un décisionnel qualité

Une perspective intéressante réside dans l'utilisation de la méthode FDEQ/QBAS pour guider le décisionnel qualité final, dans le cas d'un lot ou portion de lot produite impacté par un événement qualité.

La fiche pourrait intégrer des critères décisionnels liés :

- Au bornage de l'incident.
- À la nature de la dérive (inopinée et ponctuelle ou continue).
- Aux IPC (in process control).
- Ou encore au statut du produit (produit fini ou PSO).

Cela permettrait d'orienter le décisionnel qualité quant à l'avenir du lot impacté, d'objectiver les choix de retraitement, tout en garantissant une cohérence avec les référentiels qualité internes et une conformité réglementaire.

i. Accessibilité et déploiement élargi au logiciel QBAS

Enfin, pour accompagner l'appropriation de la méthode, il serait pertinent d'étendre l'accès au logiciel QBAS aux différents acteurs concernés : encadrants, maintenance, AQ, production.

Cela favoriserait une vision partagée des événements, une communication transversale, et une prise de décision collaborative plus fluide.

4.6. Conclusion de la phase contrôle

L'ensemble des analyses menées dans cette phase de contrôle met en évidence les effets tangibles et significatifs du projet QBAS QE or not QE sur la gestion des événements qualité liés aux alarmes de très basse pression différentielle.

Les indicateurs de performance montrent une réduction marquée du nombre d'événements déclarés, une amélioration des délais de clôture sur plusieurs sites, et une meilleure réactivité dans le traitement des incidents. Ces résultats confirment la capacité de la méthode QBAS à fiabiliser l'analyse initiale, optimiser la traçabilité et fluidifier la prise de décision qualité.

Au-delà des aspects quantitatifs, les retours du terrain mettent en lumière une adoption progressive de la méthode par les équipes opérationnelles, portée par une fiche de déclaration structurée, une démarche pédagogique ancrée dans le réel, et une volonté de responsabilisation des acteurs.

La lecture des causes racines montre par ailleurs une évolution qualitative des pratiques, avec une baisse significative des causes liées à la main-d'œuvre dans plusieurs zones, traduisant l'impact direct des actions de formation, d'accompagnement et de simplification apportées par le projet.

Enfin, les perspectives identifiées ouvrent la voie à une pérennisation et une extension raisonnée de la méthode : informatisation de la FDEQ, application à d'autres paramètres environnementaux, et intégration dans des décisions qualité plus complexes, comme les retraitements. Le projet QBAS s'inscrit ainsi dans une dynamique d'amélioration continue

solide, alignée avec les exigences des BPF et réglementaire, ainsi qu'avec les enjeux de performance définis par la direction des Laboratoires UPSA.

5. Conclusion générale

Cette thèse d'exercice s'est inscrite dans un projet d'amélioration continue mené au sein du service Assurance Qualité Opérationnelle (AQOp) des laboratoires UPSA. Elle a porté sur la conception, le déploiement et l'évaluation d'une méthode innovante de gestion des événements qualité liés aux alarmes de très basse pression différentielle, en zone de production pharmaceutique classée.

Face à la fréquence élevée de ces événements, à leur faible criticité réelle mais à leur coût organisationnel important, le projet QBAS QE or not QE a été développé selon une logique structurée, fondée sur la méthode DMAIC (Lean Six Sigma). Il visait à mieux qualifier les événements dès leur apparition, à optimiser la traçabilité, à renforcer l'autonomie des équipes terrain, et à améliorer la performance globale du système qualité tout en respectant les exigences réglementaires.

Les résultats obtenus démontrent des améliorations significatives: diminution du nombre d'événements déclarés, meilleure rapidité de traitement, fiabilité accrue de l'analyse, et appropriation progressive de la méthode par les différents acteurs. L'analyse des causes racines et les retours terrain ont également mis en évidence le rôle structurant de la FDEQ QBAS dans le développement d'une culture qualité partagée, et la capacité du projet à répondre à des besoins concrets du terrain.

Cette démarche, bien qu'encore perfectible, ouvre des perspectives prometteuses : informatisation de la fiche, extension à d'autres paramètres environnementaux, intégration dans le raisonnement décisionnel en cas d'incident qualité, ou encore accompagnement renforcé des équipes en zones à forte activité. Elle montre surtout que l'amélioration continue, pour être efficace, doit rester ancrée dans les pratiques de terrain, portée par une écoute active, un travail collaboratif, et une compréhension fine des enjeux techniques et humains.

Car derrière chaque procédure et chaque exigence réglementaire, il y a des opérateurs, des encadrants, des équipes techniques qui réalisent ces opérations avec rigueur depuis parfois des années. Être à leur écoute, c'est non seulement une preuve de respect, mais aussi une

condition essentielle pour construire des solutions qui soient à la fois réglementairement solides, théoriquement cohérentes, et opérationnellement viables. C'est à cette intersection que naissent les méthodes les plus robustes et les plus durables.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. *Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain – Guide BPF*. Version consolidée. Saint-Denis : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; 2022. Chapitre 3 : Locaux et matériel ; Annexe 1 : Fabrication des médicaments stériles. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/page/bonnes-pratiques-de-fabrication-bpf> (consulté le 16 mai 2025).
2. Aqualab. *Activité de l'eau dans les applications pharmaceutiques*. [Consulté en mai 2024] : <https://aqualab-eu.fr/articles/activite-de-l-eau-dans-les-applications-pharmaceutiques/>
3. FILAB. *Étude de stabilité des médicaments et API*. [Consulté en mai 2024] : <https://filab.fr/secteur-activite/analyse-industrie-pharmaceutique/etude-stabilite-medicament-api/>
4. Météo-France. Qu'est-ce que l'humidité ? [en ligne]. Disponible sur : <https://meteofrance.com/actualites-et-dossiers/comprendre-la-meteo/quest-ce-que-lhumidite> (consulté le 16 mai 2025).
5. Munters. *Industrie pharmaceutique – Maîtrise de l'humidité en zones classées*. [Consulté en mai 2024] : <https://www.munters.com/fr-be/industries/pharmaceutique>

6. Météo-France. Qu'est-ce que la température ? [en ligne]. Disponible sur : <https://meteofrance.com/comprendre-la-meteo/temperatures/quest-ce-que-la-temperature> (consulté le 16 mai 2025).
7. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *ICH Q10: Pharmaceutical Quality System*. Genève : ICH ; 2998. Disponible sur : <https://database.ich.org/default/files/Q10%20Guideline.pdf> (consulté le 16 mai 2025).
8. Organisation internationale de normalisation (ISO). *ISO 14644-1:2015 – Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 1 : Classification de la propreté de l'air par la concentration de particules*. Genève : ISO ; 2015. Disponible sur : <https://www.iso.org/standard/53394.html> (consulté le 16 mai 2025).
9. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *ICH Q8(R2) : Développement pharmaceutique*. Genève : ICH ; 2009. Disponible sur : https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf (consulté le 16 mai 2025).
10. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *ICH Q9 : Gestion des risques qualité*. Genève : ICH ; 2005. Disponible sur : https://database.ich.org/sites/default/files/Q9_Guideline.pdf (consulté le 16 mai 2025).

11. Basatneh R, Nair SC. Define, Measure, Analyze, Improve, Control (DMAIC) methodology as a roadmap in quality improvement. *J Med Life*. 2023;16(4):508–15. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10229001/> (consulté le 16 mai 2025).
12. Rajkumar, P. & Mallikarjuna, B. (2020). *Amélioration de processus dans une entreprise pharmaceutique à l'aide de la méthode DMAIC*. IOSR Journal of Engineering, 10(1), 42-50.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de déclaration des événements qualité.

Date d'impression: 26-Feb-2024 11:24:23 CET

DECLARATION D'EVENEMENT QUALITE CONDITIONNEMENT					
IDENTIFICATION PRODUIT					
Atelier		Code marin		N° de lot	
				Code article	
DESCRIPTION DU DEFAULT					
Date		Heure			
Défaut rencontré (Nature du défaut)				Proportion du défaut	
				Classification et rétroaction défaut	
Trouvé sur le carton n°		Arrêt de la ligne sur le carton (en cours) n°			
Dernier contrôle conforme lié au défaut sur le carton n°			Contrôle réalisé à (heures)		
Circonstance de découverte		Contrôle en cours ☐ Découverte inopinée ☒			
Si découverte inopinée, lieu de découverte					Cocher si N/A ☐
Echantillon joint	Oui ☐ Non ☒	Photo(s) jointe(s) :		Oui ☐ Non ☒	
Root Cause identifiée	Oui ☒ Non ☐				
Description de la root cause					Cocher si N/A ☐
Fréquence d'apparition continue		Oui ☐ Non ☒			
Front montant identifié ou borné	Oui ☐ Non ☒	Si oui précisez :			
Si présence d'un front montant, retraitement sur ligne possible selon AN-03453 ?					Oui ☐ Non ☒
Impact qualité sur la production précédente		Oui ☐ Non ☒	Si oui précisez :		
ACTIONS CORRECTIVES IMMEDIATES					
Contrôles supplémentaires réalisés avant intervention			Oui ☐ Non ☒		
Résultat du contrôle supplémentaire (proportion défaut rétrovée)					Cocher si N/A ☐
Type de VDL réalisé					
Proportion de défauts retrouvés lors du VDL					
Description de l'intervention technique (N° d'ordre de travail si réalisé)					

1 / 2

LOT B3785 - Impression le 2024-02-26 11:24:23 448489

CONDITIONS DE REDEMARRAGE (à tracer également dans le dossier de lot)

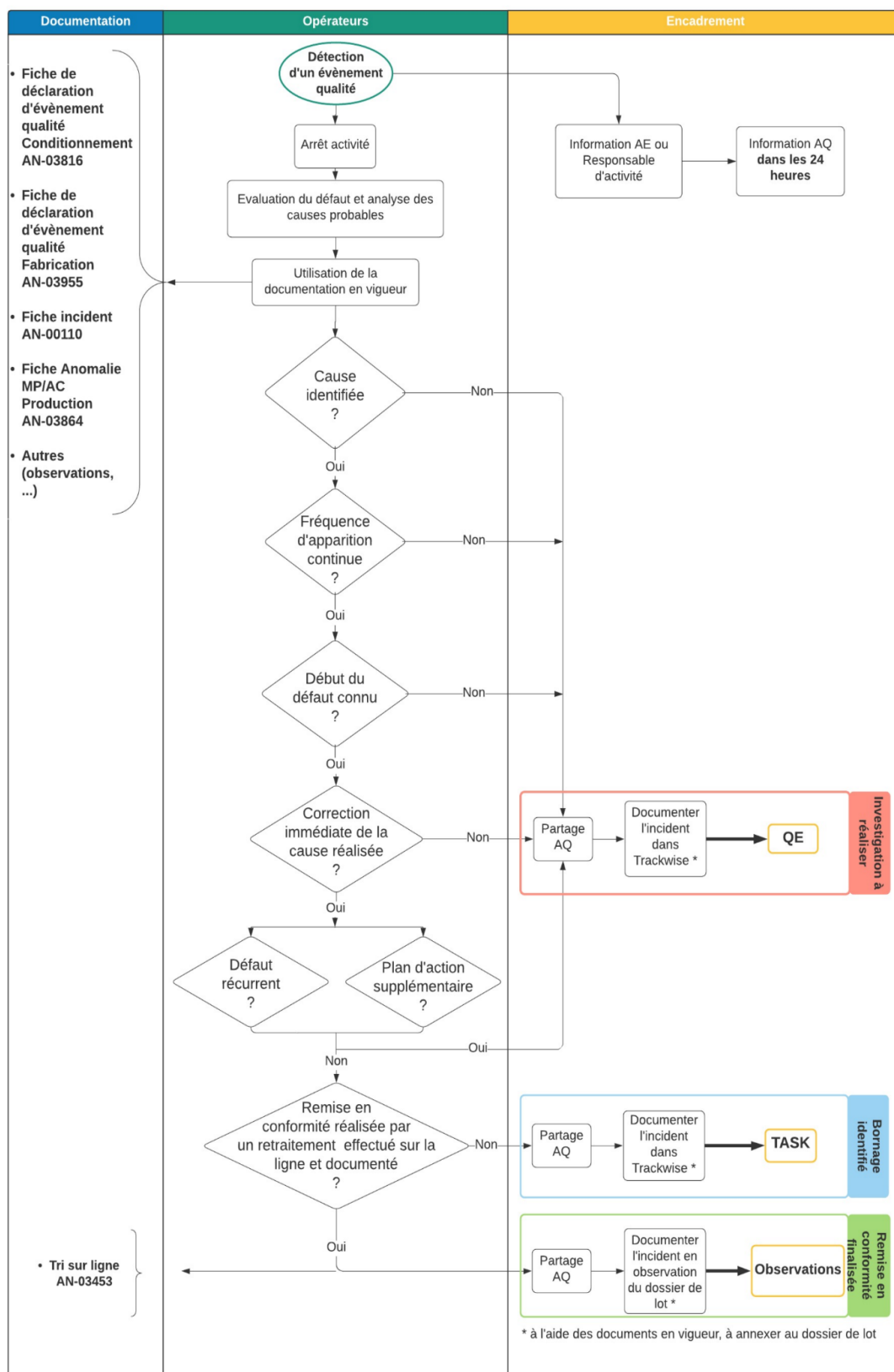
Description de contrôle avant redémarrage = test supplémentaire		Cocher si N/A ☐
Résultat du contrôle :	Conforme ☒ Non-Conforme ☐	
Redémarrage sur le carton "conforme n°"		
Description des contrôles renforcés après redémarrage		Cocher si N/A ☒
Résultat du contrôle :	Conformes ☐ Non-Conformes ☐	

		DATE	VISA				
Commentaires :	Opérationnel(s) Intervenu(s) dans la déclaration de défaut						
	Sensibilisation Cocher si N/A ☐						
	Approbation AE						
Déclassement AQ :							
Conclusion AQ et Enregistrement	QE TASK ☐ TASK MMS ☒	Récurrence du défaut ☐ Action supplémentaire identifiée ☐					
Approbation AQ (Date et VISA)							

LOT B3786 - Impression le 2024-02-26 11:24:21.448489

Annexe 2 : Logigramme décisionnel de gestion d'un événement qualité.

Gestion documentaire d'un événement qualité



Annexe 3 : FDEQ QBAS.

FDEQ - QBAS Alarme très basse Différentielle														
Site		Atelier		Date										
Heure de découverte de l'alarme			Numéro de lot											
Intitulé du capteur en alarme														
Etat du produit au moment de l'alarme			Ouverture simultanée des deux portes/rideaux du SAS ?											
Fiche rédigée par (visa électronique)														
Origine de l'alarme														
Détaillez l'origine de l'alarme :														
Description de l'action corrective														
Observations/ autres éléments d'enquête														
Modèle														
Saisir dans le schéma les valeurs de pression Les valeurs de pressions saisies doivent être celles des courbes imprimées et jointes à ce document.		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Pression Absolue Atelier</th> <th style="width: 10%;">P Diff B/A</th> <th style="width: 20%;">P Absolue zone B →PA(X)+PD(A/B)</th> <th style="width: 10%;">P Diff B/C</th> <th style="width: 20%;">P Absolue zone C →PA(X)+PD(A/C)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #d0e0ff;"></td> <td style="background-color: #d0e0ff;"></td> <td>0</td> <td style="background-color: #d0e0ff;"></td> <td style="background-color: #d0e0ff;"></td> </tr> </tbody> </table>			Pression Absolue Atelier	P Diff B/A	P Absolue zone B →PA(X)+PD(A/B)	P Diff B/C	P Absolue zone C →PA(X)+PD(A/C)			0		
Pression Absolue Atelier	P Diff B/A	P Absolue zone B →PA(X)+PD(A/B)	P Diff B/C	P Absolue zone C →PA(X)+PD(A/C)										
		0												
VISA (manuel) ENCADREMENT														

Décisionnel AQP		
Validation de la cause racine ?	OUI ☐	NON ☐ → QE
Impact environnement	OUI ☐	NON ☐
Impact produit	OUI ☐ → QE	NON ☐
Retour aux conditions environnementales normales ?	OUI ☐	NON ☐
Réccurrence du défaut ?	OUI ☐	NON ☐
CAPA ?	OUI ☐ → QE	NON ☐
Durée de l'alarme		SI > 24h → QE
Commentaires		
Décisionnel traçabilité de l'alarme	QE ☐ TASK-FDEQ ☐	
DATE ET VISA AQP		

Annexe 4 : Diapositive de formation sur la bonne conduite à tenir en cas d'apparition d'alarmes.

En cas d'alarme... Que faire?

- Voyant lumineux sur verrine
- Identification du paramètre en défaut: T°C? Hygro? Pression ?
- Si pression => protection environnement (porte) et produit (fermeture BB par ex)
- Identification de la criticité de l'alarme : basse ? Très basse ?
- Si très basse => édition FDEQ:
 - Prévenir l'encadrement production
 - Compléter les premiers éléments d'enquête

Annexe 5 : Diapositive de formation sur l'analyse d'impact d'une alarme

Poursuite de l'enquête via la FDEQ électronique

Modèle		A > C				
Saisir dans le schéma les valeurs de pression Les valeurs de pression absolue doivent être celles des couches imprimées et jointes à ce document		Schéma				
		Pression absolue Atelier	Pression diff A/B	Pression absolue B	Pression diff B/C	Pression absolue C
		28	-15		0	
P absolue zone Atelier		28				
P différentielle A/B		-15				
P différentielle B/C		0				
				Résultat P absolue zone C		
				13		
		Pas d'inversion de flux, poursuite de l'analyse d'impact				
Etat du produit au moment de l'alarme	N/A	Fermeture de la porte interlockée et/ou rideau ?		OUI		
CTA fonctionnelles ?	Oui	Alarmes ateliers adjacents ?		NON		

Annexe 6 : Diapositive de formation pour l'extraction de courbes

En pratique : EXTRACTION COURBES + CALCULS

Explication théorique des calculs

Calcul de la pression absolue du couloir: (cf courbes)

● Pression Diff SAS/Atelier = Pression Absolue SAS - Pression Absolue

⇒ Pression Absolue SAS = pression Absolue Atelier + Pression Diff SAS

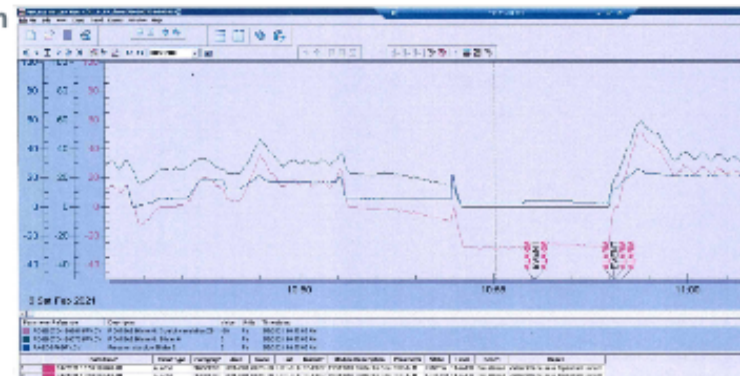
⇒ Pression Diff SAS/Couloir = Pression Absolue SAS - Pression absolue

⇒ Pression Absolue Couloir = Pression Absolue SAS - Pression

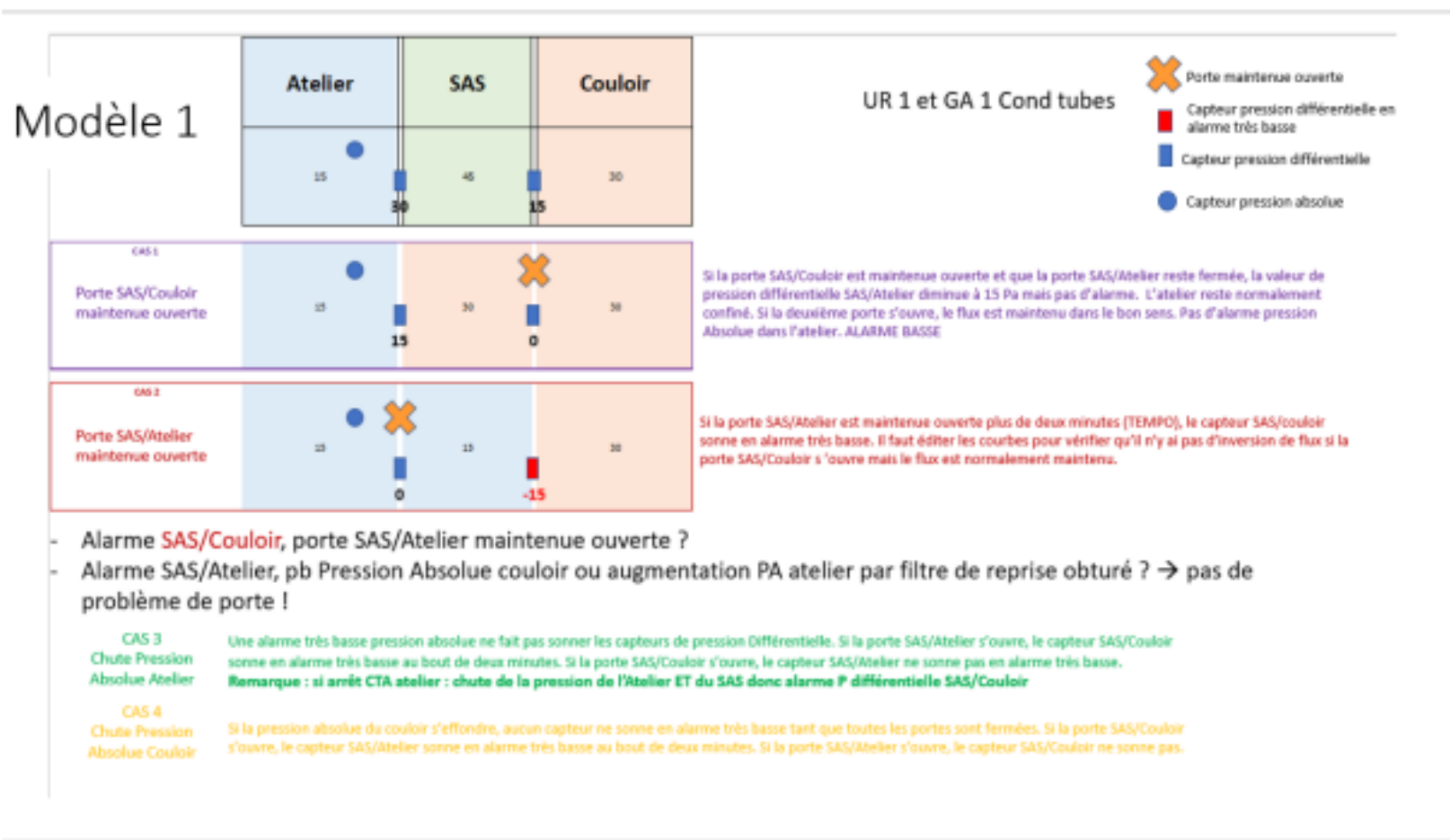
31 Pa > 2 Pa

PA (Couloir) > PA (Atelier)

Pas d'inversion de flux = pas d'impact sur la production !



Annexe 7 : Support de formation et d'aide à l'analyse d'impact destiné à l'AQop



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) ...Leclaire Thomas.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21603180**

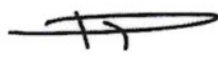
N° Thèse : **33**

Nom et Prénom : **Leclaire Thomas**

Sujet : **Stratégies d'amélioration continue et gestion des événements qualité pour le
maintien des conditions environnementales en zone de production pharmaceutique :
Elaboration et mise en oeuvre d'une nouvelle méthode de gestion au sein des Laboratoires USPA**

Tours, le : **06/06/25**

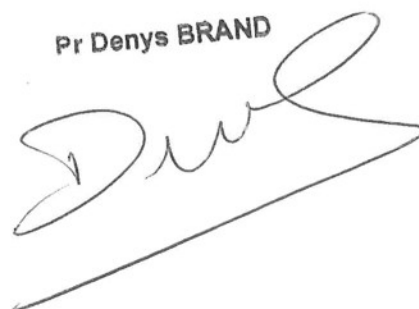
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)


Pauline Déjean


Igor Choupa

Vu et Transmis Le Directeur de la Faculté
Le Doyen des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant Leclaire Thomas

N° 33

TITRE DE LA THÈSE

Stratégies d'amélioration continue et gestion des événements qualité pour le maintien des conditions
environnementales en zone de production pharmaceutique : Elaboration et mise en oeuvre d'une nouvelle
méthode de gestion au sein des Laboratoires UPSA

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Cette thèse a été réalisée dans le cadre de mon expérience au sein du service Assurance Qualité
Opérationnelle (AQOp) des laboratoires UPSA, acteur majeur dans la fabrication de formes
pharmaceutiques effervescentes. Elle s'inscrit dans une réflexion sur l'amélioration continue de la
gestion des événements qualité liés aux conditions environnementales critiques en zone de
production.

Plus particulièrement, le travail s'est focalisé sur les incidents de très basse pression différentielle,
fréquents mais souvent peu impactant sur le plan qualité, tout en étant chronophages pour les
équipe terrain. Dans un contexte de pression accrue sur la réduction des délais de libération des
lots, le besoin d'optimiser leur traitement s'est imposé.

Un projet d'amélioration, intitulé "QBAS QE or not QE", a été développé selon la méthodologie
DMAIC issue du Lean Six Sigma. Il repose sur la création d'un outil d'analyse automatisé des
données de pression, permettant de tracer efficacement les incidents, d'évaluer leur criticité et de
sécuriser le redémarrage des lignes. Déployé sur les trois sites de production UPSA (Guyenne,
Gascogne 1 et 2), le dispositif a permis une réduction notable du nombre d'événements déclarés
et du temps de traitement associé.

La thèse propose une analyse approfondie de cette démarche, de ses effets sur la performance
du système qualité, et de son inscription dans une stratégie d'amélioration continue du système
qualité pharmaceutique.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA
BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Qualité opérationnelle, BPF, industrie pharmaceutique, conditions environnementales et amélioration continue

JURY

PRÉSIDENT : DAVID Stéphanie

MEMBRES :

CHOURPA Igor : Co-directeur

DEJEAN Pauline : Directrice de thèse, Laboratoires Renaudin à Ixassou

FOURDAOUS Najib : Pharmacien membre du jury, Laboratoires UPSA à Agen

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 06/06/25 à 14h, Université de Tours, Faculté de Pharmacie