

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe - Maupas »

Année 2025/2026

N° 96

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Sibylle Monin

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/11/25

**Augmenter la qualité et la performance de production avec la mise
en place d'un système fiabilisant la réconciliation**

JURY

Président :

- Docteur Marie-Claude Viaud-Massuard, Enseignant chercheur en chimie organique UFR pharmaceutique de Tours

Membres :

- Jackie Vergote, Pharmacien et Maître de conférence affaire réglementaire et management de la qualité à l'UFR pharmaceutique de Tours
- Madame Marie Burcklen, Responsable du service de conditionnement injectable, Sanofi, Maisons-Alfort Docteur
- Eloïse Verdun, Pharmacien réglementaire chez Léo Pharma, Paris

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 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
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
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
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

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

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
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	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
VERCOUILLIE	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	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

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

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

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

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	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 : 12/11/2025

*L'étudiant
MONIN Sibylle*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

Au terme de ce travail de thèse, qui représente l'aboutissement de mes six années d'études en pharmacie, je souhaite exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à sa réalisation.

Je tiens tout d'abord à adresser mes plus sincères remerciements à mes directrices de thèse, le docteur Jackie Vergote et Madame Marie Burcklen. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de diriger ce travail. Vos précieux conseils, votre bienveillance et votre soutien m'ont guidée tout au long de cette année et ont été essentiels à la finalisation de ce manuscrit.

Je remercie chaleureusement les membres du jury : le docteur Marie-Claude Viaud Massuard ; professeur de chimie organique ; de me faire l'honneur d'évaluer ce travail. Ainsi que le docteur Éloïse Verdun pour avoir accepté d'évaluer cette thèse. Te voir dans ce jury était pour moi une évidence. De binôme de TP à colocataire, de Tours à Paris, tu as été une partenaire d'aventure et une amie en or. Ces cinq années n'auraient pas eu la même saveur sans toi.

Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble du corps professoral de la Faculté de Pharmacie de Tours pour la qualité de l'enseignement dispensé. Je souhaite particulièrement remercier la faculté pour l'opportunité qu'elle offre aux étudiants de poursuivre un double diplôme d'ingénieur. Cette formation complémentaire m'a permis de concilier connaissances techniques et assurance qualité, un atout majeur pour œuvrer à la conception de médicaments sûrs et efficaces pour les patients.

Je souhaite exprimer à nouveau ma reconnaissance à Marie Burcklen pour son double accompagnement. Au-delà de son rôle de directrice de thèse, elle a été un grand soutien durant mon projet, m'enseignant énormément et me préparant avec sérénité à la suite de ma carrière. Je la remercie aussi pour toutes les opportunités qu'elle m'a offertes. J'étends ces remerciements à toute l'équipe du conditionnement pour son accueil chaleureux et plus particulièrement à Blandine Ecomard, Mathilde, Océane, Laura et Elvira pour leur bienveillance quotidienne qui a rendu cette expérience si positive.

Je remercie également ma famille, et tout particulièrement mes parents, qui m'ont toujours accompagnée et soutenue. Dès mon enfance, vous avez su éveiller ma curiosité, m'ouvrir à divers horizons et me donner le goût d'apprendre sans jamais douter de moi. Votre application et votre sérieux dans le travail ont été pour moi un véritable exemple, nourrissant mon envie de me donner à fond dans mes études. C'est aussi vous qui m'avez appris à être tournée vers les autres, faisant de ce choix de carrière une évidence. Merci à mon frère pour sa gentillesse et son soutien et sa patience lors du prêt de son ordinateur.

Je remercie mes amies de faculté, Kenza, Charlotte, Justine, Lucie et Clémence, pour ces longues après-midis à la BU qui se terminait souvent Place Plumereau et pour toutes nos soirées. Mes années pharma n'auraient vraiment pas eu le même goût sans vous.

Merci à mes amies d'enfance, Camille, Anaëlle, Louise, et Laura qui m'accompagnent encore aujourd'hui et qui sont de véritables piliers. J'espère que nous partagerons encore de nombreuses aventures et un sacré bout de chemin ensemble.

Enfin, je remercie Benoît pour son amour, son écoute attentive, son soutien sans faille et ses précieux conseils. J'ai hâte de commencer à exercer mon métier au-delà de nos frontières avec toi.

Table des matières

I.	L'histoire et le fonctionnement de la qualité en production pharmaceutique.....	11
1.	Définition du médicament.....	11
2.	Notion de qualité.....	12
a.	L'histoire de la qualité	14
b.	Évolution de la pharmacie.....	17
3.	La qualité de nos jours.....	18
a.	Les instances régissant la qualité pharmaceutique	18
b.	Les référentiels de la qualité pharmaceutique.....	21
4.	L'organisation de la qualité au sein d'une unité de production	25
a.	Définition de la qualité en industrie.....	25
b.	La qualité documentaire	26
c.	Gestion des déviations qualité	28
d.	L'étroite liaison entre gestion de la qualité et performance de production	32
II.	La production industrielle	34
1.	La production.....	34
a.	Définition de la production	34
b.	Exemple lors d'une production d'un antithrombotique injectable.....	35
c.	La production, pas qu'une simple gestion de matières	38
2.	Les types de productions.....	38
3.	La production par lot	39
a.	Son principal support, le dossier de lot.....	45
b.	Gestion des défauts sur ligne	47
4.	La performance de production.....	50
a.	Les indicateurs de performance	50
b.	Rituels de suivi de performance.....	54
III.	Projet d'amélioration du process de comptabilisations des rejets pour augmenter la qualité du processus de fin de lot.	60
1.	Étude de la situation initiale.....	61
a.	Description du processus actuel	61
b.	Benchmarking.....	63
2.	Définition des besoins via un cahier des charges.....	63
a.	Définition.....	63
b.	Application à la fiabilisation de la réconciliation.....	64
3.	Emergence et évaluation de solutions	67
a.	Présentation des différentes solutions.....	67

b.	Cotation et comparaison des solutions	71
IV.	Mise en place et suivi de performance des boites compteuses	74
1.	Conception de la solution.....	74
a.	Limitation des risques :	75
b.	Limitation des risques significatifs :.....	78
c.	Limites et perspectives d'amélioration	78
2.	Étapes de qualification	79
a.	Documents relatifs à l'analyse de risque	79
b.	Documents liés à la réalisation de la qualification	81
3.	Mise en place des boîtes compteuses.....	85
a.	Procédure de démarrage.....	85
b.	Règle d'insertion des seringues.....	85
c.	Sécurisation de l'information	86
4.	Suivi de la performance des boîtes compteuses	86
5.	Investigation du dysfonctionnement et mise en place d'actions correctives	87
a.	Abandonner ou garder les boîtes compteuses	87
b.	Investigation du dysfonctionnement.....	88
6.	Choix et mise en place d'actions correctives et préventives.....	91
a.	Priorisation et planification des actions	91
b.	Choix et mise en place des solutions	92
c.	Suivi d'efficacité des actions correctrices.....	97
7.	Achat de 2 boîtes compteuses supplémentaires	98
	Annexes	101
	Bibliographie.....	117

Liste des abréviations :

ACFC : Analyse de Criticité en Fonction des Composants

AFNOR : Association Française de Normalisation

AIS : Analyse Impact Système

ALCOA : Attribuable, Lisible, Contemporaine, Originale, Exacte

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APR : Analyse Préliminaire des Risques

ARLS : Analyse des Risques liés au Système

ARS : Agence Régionale de la Santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Curatives Actions et Préventives Actions

CdCF : Cahier des Charges Fonctionnel

CSP : Code de la Santé Publique

CCU : Cahier des Charges de l'Utilisateur

DASSRI : Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux

DCI : Dénomination Commune Internationale

DM : Demande de Modification

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)

ERP : Enterprise Resource Planning (prologiciel de gestion intégré)

FDA : Food and Drug Administration

FP : Fonction Principale

FS : Fonction secondaire

GMP : Good Manufacturing Practice

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

ICH : International Concil For Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

ISO : International Organization for Standardization

MBO : Management By Objectives

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Preventive Actions

PDP : Plan Directeur de Production

PF : Produit Fini

PDCA : Plan, Do, Check, Act

PDV : Plan Directeur de Validation

PVC : Polychlorure de Vinyle

QC : Qualification de Conception

QDCI : Quality, Delivery, Cost, Involvement

QI : Qualification d'Installation

QO : Qualification Opérationnelle

QP : Qualification de Performances

RNS : Rigid Needle Shield

SPC : Statistical Process Control

TQM : Total Quality Management

TAU : Tests d'Acceptation en Usine

TRS : Taux de Rendement Synthétique

Liste des figures :

Figure 1 Seringue.....	11
Figure 2 Blister.....	12
Figure 3 étui.....	12
Figure 4 Carton	12
Figure 5: Palette.....	12
Figure 6 Diagramme d'Ishikawa	16
Figure 7 Roue de Deming	16
Figure 8 Pyramide documentaire	27
Figure 9 Processus de management par le risque (21)	29
Figure 10 Composants.....	37
Figure 11 Représentation d'une ligne de conditionnement	41
Figure 12 Table de recyclage	47
Figure 13 Interface de déclaration des rebuts sur le dossier de lot électronique	49
Figure 14 outils de suivi du TRS	55
Figure 15 Bac de classification rebut.....	61
Figure 16 Balance compteuse	67
Figure 17 Nests catégorisés.....	68
Figure 18 Rails gradués.....	68
Figure 19 Compteurs manuels	69
Figure 21 Compteurs automatiques.....	70
Figure 20: Fibres optiques	70
Figure 22 Boîtes compteuses	73
Figure 23: Affichage des classifications	75
Figure 24: Organisation des orifices	75
Figure 25 gestion du remplissage.....	76
Figure 26 Vue de haut	76
Figure 27 Organisation générale des boîtes compteuses	77
Figure 28 boîtes compteuses	77
Figure 29 fourche optique	82
Figure 30 Processus démarrage de la boîte	85
Figure 31 Processus en cas de bacs pleins après changement d'équipe	86
Figure 32 Comparaisons du taux de mauvaise réconciliations avant/après installation des boîtes compteuses	89
Figure 33 Signalisation limite de remplissage	93
Figure 34 Double étiquetage	93
Figure 35 précelle	94
Figure 36 mode de fonctionnement fourches	95

Liste des tableaux :

Tableau 1 Spécification des réconciliations Produit Fini	44
Tableau 2 Etude d'impact des réconciliations hors spécification.....	58
Tableau 3 Cotation des critères de sélection des solutions	72
Tableau 4 Résultat des cotations des solutions.....	73
Tableau 5 AIS	79
Tableau 6 Synthèse des indicateurs	87
Tableau 7 Données de réconciliations non conformes du 6 mai au 6 septembre 2024	97
Tableau 8 Evolution des indicateurs de performance de fiabilisation des réconciliations	98

Liste des équations :

Équation 1: Réconciliation PF.....	44
Équation 2 Disponibilité	51
Équation 3 Taux de performance	51
Équation 4 Rendement.....	51
Équation 5 taux de rendement synthétique	52
Équation 6 formule de réconciliation PF	59

Introduction

L'industrie pharmaceutique se distingue des autres industries par une double exigence : garantir une sécurité absolue pour le patient tout en optimisant ses coûts de production. Cette dualité constitue le défi quotidien des sites de production où la qualité n'est pas une option mais une obligation réglementaire et éthique. Au fil des décennies, les systèmes qualité se sont imposées comme des piliers indispensables à la performance industrielle pharmaceutique.

Parmi ces systèmes la réconciliation des produits finis représente un processus critique. Cette vérification compare le nombre d'unités semi-finies entrant sur ligne au nombre de produits finis en sortant. Chaque lot doit posséder un résultat compris dans des spécifications définies. Une réconciliation hors spécifications génère une suspicion de mélange de lots différents compromettant potentiellement l'intégrité de toute la production. La résolution de ces écarts impose alors des investigations approfondies et parfois des tris manuels. Ces tris sont des opérations chronophages qui mobilisent pendant plusieurs jours des lignes de production et de la main d'œuvre.

Cette immobilisation impacte directement la performance industrielle qui est mesurée par le volume de produits finis livrés. Leurs conséquences dépassent le cadre économique puisqu'une performance dégradée peut entraîner des retards d'approvisionnement du marché privant temporairement des patients de leurs traitements. Face à l'augmentation préoccupante des réconciliations hors spécifications due à une mauvaise comptabilisation des unités jetées en cours de production, la mise en place d'un processus plus structurée est nécessaire.

Cette thèse propose d'analyser et de résoudre cette problématique en développant un système garantissant simultanément qualité et performance. Cette thèse exposera la démarche de sélection de la solution adaptée en décrivant les atteintes et contraintes du terrain, la méthode de conception, le processus de qualification assurant la conformité aux exigences, le déploiement du système, le suivi de son efficacité et les actions correctives mises en place.

A travers cette étude de cas, les fondamentaux d'une production pharmaceutique avec des procédés maîtrisés sont mis en lumière. L'excellence opérationnelle permet ainsi de fournir aux patients des médicaments irréprochables tout en assurant leur disponibilité continue sur le marché mondial.

I. L'histoire et le fonctionnement de la qualité en production pharmaceutique

1. Définition du médicament

La production pharmaceutique a pour objet principal la fabrication de médicaments. Selon la définition du code de la santé publique (1), un médicament à usage humain se caractérise comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Un médicament est constitué de trois composants :

- La substance active : « substance qui exerce une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques ou d'établir un diagnostic médical » (2)
- Les excipients : « composant du médicament qui ne lui confère pas ses propriétés thérapeutiques ou préventives, mais qui peut jouer un rôle notamment dans l'absorption (assimilation) et la stabilité du médicament et conditionnant son aspect, sa couleur et son goût. » (3)

Il existe plusieurs voies d'administration du médicament, celle-ci sera choisie en fonction du but de l'utilisation du médicament et déterminera la forme du médicament (*comprimé, seringue, poches, gélules...*).

- Le conditionnement : d'un médicament comprend le conditionnement primaire et « le conditionnement secondaire. Le conditionnement primaire est le récipient ou toute autre forme de conditionnement avec lequel le médicament se trouve en contact direct ». Le conditionnement extérieur est « l'emballage dans lequel est placé le conditionnement primaire. » (4)

Le conditionnement est nécessaire pour permettre la conservation et l'identification du médicament tout au long de sa vie. Le conditionnement doit comporter : le nom du princeps, sa DCI (*dénomination commune internationale*), sa liste d'appartenance, son dosage, son numéro de lot, sa date de fabrication et sa date de péremption.

L'ensemble de cette thèse portera sur un produit stérile contenu dans des seringues auto-injectables. Les différents conditionnements y sont :

- Primaire : C'est le corps de la seringue avec l'aiguille, le protège aiguille et le joint de piston. Tous ces éléments assurent le maintien de la stérilité du produit (Figure 1).



Figure 1 Seringue

- Secondaire : le conditionnement secondaire est constitué d'un blister, dispositif en plastique scellé par un papier pelable. Cela permet de séparer les 2 seringues et d'éviter que des corps étrangers touchent les seringues (Figure 2). Le blister est ensuite ajouté avec une notice dans un étui permettant d'obtenir le produit fini, celui retrouvé sur le marché (Figure 3).



Figure 2 Blister



Figure 3 étui

- Tertiaire : Le conditionnement tertiaire facilite l'envoi groupé des produits finis. Il utilise des cartons qui doivent mentionner le nom du médicament, le dosage, la date de péremption, le laboratoire producteur et le nombre d'unités contenues (Figure 4). Ces cartons sont ensuite palettisés pour optimiser la logistique (Figure 5). Selon les bonnes pratiques de fabrication, cette étape ne fait pas partie du conditionnement.



Figure 4 Carton



Figure 5: Palette

L'objectif d'un médicament est d'être administré à un patient pour traiter une pathologie. Il est important que celui-ci fonctionne selon l'attendu et sans effet nocif. Pour s'en assurer sa fabrication doit être qualitative. Mais que signifie la qualité ?

2. Notion de qualité

La norme ISO 8402 :1994 définit la qualité comme « l'ensemble des caractéristiques d'une entité (*activité, processus, organisme*) qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites. » (5)

Dans le contexte pharmaceutique, la qualité est un pilier fondamental. Elle englobe toutes les activités visant à produire un médicament répondant pleinement aux besoins des patients. Cette démarche vise à obtenir le bon produit, au bon dosage, capable de délivrer l'effet thérapeutique attendu sans générer d'effets nocifs. Pour atteindre cette exigence, la fabrication pharmaceutique doit impérativement

s'inscrire dans un cadre méthodologique rigoureux, suivant un processus préétabli et maîtrisé. Cette approche structurée trouve d'ailleurs sa formalisation dans la norme ISO 8402 qui définit avec clarté la maîtrise de la qualité comme « l'ensemble des techniques et activités à caractère opérationnel utilisées pour satisfaire aux exigences de la qualité ».

Avant d'aborder la notion de qualité au sein de la production pharmaceutique, il convient d'examiner son évolution au fil de l'Histoire. Cette analyse historique permettra d'observer la naissance des nombreux principes encore utilisés aujourd'hui pour assurer une production de qualité.

a. L'histoire de la qualité

Les préoccupations liées à la qualité sont très anciennes. En effet, les premières traces de qualité de production datent de l'Égypte ancienne au 25^{ème} siècle av J.C. Ces préoccupations sont aussi évolutives puisqu'elles ont suivi les changements économiques et les attentes de la population. Cette inquiétude de bien faire a permis de mettre en place des outils fiables et robustes encore utilisés de nos jours.

i. Naissance des spécifications

Les premières traces de contrôle qualité dans la production remontent à l'Égypte ancienne où les architectes utilisaient des consignes précises pour sélectionner les pierres destinées à la construction des pyramides. Cette pratique visant à prévenir les effondrements marque la naissance des normes de production.

Ces anciennes directives égyptiennes peuvent être considérées comme les ancêtres de nos spécifications modernes. En effet, ces normes définissaient des critères spécifiques sur l'aspect physique des pierres notamment leur forme, leur taille et leur poids. De manières analogues, nos normes actuelles établissent des critères précis pour tous types de produit et processus.

Pour s'assurer du respect de ces normes, les Égyptiens faisaient appel à des experts indépendants qui contrôlaient chaque pierre utilisée dans la construction. Cette pratique est la prémices des audits modernes. Aujourd'hui, des cabinets spécialisés, composés de personnes habilitées, effectuent des contrôles pour vérifier le respect des pratiques décrites dans les normes actuelles.

ii. Naissance du cahier des charges, du contrôle post-fabrication et du défaut qualité

Au VIII^{ème} siècle avant J.C., c'est le roi de Babylone qui établit la première notion de respect de cahier des charges et de contrôle qualité post-production lors de l'écriture du code d'Hammourabi. Ce code indiquait que « *si un maçon a construit une maison à la demande de quelqu'un et n'a pas respecté les normes, si un mur penche, ce maçon doit renforcer ce mur, à ses propres frais* »(6). Cette phrase met en évidence plusieurs concepts encore utilisés à ce jour.

Premièrement, la nécessité de documenter précisément les exigences du client dans un cahier des charges avant de lancer la production, garantissant ainsi la satisfaction de ses attentes.

Deuxièmement, la notion de défaut de fabrication émerge : l'erreur n'est plus liée uniquement à la pierre mais également à l'intervention humaine.

Troisièmement, cette phrase introduit simultanément le concept d'actions correctives et de contrôle post-fabrication. En effet, l'ouvrier doit vérifier son travail car toute non-conformité engage sa responsabilité, l'obligeant à rectifier sa construction à ses frais pour respecter le cahier des charges.

La maîtrise du procédé de production est une notion implicite mais cruciale. Elle implique la mise en place d'actions préventives pour répondre aux exigences du client et optimiser l'efficacité économique du processus.

iii. *L'apparition de la notion de qualité en Europe et en France*

C'est au cours du Moyen-âge au XIIème siècle après J.C. que la notion de contrôle qualité apparaît en Europe avec la mise en place de guilde. Ces guildes sont l'équivalent des syndicats qui imposaient des règles de confection à leurs membres afin de s'assurer qu'ils respectaient des standards. C'est à cette époque qu'apparaît notamment les étalons de masse, de volume ou de longueur. Seuls les produits sans failles et respectant toutes les normes se voyaient apposer un symbole gage de leur qualité.

L'émergence de la vision de la qualité comme valeur ajoutée au produit apparaît au XVIIème siècle en France grâce à Colbert qui affirme que « si nos fabriques imposent, à force de soin, la qualité supérieure de nos produits, les étrangers trouveront avantage à se fournir en France et leur argent affluera dans les caisses du royaume ». (7)

Au fil des années, la qualité devient un triple enjeu : la sécurité du produit, la satisfaction du client et l'avantage concurrentiel. Cette évolution révèle les bénéfices financiers liés à une production de qualité.

iv. *Quand la recherche de qualité devient un allier de la performance de production et non plus une contrainte*

Le XIXème siècle marque un tournant dans la production, une augmentation importante de la consommation entraîne un besoin d'augmenter la cadence de production. Le Taylorisme apparaît prônant organisation et discipline pour une production de masse efficace. Taylor révèle la qualité comme élément clé de la performance de production.

Taylor révolutionne la production en la segmentant en étapes distinctes et en spécialisant les ouvriers à des tâches précises et répétitives. C'est la naissance de la standardisation et de la normalisation, visant à reproduire chaque produit dans des conditions identiques et optimales pour l'obtention du bon produit illustré par son expression "one best way" (*une meilleure voie*). Les maîtres mots de ce concept sont régularité, maîtrise et optimisation du temps, laissant peu de place au hasard et à l'initiative individuelle. Cette méthode met en lumière le lien étroit entre la performance de production et une maîtrise de la qualité du processus.

Le Taylorisme impose un contrôle exhaustif de 100% des produits après leur production. C'est une étape chronophage qui ne prévoit ni actions correctives ni préventives générant ainsi de nombreux défauts et de pertes produits. Face aux problèmes de non-qualité récurrents chez AT&T ; Shewhart introduit les méthodes statistiques. Ces outils permettent de surveiller la production en temps réel et d'optimiser les prélèvements éliminant ainsi les contrôles systématiques. Cette innovation marque la naissance de la maîtrise statistique des processus (*SPC statistical process control*) et représente une avancée majeure en termes d'efficacité. En effet, il devient possible de détecter immédiatement une dérive et d'en investiguer les causes. L'intervention précoce réduit significativement les coûts liés aux pertes produites ou aux traitements correctifs des non-conformités.

L'essor des méthodes de gestion de la qualité au sein de l'industrie se fait au Japon en 1950. Le pays étant très pauvre à l'époque, il fallait fabriquer des bons produits tout en contrôlant les dépenses. C'est Ishikawa qui va vulgariser l'utilisation des SPC de Shewhart tout en prenant en compte les ressources humaines et l'idée de management participatif notamment avec les "cercles de la qualité". (8)

Les cercles de la qualité sont des groupes de travail composés de membres d'une même organisation, généralement d'un même service ou d'une même équipe, qui se réunissent régulièrement pour identifier, analyser et résoudre des problèmes liés à la qualité et à l'efficacité de leurs processus de travail.

Aujourd'hui, son héritage principal demeure le diagramme d'Ishikawa (Figure 6) qui représente visuellement les causes profondes possibles d'un problème en fonction de 5 catégories (*matière, main d'œuvre, méthode, matériel, milieu*). Ce diagramme permet d'identifier et d'analyser les causes profondes d'un problème.

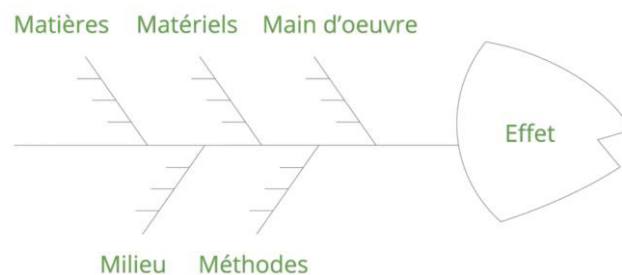


Figure 6 Diagramme d'Ishikawa

Le Japon s'inspire également de Deming pour qui le mauvais management est responsable de 94% de la non-qualité. Deming crée le principe d'échantillonnage ainsi que la roue de Deming (Figure 7) aussi appelé PDCA pour :

- Plan : planifier les actions à réaliser, les ressources nécessaires et les outils
- Do : réaliser les actions ou le produit comme planifié dans « plan »
- Check : évaluer l'atteinte des objectifs planifiés via des indicateurs mesurables et spécifiques. Cette approche s'inspire du management par objectifs (MBO) de Peter Drucker en 1930 qui préconisait l'établissement de cibles quantifiables dans les organisations. (8)
- Act : agir sur les non-conformités (*actions correctives*) et les risques identifiés (*actions préventives*)

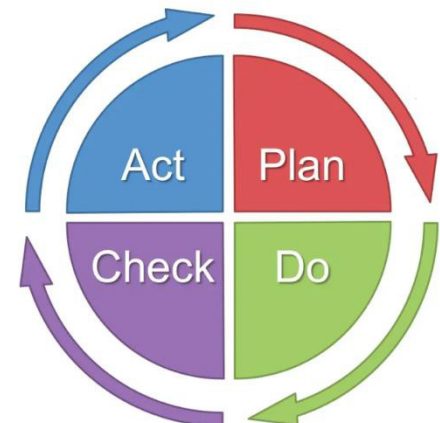


Figure 7 Roue de Deming

Le principe PDCA est encore utilisé de nos jours via les normes ISO (*Organisation internationale de normalisation*). Les normes ISO sont des normes internationales d'assurance de la qualité élaborées par plus de 30 pays. Cette notion sera développée plus en détail dans la partie I.3.b.ii.

En 1960, Toyota développe au Japon le concept du "Kaizen", aujourd'hui appelé amélioration continue, propulsant le pays au rang de référence mondiale en matière de qualité industrielle. Le kaizen est une philosophie de gestion qui vise à encourager tous les employés à tous les niveaux d'une organisation à contribuer à des améliorations progressives dans les processus, les produits et les services. Le Kaizen repose sur l'idée que des petits changements réguliers peuvent conduire à des améliorations significatives à long terme.

Depuis l’Egypte ancienne, les artisans ont progressivement saisi l’impact de la qualité sur leur rentabilité. Cependant, c’est en 1980 que la qualité transcende son rôle d’outil de contrôle pour devenir une véritable stratégie de management. Le « Total Quality Management » (TQM) vise plus simplement à réduire les pertes mais à créer une véritable valeur ajoutée permettant d’offrir des produits supérieurs à bas prix. Le TQM est créé par Philip Crosby avec son concept “zéro défaut” dans son livre “Quality is Free”.(8)

La France s’inscrit dans cette dynamique avec la création de l’AFNOR (*Association Française de Normalisation*) en 1982 qui publie les normes 3AQ (*assurance qualité*) suivi en 1983 du premier recueil « gérer et assurer la qualité ».(9) P.Carayon synthétise alors l’enjeu fondamental : « la maîtrise du mode de production de la qualité... La maîtrise des processus s’avère désormais décisive ». C’est ce qui a inspiré la norme ISO 9000 créée en 1987 (9)

b. Évolution de la pharmacie

La naissance de la pharmacie remonte au Vème siècle avant J.C, à l’époque elle est partie intégrante de la médecine portée par Hippocrate. C’est au Moyen-âge que la pharmacie se différencie de la médecine avec la création des apothicaires. La naissance de la pharmacie moderne remonte à 1803 avec la loi du 21 Germinal qui régit la formation et l’exercice pharmaceutique dans toute la France. Cela marque un début de volonté d’harmonisation des pratiques.(10)

Afin de s’assurer que la pharmacie s’exerçait pour le bien du patient, et non pas, au détriment de la qualité, l’état français a voulu réglementer la production pharmaceutique. C’est la naissance de l’Ordre national des pharmaciens à l’époque gérée par région de France.

En 1945, après la seconde guerre mondiale un nouvel ordre a été mis en place notamment grâce à la nécessité de reconstruire et de répondre à de nouvelles attentes en matière de réglementation et de qualité des soins.

La directive 65/65/CE est la première législation européenne du médicament. Elle marque la volonté naissante d’une harmonisation européenne de la notion de sécurité, de l’efficacité et de la qualité du médicament dans l’objectif de faciliter les autorisations de mise sur le marché à l’échelle du continent. S’ensuit diverses organisations chargées de l’évaluation de la sécurité du médicament pour s’assurer de la qualité de tous les médicaments vendus en France. Sa dernière version est l’ANSM (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*) créée en 2012.

C’est en 1960 que le dossier de lot en industrie pharmaceutique fait son apparition. Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), le dossier de lot est un ensemble de documents qui fournissent une trace détaillée de chaque étape de la fabrication d’un lot de médicament. Il doit contenir toutes les informations nécessaires pour garantir que le produit a été fabriqué conformément aux spécifications établies et aux réglementations en vigueur. La notion de production par lot sera détaillée dans la partie II.b.

L’évolution de la pharmacie est marquée par une quête constante d’amélioration de la qualité souvent catalysée par des scandales sanitaires majeurs. L’incident tragique des empoisonnements au diéthylène glycol en 2006 où de nombreux enfants décèdent après avoir consommé un sirop pour la toux contaminé, illustre ce phénomène (11). Cette catastrophe a engendré un renforcement significatif de la réglementation pharmaceutique, notamment :

- Des contrôles plus rigoureux dans la fabrication des médicaments.
- Des méthodes de détection des contaminants plus sophistiquées.

- La mise en place de systèmes de pharmacovigilance renforcés post-commercialisation.
- Une collaboration internationale accrue pour la surveillance des médicaments.

3. La qualité de nos jours

La définition de qualité aujourd'hui est empruntée du latin *qualitas*, « *qualité, manière d'être* », lui-même dérivé de *qualis*, « *quel, de quelle sorte* ». D'après l'académie française "c'est ce qui appartient en propre à une chose et la distingue d'une autre ; caractère particulier, propriété. La qualité s'oppose à la quantité en tant qu'elle n'est pas mesurable. C'est aussi le degré d'excellence relative, valeur que l'on attribue à une chose et qui permet de la juger, de la classer par rapport à une norme de référence ou par rapport à des choses analogues." (12)

La qualité d'un médicament repose sur trois piliers fondamentaux. Premièrement, il doit être efficace, c'est-à-dire entraîner l'effet thérapeutique requis. Deuxièmement, il doit être sûr puisque le médicament ne doit jamais compromettre la santé du patient. Troisièmement, sa fabrication doit suivre un processus maîtrisé et supporté par un système qualité afin de garantir sa reproductibilité et un accès constant au médicament pour le patient.

La qualité dans l'industrie pharmaceutique transcende la simple recherche de performance économique observée à travers l'histoire industrielle. Un médicament défectueux ; qu'il s'agisse d'une substance incorrecte, d'un dosage inapproprié ou d'un défaut de fabrication ; peut non seulement générer des pertes financières et réputationnelles considérables mais surtout mettre en danger la vie des patients.

Cette double exigence a conduit à la création d'instances réglementaires qui établissent des référentiels et directives, tantôt obligatoires, tantôt indicatives, encadrant rigoureusement l'ensemble du cycle de vie du médicament : de la recherche à l'élimination, en passant par le développement, la fabrication, les contrôles, la commercialisation et la distribution.

a. Les instances régissant la qualité pharmaceutique

Les instances sont des organisations qui régulent, supervisent et encadrent les activités liées aux produits pharmaceutiques. Bien que leurs rôles et leurs périmètres d'action diffèrent, ces instances partagent une finalité commune : garantir la qualité et la sécurité des médicaments pour les patients.

Leurs missions comprennent notamment :

- Veiller à l'application des normes de production, distribution et consommation
- Délivrer les autorisations nécessaires (production, mise sur le marché, distribution)
- Encadrer la publicité pharmaceutique
- Harmoniser les pratiques du secteur
- Évaluer scientifiquement les médicaments
- Fournir une information objective aux professionnels et patients, indépendante des fabricants et de leurs campagnes promotionnelles

Mais pourquoi y a t'il plusieurs instances ? Certaines instances sont spécialisées sur un certain type de missions mais leur plus grande différence réside dans la couverture géographique de leur influence. Je vais les développer en commençant de l'instance qui gère la plus grande zone géographique à celle ayant la plus petite maille.

i. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est créée en 1948 aux Etats-Unis elle régit la législation du monde entier en écrivant des directives et des normes. Son objectif est d'améliorer la santé mondiale en élaborant les exigences concernant les médicaments répondant aux besoins de santé prioritaires mais aussi en promouvant un accès équitable aux médicaments et à des soins de qualité dans le monde entier. (13)

ii. International Council for Harmonization (ICH)

L'International Council for Harmonization (ICH) est un conseil international dont le but est d'harmoniser les pratiques concernant les règles de qualité appliquées en industrie. L'ICH a été créé en 1990 à Bruxelles à la suite du succès de l'union européenne à mettre en place un marché unique pour sa région. Il est composé de représentants des organismes de réglementation et des associations industrielles d'Europe, du Japon et des États-Unis. Cette instance possède une influence mondiale même si son impact peut varier en fonction des pays.(14)

Les lignes directrices éditées par l'ICH, bien que non obligatoires, revêtent une importance stratégique majeure pour l'industrie pharmaceutique. Leur adoption facilite considérablement l'obtention des autorisations de mise sur le marché à l'échelle internationale accélérant ainsi l'accès des patients à des thérapies innovantes sans équivalent thérapeutique sur le marché. Cette rapidité d'accès au marché représente également un enjeu économique crucial pour les laboratoires pharmaceutiques, qui disposent d'une exclusivité commerciale limitée à 20 ans après le dépôt du brevet. Chaque mois gagné dans le processus d'autorisation se traduit donc directement par une optimisation de la période d'exploitation exclusive, maximisant ainsi le retour sur investissement des coûteux programmes de recherche et développement.

L'ICH est composé de 4 parties, la section traitant de la qualité est l'ICH Q qui est composée de 12 lignes directrices. Cette thèse se concentrera particulièrement sur les lignes directrices suivantes :

- L'ICH Q7: qui a pour intitulé "Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les produits actifs" et qui régit toutes les activités de productions pharmaceutiques notamment le conditionnement. Les GMP sont dans la partie II.
- L'ICH Q8 : Quality by Design est une méthode pour fiabiliser le développement des produits et garantir la qualité attendue.
- L'ICH Q9: qui a pour intitulé " Quality Risk Management". Elle porte sur la gestion des risques en matière de qualité dans le domaine pharmaceutique. Elle permet d'identifier et contrôler les risques en les intégrant totalement à la gestion qualité de l'entreprise. Cette directive a aussi pour but d'inciter les industries à mettre en place une amélioration continue de leurs processus.
- ICH Q10: intitulée " Système de qualité pharmaceutique ", cette ligne directrice définit les fondamentaux d'un système qualité efficace. Elle couvre l'intégrité des données via la gestion documentaire, prône une approche basée sur l'évaluation du risque et encourage l'amélioration continue par le suivi d'indicateurs de performance.

iii. *Agence Européenne des Médicaments (EMA)*

L'Agence Européenne des Médicaments est une instance décentralisée européenne qui est responsable de l'évaluation scientifique, de la supervision et du contrôle de la sécurité des médicaments en Europe. C'est un conseil indépendant formé de nombreux experts à travers l'Europe. (15)

Elle contribue, avec les états membres de l'union européenne, à la rédaction de l'Eudralex réalisé par la commission européenne mais contient aussi les lois qui s'appliquent obligatoirement pour tous les états membres. Ces règlements ne sont obligatoires qu'une fois publiés dans le journal officiel sans que les pays aient besoin de l'intégrer dans leur législation nationale. C'est notamment le cas pour les attentes concernant la délivrance des autorisations de mise sur le marché (AMM), élément indispensable pour pouvoir vendre un médicament dans n'importe quel pays de l'union européenne.

Elle rédige aussi d'autres types de textes dont le but est d'harmoniser les pratiques au sein de l'union et donc de faciliter l'évaluation des médicaments pour l'accord de mise sur le marché. Ces textes sont :

- Les directives : elles fixent des objectifs que les états membres doivent atteindre. Pour cela ils peuvent transposer ces objectifs comme ils le souhaitent dans leur législation nationale dans un délai de 2 ans. Une fois transposée elle devient obligatoire.
- Les lignes directrices : permettent d'expliquer les standards et les attentes de l'EMA concernant la qualité de recherche clinique pour qu'un médicament puisse obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Ces lignes ne sont pas obligatoires mais il est très fortement recommandé de les suivre pour obtenir l'AMM (*autorisation de mise sur le marché*) tant convoité.

iv. *L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)*

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament est un établissement public français placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Les rôles de l'ANSM sont nombreux. (16)

Le premier est d'assurer la sécurité des produits de santé, notamment en octroyant les AMM en France. Cette autorisation n'est donnée qu'aux médicaments possédant des bénéfices/ risques positifs. Elle est obligatoire pour pouvoir dispenser un médicament en France.

L'ANSM assure la sécurité des médicaments avant et après leur mise sur le marché grâce à un système de surveillance des événements indésirables (effets non désirés ou néfastes sur les patients). Ce système comprend plusieurs types de vigilance : la pharmacovigilance, l'addictovigilance, l'hémovigilance, la réactovigilance et la veille publicitaire des médicaments.

Si des événements graves y sont identifiés, l'ANSM peut demander un rappel de lot, c'est-à-dire un arrêt de commercialisation du lot en question. Un rappel de lot a un impact très négatif sur l'image du laboratoire fabriquant puisqu'il est très médiatisé. Cela peut entraîner une perte de confiance des patients et des établissements de santé pouvant entraîner des pertes de marchés et donc des retombées économiques importantes. En cas de rapport bénéfices/ risques négatif l'ANSM peut même demander la suspension de commercialisation ou le retrait du marché du médicament concerné.

Son second rôle réside dans l'élaboration du guide des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) qui ont un caractère obligatoire pour toutes les industries pharmaceutiques en France. Les BPF sont intégrées dans le Code de la Santé Publique (CSP), code qui reprend toutes les directives européennes.

L'ANSM audite tous les 2 ans l'entièreté des sites de production en France. En fonction de son évaluation, elle peut décider de donner ou non l'autorisation de production. Cette prérogative illustre

le rôle de régulateur et disciplinaire de l'ANSM. En dehors du retrait ou de la suspension de l'autorisation de produire, elle peut attribuer des amendes administratives si des manquements graves aux obligations ont été détectés.

Son troisième rôle est de participer à l'élaboration des textes réglementaires du CSP, notamment en apportant des connaissances techniques, elle prodigue ainsi des conseils aux institutions responsables de leur rédaction et de leur adoption.

Son quatrième rôle est d'assurer l'éducation des patients notamment en informant en toute transparence les patients sur les produits mais aussi sur les pratiques médicales.

Il existe d'autres instances régissant des mailles géographiques plus petite qu'un pays, c'est le cas l'ARS (*Agence Régionale de la Santé*) mais elles ont des périmètres d'activité plus souvent de l'ordre de l'organisation du réseau de santé local et de surveillance. Elles n'ont pas d'impact direct sur les normes qualité imposées aux industries pharmaceutiques.

b. Les référentiels de la qualité pharmaceutique

i. Les référentiels à caractères obligatoires

EudraLex

L'EudraLex constitue le recueil officiel de la législation européenne régissant les médicaments à usage humain et vétérinaire. Il regroupe l'ensemble des règlements, directives et lignes directrices applicables, offrant ainsi un cadre réglementaire complet et cohérent. Il possède dix volumes :

- Volume 1 : réglementation générale sur les médicaments à usage humain et vétérinaire. Il contient notamment la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain qui régit la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, la publicité et la pharmacovigilance des médicaments dans l'UE.
- Volume 2 : directives pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché.
- Volume 3 : lignes directrices sur les recherches et le développement de médicaments à usage humain
- Volume 4 : principes et lignes directrices de Bonnes Pratiques de Fabrication (*BPF*) aussi appelées GMP (*Good Manufacturing Practice*) concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain. (17)

Les volumes 5,6,7 et 8 sont destinés à la production de médicaments à usage vétérinaire.

- Volume 9: directives traitant de la pharmacovigilance, c'est-à-dire la surveillance et le suivi des effets indésirables des médicaments après leur mise sur le marché.
- Volume 10: bonnes pratiques des essais cliniques pour les médicaments à usage humain.

Les GMP (Good Manufacturing Practice) ou BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) en français sont des référentiels qui regroupent les normes et les directives encadrant la fabrication des médicaments et des produits de santé. Leur objectif principal est de garantir la qualité des produits à chaque étape du processus de production pour prévenir toute erreur de fabrication. Mondialement, ces référentiels ont force de loi malgré de légères variations de dénomination et de contenu selon les pays. Ils sont rédigés par les instances précédemment décrites et sont accessibles sur leurs sites internet respectifs. Le processus d'élaboration se déroule ainsi :

- Les instances mondiales (OMS et ICH) rédigent les textes généraux.
- Les instances continentales ou nationales, comme l'agence nationale du médicament en France, les adaptent à leur contexte spécifique.

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication comme composante essentielle de l'assurance qualité. Elles garantissent l'uniformisation de la fabrication et du contrôle des produits selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation.

Les GMP sont apparues aux Etats-Unis en 1963 grâce à la FDA (Food and Drug Administration), autorité régulant les industries pharmaceutiques et alimentaire aux Etats-Unis. Elles apparaîtront en Europe en 1991 grâce à la rédaction de la directive 91/356/CEE et qui sera remplacée en 2003 par la directive 2003/94/CE pour y intégrer les médicaments expérimentaux puis mise à jour en 2014 pour y intégrer le management de la qualité.

Pour garantir la qualité, les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) s'appuient sur le diagramme d'Ishikawa, ou méthode des 5M:

- Milieu : les infrastructures doivent être adaptées à leur usage, entretenues, nettoyées, contrôlées, qualifiées et identifiées. Elles doivent être réfléchies en fonction de la sécurité du personnel et de la qualité du procédé afin d'éviter toute contamination des produits finis et des matières premières.
- Matériel : les attentes concernant le matériel sont identiques à celles du milieu.
- Méthode : les méthodes doivent répondre à des critères rigoureux : être formalisées par écrit, caractérisées par leur précision et leur exhaustivité, soumises à des processus de vérification et de validation, tout en demeurant accessibles aux utilisateurs concernés. Une actualisation périodique de ces méthodes s'avère indispensable. La documentation méthodologique se décline en plusieurs catégories, notamment les procédures, les modes opératoires et les instructions. Il incombe au personnel de maîtriser ces méthodes et de les appliquer avec rigueur. Par ailleurs, toute intervention doit faire l'objet d'un enregistrement à sa réalisation, présentant des caractéristiques de lisibilité, de datation et d'identification du rédacteur.
- Main d'œuvre : elle doit être formée et habilitée au poste de travail occupé.
- Matière : elles doivent être identifiées, contrôlées et qualifiées à chaque étape de vie du produit et ce même après leur mise sur le marché.

Selon les BPF, il est primordial d'auditer régulièrement tous ces aspects pour s'assurer de l'efficacité du système qualité mis en place dans l'entreprise. Chaque remarque lors de l'audit doit faire l'objet d'un travail d'amélioration.

Les 10 principes des BPF sont retrouvés dans les 4 parties du volume 4 de l'Eudralex:

- Partie 1 : traite des médicaments à usage humain et vétérinaire. C'est cette section qui va encadrer le projet décrit dans la partie III. Elle comporte 9 chapitres :
 - Le système qualité pharmaceutique ;
 - Le personnel ;
 - Les locaux et le matériel ;
 - Les documentations ;
 - La production ;
 - Le contrôle de la qualité ;
 - Les activités externalisées ;
 - Les réclamations, défauts qualité et rappels de médicaments ;
 - L'auto-inspection
- Partie 2 : traite des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments à usage humain et vétérinaire.
- Partie 3 : traite des documents relatifs aux BPF. Elle reprend les textes de l'ICH Q9 (*management du risque*) et de l'ICH Q10 (*Système qualité pharmaceutique*). Ce sont en réalité des guides qui ne doivent pas être obligatoirement respectés.
- Partie 4 : traite des BPF spécifiques aux médicaments de thérapie innovante.

Les BPF contiennent des annexes notamment la quinzième qui traite de la qualification. La qualification est une étape de tests qui permet de s'assurer qu'un système mis en place fonctionne selon les attendus et est adapté au processus de fabrication. C'est une pratique qui est indispensable pour la mise en place d'un nouveau système critique.

Code de la Santé Publique (CSP)

Le CSP regroupe l'ensemble des textes législatifs et réglementaires encadrant l'utilisation, la fabrication et l'exploitation du médicament en France. Il contient également tous les textes de lois encadrant la pratique médicale et les établissements de santé en France, il est donc obligatoire. Le CSP est organisé sous forme de livres, titres, chapitres et articles.

La pharmacopée

Il existe plusieurs pharmacopées en fonction des régions du monde. En France, trois pharmacopées sont en vigueur : la pharmacopée de l'OMS, la pharmacopée européenne ainsi que la pharmacopée française. Cette dernière, inscrite dans la législation nationale, contient des notions supplémentaires par rapport à l'europpéenne. La pharmacopée est une référence légale puisqu'elle regroupe un ensemble de normes et de monographies qui décrivent les exigences de qualité pour les médicaments, les substances actives, les excipients, les préparations pharmaceutiques et dispositifs médicaux. Elle décrit notamment les tests analytiques de chaque substance active et excipients ainsi que les méthodes de fabrication. Respecter la pharmacopée c'est s'assurer de l'identité et de la sécurité du médicament.

ii. Les référentiels non obligatoires

Les normes ISO :

L'ISO, acronyme de l'International Organization for Standardization, se traduit en français par « Organisation internationale de normalisation ». Fondée en 1946, cette organisation non gouvernementale a son siège à Genève, en Suisse. Elle regroupe plusieurs organismes nationaux de normalisation et s'appuie sur l'expertise de spécialistes dans divers domaines, tels que l'environnement, la sécurité de l'information, l'utilisation des prestations externes mais aussi du management de la qualité, nommé l'ISO 9001. L'objectif de l'ISO est de promouvoir l'uniformité des normes à l'échelle mondiale. Cela vise à garantir une gestion optimale des processus pour toutes les entreprises, quel que soit leur secteur d'activité ou leur taille. En France, c'est l'AFNOR (Association Française de Normalisation) qui est l'organisme habilité à certifier les entreprises conformes aux standards ISO.

Ces normes ne sont pas obligatoires, mais il est vivement recommandé d'en obtenir les certificats. Leur application permet, en effet, aux entreprises de fonctionner dans des conditions optimales. Par exemple, lorsqu'une industrie pharmaceutique met en œuvre la norme ISO 9001, cela témoigne de l'engagement conjoint de la direction et de l'ensemble du personnel dans une démarche qualité centrée sur le patient. Cette démarche repose sur une analyse approfondie des processus et des risques associés, basée sur des données factuelles et régulièrement actualisées. Ce qui entraîne des décisions d'amélioration du process éclairées permettant à une entreprise d'être plus concurrentielle et d'inspirer une confiance accrue chez les partenaires et les patients.

Après avoir présenté le cadre réglementaire pharmaceutique, il est évident que tout processus de production doit se conformer aux directives des autorités compétentes. Le respect de ces exigences est non seulement obligatoire pour l'autorisation de mise sur le marché mais aussi essentiel à la performance économique du laboratoire. Examinons maintenant comment ces principes réglementaires se traduisent concrètement dans les systèmes qualité déployés sur les lignes de production.

4. L'organisation de la qualité au sein d'une unité de production

Dans une industrie pharmaceutique il est important que tous les employés de l'entreprise œuvrent pour la qualité. En effet, la directive européenne 2017/1572 dit "Le fabricant établit et met en œuvre un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace, qui implique la participation active de la direction et du personnel des différents services concernés." (18)

Comme évoqué précédemment dans les BPF, la qualité s'étend à tous les éléments de l'usine : le milieu, le matériel, les personnes, le processus et les matières. Cette dimension globale explique pourquoi la gestion de la qualité est généralement répartie entre plusieurs services. Il est important que dans chacun de ces services une personne ait autorité, c'est-à-dire que, celle-ci possède les qualifications requises pour contrôler la qualité et qu'elle soit indépendante de la production.

Les différents services qui œuvrent pour la qualité sont notamment le service réglementaire, l'assurance qualité, le service qualification et validation, le contrôle laboratoire, la gestion des fournisseurs, les réclamations, la formation, la qualité opérationnelle, le service documentaire Dans l'explication d'un projet d'amélioration des réconciliations globales en fin de lot l'aspect qualité documentaire, opérationnelle et surtout la qualification d'un appareil seront développés.

a. Définition de la qualité en industrie

- Exigence de la qualité : Expression des besoins des patients en un ensemble d'exigences exprimé par des termes quantitatifs pour les caractéristiques d'une entité afin de permettre sa réalisation et son examen.
- Le management par la qualité : selon l'ICH Q10, repose sur un système structuré de gestion de la qualité couvrant toutes les étapes de la vie d'un médicament.
- Système qualité : ensemble de l'organisation des procédures, des processus et moyens nécessaires pour mettre en œuvre le management par la qualité. Ce système doit clairement définir les responsabilités pour chaque activité, spécifier comment cette activité doit être réalisée, avec quels moyens et dans quel objectif. Chaque objectif doit être illustré par une valeur d'un indicateur à atteindre. Enfin, le système qualité doit permettre d'assurer la maîtrise de cette qualité dans le temps afin de réduire les risques liés à un manque de qualité.
- Assurance qualité : "C'est la somme totale des mesures d'organisation prises afin de garantir que les médicaments sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés" (17). Ce sont des activités systématiques dont l'utilité est de s'assurer que la qualité du produit n'est pas dû au hasard, qu'elle a pu être démontrée et que celle-ci est pérenne. Pour résumer l'assurance qualité c'est planifier, faire, contrôler et agir tout en gardant une trace de chaque action.
- La qualité produit : ce sont tous les critères qui intéressent directement le patient. Elle contient les critères suivants : la qualité perçue, l'aspect, l'efficacité du médicament, sa sécurité, la durée de vie du produit, sa disponibilité, la conformité aux standards et les fonctionnalités supplémentaires.

b. La qualité documentaire

Pour résumer les notions abordées précédemment, un médicament de qualité est celui qui satisfait pleinement aux exigences réglementaires tout en répondant aux besoins, qu'ils soient exprimés ou implicites, des patients. Ces exigences sont ensuite traduites par l'entreprise en spécifications de production. C'est à ce moment précis que les méthodes et la gestion documentaire entrent en jeu. L'objectif est de détailler comment réaliser une activité, à quel moment, avec quels outils et matières, et de préciser le rôle de chacun.

Les documents doivent également permettre de tracer l'ensemble des activités réalisées. Ils servent ainsi à vérifier la conformité des processus, à analyser les écarts et à identifier des axes d'amélioration. Une gestion rigoureuse de ces documents garantit la justification de chaque décisions prises. Dans l'industrie, ces exigences se traduisent par la création de différents types de documents tel que :

- Des standards : Un standard est un document écrit et formel constitué d'un ensemble de normes ou de règles communes à une entité pour réaliser des tâches de manière uniformes et conformes aux attendus. Il vise à faciliter l'interopérabilité, à réduire les erreurs humaines et à garantir un produit conforme dès la première réalisation. Augmentant ainsi l'efficacité du procédé de production. Ce document est écrit par des experts et validé par différents services, garantissant ainsi sa justesse et sa robustesse. Toutefois, il est essentiel de s'assurer que ce standard soit compréhensible par toutes les personnes amenées à l'utiliser.
- Des procédures : une procédure est également un document écrit et formel qui s'inscrit dans une démarche globale. Les procédures découlent et précisent les standards, elles servent à structurer les processus et garantissent l'inscription de l'ensemble des tâches dans une démarche formalisée. Elles précisent les responsabilités de chacun, c'est-à-dire qui doit faire quoi et quand, mais elles ne renseignent pas sur le comment. Dans les BPF la procédure est décrite comme s'ensuit : "Description des opérations à effectuer, des précautions à prendre ou des mesures à prendre dans un domaine, directement ou indirectement en rapport avec la fabrication des médicaments." (19)
- Des modes opératoires : ce sont des documents écrits qui sont généralement rattachés à une procédure. Ils servent à détailler la manière dont une tâche ou un processus doit être réalisé. Ils décrivent les étapes de façon clair et ordonné, tout en fournissant des instructions sur les ressources nécessaires. En outre, ils incluent des consignes de sécurité.
- Les enregistrements : ils sont construits à partir de tous les documents précédents. Ils permettent d'enregistrer, en temps réel, toutes les données brutes issues de l'activité. Chaque donné brute doit être reliée à l'identité de la personne les ayant produites. Ils sont la preuve de la réalisation de l'action. Ils peuvent prendre la forme de cahiers d'enregistrement ou alors de dossier de lot.

La Figure 6 représente une pyramide documentaire. A la base se trouvent les documents qui régissent globalement les activités et s'adressent à un public large. En progressant vers le sommet, les documents deviennent plus spécifiques et contiennent des informations plus précises. Ces documents ne traitent pas obligatoirement de la fabrication d'un médicament, ils peuvent concerner n'importe quel processus dans une entreprise.

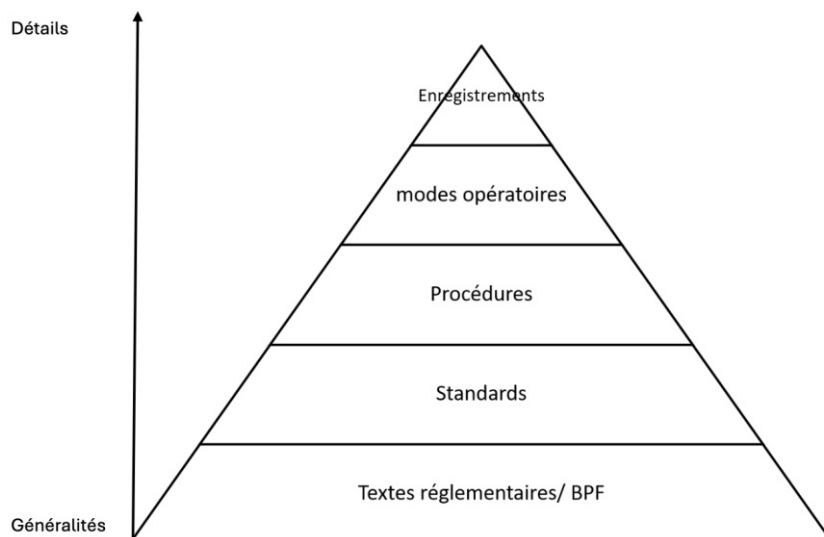


Figure 8 Pyramide documentaire

En revanche, le processus de production ne parle que de la fabrication d'un médicament et décrit de manière détaillée et standardisée les opérations de production. Il garantit non seulement la répétabilité du processus, mais aussi la conformité du produit aux attentes du marché. Chaque processus de fabrication est spécifiquement adapté à une substance active, un dosage et une présentation finale. Il comprend notamment : la dénomination du produit, son dosage, sa forme galénique, le nom et les quantités de matières premières, le matériel requis, l'ensemble des contrôles, ainsi que les étapes de production et leurs paramètres critiques.

Il existe également d'autres documents, tel que, les rapports d'activité. Ces derniers synthétisent les étapes achevées, permettant un support d'information, d'analyse et d'élaboration d'actions visant à reproduire une situation optimale tout en évitant les situations critiques.

Tous ces documents servent de support à l'application du système A.L.C.O.A. (*Attributable, Lisible, Contemporaneous, Original, Accurate*), exigé par l'OMS et l'EMA pour garantir la traçabilité du produit. Ce système implique que toutes les données soient :

- A : Attribuable : à une personne, une activité, à une date.
- L : Lisible : une donnée claire et accessible assurant la transmission et la compréhension correcte de toutes les informations. Pour augmenter la lisibilité grand nombre de laboratoires pharmaceutiques augmentent l'utilisation de supports informatiques et diminuent les données manuscrites.
- C : Contemporaines : toute donnée doit être renseignée en temps réel et sur la version en vigueur du support.
- O : Originales : la donnée doit être conservée sous sa forme initiale
- E : Exactes

L'ensemble de ces documents constitue le socle de la gestion qualité du laboratoire et de la production. Ils doivent s'appuyer sur des méthodes validées scientifiquement ou par l'expérience, être régulièrement mis à jour et rester constamment accessibles aux équipes.

Cette documentation représente un élément clé du système de management de la qualité et est systématiquement contrôlé lors des inspections réglementaires. Pour anticiper ces évaluations,

l'entreprise doit conduire des audits internes réguliers et mettre en œuvre des actions correctives et préventives en cas de non-conformité détectée.

c. Gestion des déviations qualité

Selon les BPF, un écart qualité est défini comme une “déviation par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi”(19). Cette définition implique qu'elle résulte d'une exécution de tâche non conforme aux directives formelles et approuvées du laboratoire pharmaceutique. Une déviation qualité peut survenir sur tout type d'activité. Un tel écart compromet la garantie d'une maîtrise de la qualité et peut entraîner différents risques.

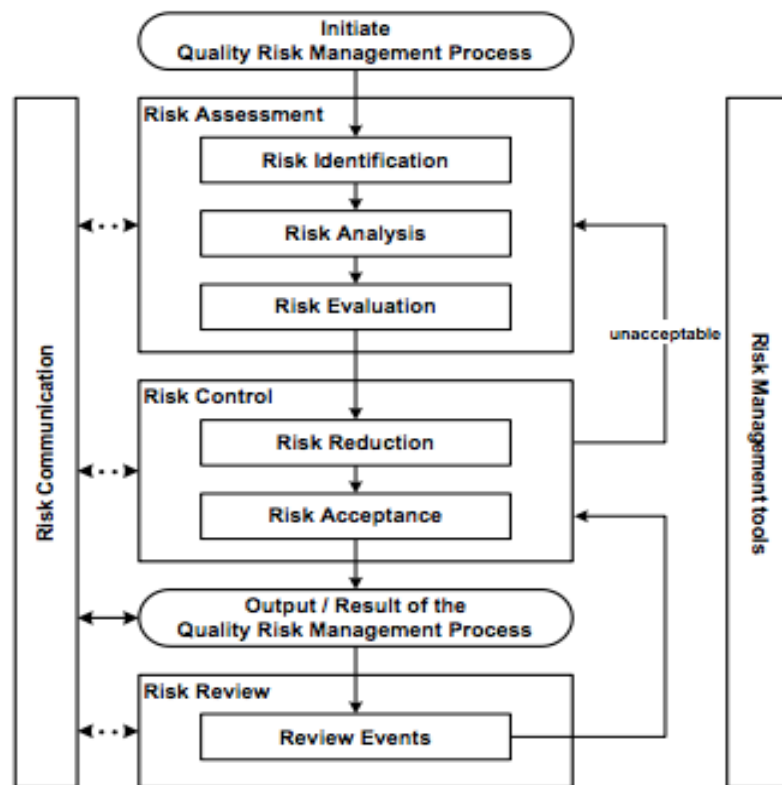
Selon l'ICH Q9, un risque se définit comme “la combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de la gravité de ce dommage” (20), il peut aussi prendre en compte la capacité à détecter le dommage. Selon son spectre de survenue un risque peut entraîner différentes conséquences, tel que :

- Risque sur la santé du patient
- Risque de perte de l'information
- Risque réglementaire
- Risque de détérioration de la réputation de l'entreprise
- Risque financier

Il est primordial de gérer ce risque en identifiant sa nature, son occurrence, ses conséquences, ses causes profondes ainsi que de suivre et analyser la tendance de son évolution pour de le maîtriser et le limiter. Cette démarche systématique et proactive est appelée “management par le risque” ou “quality risk management” en anglais. Son efficacité garantit un produit de très haute qualité. Conformément à l'ICH Q9, elle repose sur 3 questions fondamentales :

1. Qu'est-ce qui pourrait mal tourner ?
2. Quelle est la probabilité que cela se produise ?
3. Quelles sont les gravités des conséquences ?

La Figure 7 représente le processus de management par le risque selon l'ICH Q9. Cette figure illustre plusieurs concepts évoqués précédemment : l'apparition du risque, la description et l'analyse du risque, la mise en place d'outils de maîtrise du risque, le suivi des résultats induits par les actions mises en place et la revue périodique du risque.



Sur cette image à droite est représenté “Risk management Tool” qui se traduit en français par “les outils du management par le risque”. La méthode du QQQCCP signifie :

- Qui : quelle est la personne qui a découvert le risque et qui est concerné par ce risque.
- Quoi : qu'est ce qui n'est pas conforme au procédé validé et qu'est-ce que le risque entraîne.
- Où : à quel endroit est survenu la non-conformité. L'endroit peut être une étape du procédé ou un lieu physique.
- Quand : date et durée à laquelle l'écart qualité s'est produit.
- Comment : description de la méthode et les moyens utilisés ayant générés la situation d'écart.
- Combien : nombre de non-conformités découvertes mais aussi quantification de l'impact financier.
- Pourquoi : quelle est la raison d'apparition du risque.

Cette méthode est l'outil le plus connu du management par le risque. Elle propose les questions à se poser pour effectuer un état des lieux du risque. Bien décrire le problème permet in fine de mettre en place des actions de maîtrise du risque adapté.

L'étape du "risk assesement" signifie en français "L'évaluation du risque". Cette notion est définie par l'ICH Q9 comme "la comparaison du risque estimé avec des critères de risque donnés à l'aide d'une échelle quantitative ou qualitative afin de déterminer l'importance du risque". Cette évaluation se base

sur le “quoi et combien” du QQQCCP. Elle “doit être basée sur des connaissances scientifiques, sur des expériences, des données historiques, des analyses théoriques, des opinions éclairées et les préoccupations des parties prenantes.” Cette approche souligne l’importance de la consignation de toutes les données brutes à l’aide d’un système documentaire complet.

L’évaluation du risque permet ensuite d’établir des niveaux de criticité qui sont :

- Non significatif : la conséquence de ce risque est très faible, ce qui permet de considérer le risque comme acceptable.
- Significatif : le risque n’est pas acceptable car il possède un impact potentiel ou réel. Néanmoins, la conséquence du risque peut varier du fait de sa nature et sa gravité. Il sera classé à travers une échelle quantitative procédurée. Cette échelle prend en compte la fréquence d’apparition, la facilité de détection et la traduction numérique de la gravité d’impact. Les classes y sont :
 - Défaut mineur : il a un impact limité et entraîne un risque indirect sur la qualité du produit ou la sécurité des utilisateurs. Dans ce cas, l’écart qualité n’induit pas systématiquement d’actions immédiates mais requière une surveillance au cours du temps.
 - Défaut majeur : il entraîne un risque direct sur la qualité du produit et la sécurité du patient. Dans ce cas, il est nécessaire de fournir des actions immédiates. C’est-à-dire des actions simples mais rapide à mettre en place afin d’éliminer le risque présent ou d’en limiter les impacts. Ces actions ne permettront pas d’éviter la réapparition du risque.
 - Défaut critique : le risque encouru est très important et doit faire l’objet d’un travail prioritaire et approfondi.

L’ensemble de cette démarche est communément appelé “investigation qualité”, elle doit être initiée immédiatement pour chaque écart qualité détecté. Elle doit être conduite par une équipe d’experts habilités, c’est-à-dire formés et ayant reçu une autorisation d’effectuer ces analyses. La liste précédente met en évidence que l’effort d’investigation exigé varie en fonction de la criticité de l’écart. En effet, l’ICH Q9 notifie que “le niveau d’effort, de formalité et de documentation du processus de gestion du risque pour la qualité doit être proportionnel au niveau de risque.”(21)

Ensuite, le processus du management par le risque qualité préconise un travail ciblé sur le contrôle du risque, c’est l’étape de “risk control”. Cette approche adapte l’importance et le type d’action en fonction de la classe attribuée lors de l’évaluation du risque. Divers leviers de contrôle et réduction du risque peuvent être mis en place, tels que :

- Réduire l’occurrence du défaut : les actions permettant de diminuer la fréquence d’apparition agissent sur les causes profondes du risque. Ces causes sont celles à l’origine de l’écart qualité. Ce sont des actions dites préventives. Ces actions sont chronophages puisqu’elles nécessitent une analyse poussée de l’évènement. Cependant, elles sont prioritaires sur les autres puisqu’elles permettent d’éviter la réapparition du défaut et donc le travail supplémentaire engendré par l’ensemble du processus d’investigation qualité.

- Réduire la gravité de la conséquence : A ce stade le risque est déjà présent. Les actions consistent alors à retirer le risque souvent par une action physique. Exemple, si ce défaut porte un élément du conditionnement non conforme alors il sera systématiquement retiré. Ce sont des actions immédiates appelées actions correctrices. La plupart du temps elles nécessitent un grand nombre de ressource.
- Augmenter la détection du défaut : ce levier consiste à créer ou améliorer des moyens physiques ou visuels de détection d'un défaut, tel qu'un système de vision automatisé, ajouter des contrôles horaires, mettre en place des seuils d'alarmes.... L'identification sera donc plus simple, plus précise et plus rapide. L'objectif est de diminuer les déviations qualitatifs avec un impact important en accélérant le processus d'alerte. De petites actions immédiates suffiront pour rétablir la production d'un produit de qualité.

La dernière étape du management par le risque est l'évaluation des résultats et le suivi des tendances d'évolution du risque. Cette étape permet de vérifier l'efficacité des actions choisies. Elle doit être réalisée par le service ayant déclaré la déviation et de manière cyclique. Pour mener à bien cette étape, il est nécessaire de mettre en place des indicateurs permettant de traduire numériquement les objectifs définis initialement.

Les indicateurs doivent être :

- Mesurables : exprimés par des valeurs chiffrées permettant une quantification objective (pourcentages, ratios, fréquences, ...).
- Pertinents : ils doivent avoir un lien direct avec l'objectif ou le phénomène qu'il vise à mesurer.
- Fiables : les données doivent être précises, vérifiables et leur valeur doit être régulièrement mise à jour.
- Comparables : ils doivent permettre de faire des comparaisons dans le temps ou entre différents contextes.
- Compréhensibles : l'objectif y doit être clairement défini à l'aide d'une valeur cible. L'objectif doit aussi être compréhensible par tous, même pour des personnes externes à l'entreprise puisque des indicateurs peuvent permettre de dialoguer facilement avec ses fournisseurs, ses sous-traitants, les autorités ainsi qu'avec les patients.

L'évaluation de la qualité de production peut s'appuyer sur plusieurs indicateurs, notamment

- Le nombre de déviations qualité ouvertes par périodes défini
- Le nombre de retraitements par unité de temps défini. Un retraitement représente des étapes supplémentaires de production pour obtenir un produit fini.
- Le nombre de non-conformités par lot
- Le pourcentage de dossiers de lots acceptés par unités de temps défini
- Le nombre d'audits réussis
- Le temps de résolution de non-conformité

L'ensemble de ces pratiques sont aussi inscrites dans les BPF partie 3 "gestion du risque qualité (ICHQ9)" et "système qualité pharmaceutique (ICH Q10)". (19)

d. L'étroite liaison entre gestion de la qualité et performance de production

La production pharmaceutique et sa performance sont des notions qui seront examinées en détail dans la partie II. Cependant, la performance peut être simplement définie comme le nombre de produits finis fabriqués par unité de temps sur une ligne de production donnée. Une performance élevée permet de livrer davantage de produits finis tout en réduisant les coûts de production. Cela s'explique par l'utilisation optimisée des lignes de production, impliquant moins d'équipements et une réduction de la main d'œuvre requise.

La qualité et la performance de production sont intrinsèquement liées dans l'industrie pharmaceutique. Une non-conformité qualitative déclenche une série d'actions coûteuses et chronophages qui impactent significativement la performance globale. Dès l'identification d'un défaut, les lignes de production sont suspendues pour permettre l'évaluation initiale du problème. Cet arrêt engendre des coûts importants en termes de main-d'œuvre, d'utilisation des locaux et des équipements, sans pour autant générer de revenus. Parallèlement, un processus rigoureux de management du risque est mis en œuvre, mobilisant d'importantes ressources humaines.

L'étape cruciale du tri post-production nécessite une inspection minutieuse de toutes les unités produites. Cette phase mobilise un personnel nombreux, du matériel spécifique et des locaux dédiés. L'objectif primordial est de garantir la sécurité du produit final pour les patients en identifiant et en écartant toutes les unités présentant des défauts. À la suite de ces tris, un retraitement peut s'avérer nécessaire.

Les BPF définissent précisément cette étape comme suit : 'La reprise, à un certain stade de la production, de la totalité ou d'une partie d'un lot de produit de qualité non conforme en vue de lui conférer la qualité requise par une ou plusieurs opérations supplémentaires ». (19) Cette approche vise à limiter les pertes de produit fini et à optimiser les ressources investies. Cependant, dans les cas où le produit ne peut être mis en conformité malgré ces efforts sa destruction devient inévitable. Cette issue entraîne une perte financière significative pour le laboratoire représentant non seulement la valeur du produit lui-même mais aussi l'ensemble des ressources mobilisées tout au long du processus de production et de contrôle.

L'impact économique de ces traitements supplémentaires est particulièrement significatif car, malgré les surcoûts engendrés, le prix de vente du médicament reste identique à celui d'un lot produit dans des conditions optimales. Cette contrainte réduit considérablement la marge financière du laboratoire pouvant même conduire à une commercialisation à perte. Les déviations qualité peuvent également entraîner des retards significatifs dans les délais de livraison avec des conséquences graves à plusieurs niveaux. Pour les patients, une rupture de stock notamment de médicaments vitaux, peut avoir des répercussions critiques sur leur santé allant jusqu'à mettre leur vie en danger par l'interruption de traitements essentiels.

Sur le plan réglementaire et commercial le laboratoire producteur s'expose à des sanctions financières de la part des autorités compétentes en cas de non-respect des engagements de livraison. Des problèmes récurrents peuvent conduire les autorités à se tourner vers d'autres fournisseurs, entraînant une perte de marché.

Au niveau de la production, pour respecter les dates limites de livraison le planning doit être réorganisé en urgence. Ces ajustements, souvent au détriment de la performance, créent un effet domino

affectant d'autres médicaments destinés à différentes régions impactant potentiellement la santé d'autres groupes de patients.

Plus grave encore un défaut non détecté qui atteint le marché expose directement les patients soit à des effets néfastes dus à un médicament défectueux soit à l'absence de traitement vital. De tels incidents, une fois signalés, peuvent gravement entacher la réputation du laboratoire voire entraîner le retrait de son autorisation de production.

À l'inverse, un laboratoire où l'ensemble du personnel est mobilisé pour maintenir et améliorer son processus qualité bénéficie d'avantages multiples : une meilleure organisation du personnel, une efficacité accrue des processus, une qualité supérieure des produits finis, une compétitivité renforcée, et une adaptation aux évolutions réglementaires et commerciales. En définitive, garantir une haute qualité tout au long du processus de production participe à une optimisation de la performance productive et économique. Cette approche du "bon du premier coup" permet au laboratoire de maintenir des prix compétitifs et d'assurer sa pérennité dans un marché concurrentiel, tout en garantissant la sécurité des patients et le respect des exigences réglementaires.

Afin de mieux comprendre les mécanismes et les enjeux de cette gestion rigoureuse, il convient d'explorer en détail le processus de production pharmaceutique et les leviers permettant d'en améliorer la performance.

II. La production industrielle

1. La production

a. Définition de la production

La production est l'ensemble "des opérations concernant la préparation d'un médicament, depuis la réception des matières premières et des articles de conditionnement, en passant par leur traitement et le conditionnement, jusqu'à l'obtention du produit fini." (19 p.402)

La production pharmaceutique, est un processus complexe et rigoureusement encadré. En France, ce cadre est assuré, majoritairement, par le chapitre 5 de la partie 1 des BPF.

Il est important de revenir sur les termes utilisés dans la définition de la production pour comprendre son processus. Ces définitions sont :

- Matières premières : "Toute substance utilisée dans la fabrication d'un médicament, à l'exclusion des articles de conditionnement." (19 p. 401)
- Articles de conditionnement : "Tout élément utilisé lors du conditionnement d'un médicament, à l'exclusion de l'emballage destiné au transport ou à l'expédition. Les articles de conditionnement sont appelés primaires ou extérieurs selon qu'ils sont respectivement destinés ou non à être en contact direct avec le médicament." (19 p. 399). Le détail du conditionnement est décrit dans la partie I.1 "définition du médicament" de cette thèse.
- Le traitement : ici le traitement peut être compris comme l'enchaînement des actions de fabrication ayant pour objectif d'ajouter les qualités requises à un médicament mais aussi à d'autres opération tel que les contrôles de conformité à chaque étape du cycle de vie des matières premières et articles de conditionnement. Ces actions sont dictées par la recette de fabrication qui est définie comme un document qui "détaille l'ensemble des matières premières, équipements et systèmes informatisés (*s'il y a lieu*) à mettre en œuvre (*au cours de la fabrication*) et précise toutes les instructions de fabrication, de conditionnement, d'échantillonnage et de contrôle. Les contrôles en cours de fabrication et les technologies analytiques des procédés doivent être également décrits, le cas échéant, avec leurs critères d'acceptation." (19 Partie I Chapitre 4 p.32.). Chaque recette de production est spécifique à un produit fini.
- Conditionnement : voir définition donnée dans partie I.1. "définition du médicament" de cette thèse.
- Produit fini : "Médicament qui a subi tous les stades de la fabrication, y compris le conditionnement" (19 p. 402). Aucune transformation supplémentaire n'est nécessaire. C'est le produit tel qu'il est commercialisé sur le marché et qui est prêt à la consommation.

Ne sont pas décrit dans la définition de la production les produits semi-finis qui sont, selon les BPF, des "produits partiellement manufacturés qui doivent encore subir d'autres étapes de fabrication avant de devenir un produit fini." (19 p. 402)

b. Exemple lors d'une production d'un antithrombotique injectable

Cette thèse prend place au sein du service conditionnement de Lovenox. Le Lovenox est un anticoagulant à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), l'énoxaparine sodique. Cette substance active est utilisée soit en dosage préventif pour empêcher la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins ou en curatif. En curatif, les caillots sont déjà présents, l'énoxaparine permet alors de supprimer ces caillots ou leur extension et d'en éviter la récurrence. Son administration est indiquée chez :

- Les opérés récents ;
- Les malades alités ou immobilisés ;
- Les patients atteints de cancer actif ;
- Les patients atteints du syndrome coronarien aigu et de l'infarctus du myocarde en association avec l'aspirine.

La première étape de production du Lovenox est la fabrication de la substance active, l'héparine sodique. Pour cela, une extraction de l'héparine non fractionnée est nécessaire. Elle se fait à partir de la muqueuse intestinale de porc à l'aide de procédés enzymatiques ou chimiques pour isoler les glycosaminoglycanes présents dans les tissus. Une fois obtenue, un ensemble de techniques de purification sont obligatoires tels que la filtration et la chromatographie afin de supprimer l'ensemble des contaminants.

Ensuite, un fractionnement doit intervenir pour réduire le poids de l'héparine non fractionnée et obtenir l'énoxaparine de bas poids moléculaire. À l'issue de ce processus, l'énoxaparine de bas poids moléculaire est obtenue sous forme de poudre. Ce produit est considéré comme semi-fini car non utilisable dans sa forme originelle.

Le Lovenox se présente sous forme de seringues injectables à administration sous-cutanées. L'énoxaparine doit donc être mise sous forme de solution stérile. La stérilité est définie par les BPF comme une "absence de tout organisme vivant". La notion d'organismes non vivants est également très importante puisque leur présence peut provoquer l'apparition de caillots sanguins. Cet événement est contraire à l'indication initiale de l'héparine entraînant un risque vital pour le patient. Les conditions de production doivent donc être strictement maîtrisées et doivent répondre à toutes les exigences relatives à la stérilité des produits. Celles-ci sont exposées dans l'annexe 1 des BPF. Les deux prochaines étapes doivent donc se dérouler dans des zones à atmosphères contrôlées. Ce sont des "zones dont le contrôle de la contamination particulaire et microbienne dans l'environnement est défini et qui sont construites et utilisées de façon à réduire l'introduction, la multiplication ou la persistance de substances contaminantes." (19 p. 404). Ces étapes sont :

- La mise en solution : cette étape consiste à dissoudre la substance active solide dans un solvant approprié pour former une solution homogène. Elle comprend plusieurs sous-étapes : la sélection des matières premières, la pesée et la mesure de la substance active et des excipients, la dissolution sous agitation et la filtration. À l'issue de ce processus, un produit semi-fini sous forme liquide est obtenu. Ce produit, contenu dans une cuve, servira de matière première pour la suite du processus.
- Le remplissage : c'est en réalité la première étape de conditionnement. Le remplissage consiste à insérer le produit dans une seringue stérile, puis à la fermer avec un joint de piston pour maintenir la stérilité de la solution. Cette étape produit un semi-fini sans dispositif d'injection.

Pour répondre aux différents besoins patients, deux formats sont fabriqués : des seringues préventives de 0,5 mL (20 mg, 40 mg) et des seringues curatives de 1 mL (60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg et 150 mg), présentant des variations significatives en poids et en taille.

- Le mirage : c'est une méthode d'inspection visuelle qui permet d'évaluer plusieurs paramètres essentiels : l'absence de particules visibles en suspension, la limpidité de la solution ainsi que l'intégrité des composants critiques tels que : la seringue, le joint de piston et le RNS (*bouchon garantissant la stérilité de l'aiguille*). Cette étape de contrôle, non invasive pour le produit intermédiaire permet l'écartement des unités non conformes, assurant ainsi la qualité et la sécurité du produit final.
- Le conditionnement : au cours de cette étape, différents types de produits intermédiaires sont générés en fonction de leur progression sur la ligne de production. Plus le médicament avance sur la ligne, plus il passe dans différentes machines et plus il acquiert d'articles de conditionnement. L'ensemble du processus sera exposé en détail dans la partie II.3.b. La présente section se concentrera uniquement sur les articles de conditionnements ajoutés aux seringues issues du mirage :
 - Tige : elle permet d'exercer une pression provoquant la sortie de la solution de la seringue. C'est donc la tige qui permet l'administration du produit.
 - Étiquette : permet l'identification complète du produit : sa nature, son dosage, sa forme, sa date de fabrication, son numéro de lot, sa date de péremption, le laboratoire fabriquant.
 - Safety : c'est un dispositif de sécurité apposé autour du corps de la seringue. L'objectif est d'éviter les accidents d'exposition au sang. Lors de l'injection du produit la tête de la tige vient buter contre un système en plastique qui libère un ressort entraînant avec lui un tube plastique. Ce tube se bloque autour de l'aiguille usagée sans possibilité de remonter. Le safety n'est pas obligatoirement ajouté à la seringue, il ne se fait qu'en cas de demande des autorités ou des besoins patients. Une seringue équipée d'un safety possède un diamètre plus important que les seringues nues.
 - Blister : dispositif en plastique qui permet d'isoler le produit de son environnement extérieur

L'ensemble de ces constituants sont visibles sur la Figure 8

- Notice : doit contenir toutes les informations utiles aux patients
- Étui : c'est une "boîte" en carton qui permet de regrouper les blisters de seringues et la notice. C'est la présentation qu'on retrouvera sur le marché. Il doit être illustré des mêmes informations que les étiquettes.



Figure 10 Composants

c. La production, pas qu'une simple gestion de matières

La production pharmaceutique s'inscrit dans un système complexe qui va bien au-delà de la simple association des matières et des techniques de fabrication. Selon le guide BPF, un système se définit comme "un ensemble structuré d'opérations et de techniques interactives qui sont réunies pour former un tout organisé"(19 p. 403).

Le chapitre 1 des BPF établit les fondements d'un processus de production qualitatif, reposant sur la maîtrise des "5M" : Méthodes, Matières, Matériaux, Main d'œuvre et Milieux. Ces exigences sont détaillées dans les chapitres suivants des BPF, notamment le chapitre 2 concernant le personnel, le chapitre 3 concernant les locaux et le matériel et le chapitre 4 concernant la documentation.

Au-delà des aspects techniques, la conception d'un processus de fabrication intègre des paramètres stratégiques interconnectés : la nature du médicament et son besoin thérapeutique, les volumes de production, l'aspect économique (*coûts des matières premières et du produit fini*) ainsi que les contraintes techniques de fabrication (*température, classe environnementale...*).

L'enjeu majeur de cette production est double : optimiser les volumes de production tout en garantissant une qualité parfaite et ajuster la production aux besoins du marché pour optimiser la gestion des stocks.

2. Les types de productions

(24) Il existe plusieurs types de productions industrielles, chacune d'elle va différer dans son organisation, son efficacité et ses inconvénients. Il existe la production :

- Par projet : elle concerne les produits uniques et coûteux nécessitant un faible volume. En pharmaceutique la production par projet est retrouvée dans le développement de médicaments orphelins ou de thérapies personnalisées. La production par projet est caractérisée par une automatisation faible, une implantation de production fixe et des délais de production longs.
- Intermittente : elle est utilisée dans les industries produisant des produits variés en faibles quantités. Cette production s'apparente à celle par projet à la différence que celle-ci utilise des postes de charges génériques et flexibles permettant différentes formulations. Elle est utilisée pour les lots cliniques et le développement de nouveaux médicaments.
- Par lot : également appelée production par campagne, cette méthode repose sur la fabrication de produits similaires regroupés en "lots". Particulièrement adaptée à la production de médicaments tels que des comprimés, gélules et vaccins elle permet une traçabilité complète et des contrôles qualités rigoureux à chaque étape. La section II.3 sera consacrée à l'analyse approfondie de ce type de procédé, qui constitue la cadre de la fiabilisation des réconciliations.
- Répétitive : aussi appelée production en ligne, elle est utilisée pour des besoins importants en produits identiques ou comportant très peu de variations. Les équipements y sont fortement automatisés et reliés en ligne de production. Les changements sont complexes mais la productivité est maximale.

- Continue : est un système de fabrication ininterrompue, 24 heures sur 24, 7 jours sur 7. Ce type de production est souvent utilisé pour des produits standardisés de forts volumes en vrac ou en liquide. C'est le cas des productions de principes actifs. L'implémentation et les caractéristiques de cette méthode est identique à la production répétitive excepté le fait qu'il ne s'y produit aucun changement ni arrêt de ligne. Cette production est difficile à mettre en place car elle nécessite des contrôles en continu et une validation poussée du processus selon les normes des BPF.

3. La production par lot

La production par lot est prédominante dans l'industrie pharmaceutique. Cette méthode de production servira de cadre au projet de fiabilisation des réconciliations puisque c'est celle utilisée au sein du service conditionnement d'héparine.

i. *Les caractéristiques de la production par lot et son implémentation*

Les BPF définissent le lot comme une "Quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène"(19 p. 401). La production par lot se caractérise par la fabrication d'une quantité définie de produit fini avant de passer à un autre produit ou à une variante.

La traçabilité est un élément crucial dans ce processus. Chaque production se voit attribuer un numéro de lot unique défini par les BPF comme une « *Combinaison caractéristique de chiffres et/ou de lettres qui identifie spécifiquement un lot* »(19 p.402). Ce numéro accompagne le médicament tout au long de sa vie permettant sa traçabilité non seulement au sein du laboratoire mais également après sa mise sur le marché. L'importance de cette traçabilité est soulignée par la directive 2011/62/UE de Parlement européen. Le numéro de lot est déclaré dans une base nationale, ce qui permet également de lutter contre les falsifications de médicaments.

Dans le contexte spécifique de la production d'héparine, toutes les lignes de conditionnement sont organisées de manière homogène. La différence principale réside dans l'ajout de quelques machines entre la production de seringues nues et celle de seringues avec dispositif de sécurité. Chaque ligne est constituée d'un enchaînement précis de machines, chacune jouant un rôle unique et contribuant à l'acquisition de toutes les fonctionnalités du produit fini.

Bien que les équipements soient automatisés la présence d'une main d'œuvre reste indispensable. Les opérateurs ont pour rôle d'alimenter les machines en matières premières et en article de conditionnement tout en intervenant en cas de dysfonctionnements techniques. Étant donné la grandeur significative d'une ligne de production, une seule personne ne pourrait en superviser l'ensemble. C'est pourquoi la ligne est divisée en plusieurs postes de travail, chacun ayant une charge de travail équivalente.

L'organisation de ces lignes est représentée sur la Figure 9. Une ligne fonctionne de cette manière :

- Poste de travail N° 1:

1. La remise en ligne : cette machine permet d'aligner les produits semi- finis engagés sur lignes. Ces produits sont des seringues issues du mirage. Elles sont en vrac dans des petits bacs en plastique de quantité déterminée.
2. L'assembleuse tige : ajoute la tige dans le joint de piston de la seringue, permettant l'administration du produit par poussée. La tige est de couleur différente selon les dosages de substance active, ce qui améliore la différenciation visuelle entre les produits. Cette distinction facilite l'identification rapide du dosage et réduit le risque de confusion lors du conditionnement et de l'utilisation.
3. Assembleuse safety (*sauf si production de seringue nues*) : cette étape permet l'ajout du safety autour de la seringue nue.
4. L'étiqueteuse : elle permet l'ajout de l'étiquette d'identification du produit.

- Poste de travail N°2 :

5. La thermoformeuse : permet de former les blisters en PVC, type de plastique, puis de les sceller à l'aide d'un papier en cire.
6. La plieuse de notice : elle permet de couper les notices en papier à partir d'un rouleau de notice puis de les plier unitairement.
7. L'encartonneuse : permet d'ouvrir un étui puis d'y glisser la notice et le blister.
8. La trieuse pondérale : permet de s'assurer que l'étui contient tous articles nécessaires par contrôle du poids. Ce poids est prédéterminé à partir des éléments requis dans la recette de production.
9. Le module Antarès : permet d'ajouter les mentions variables sur l'étuis, tel que la date de péremption et le numéro de lot.

- Poste de travail N°3 :

10. Encaisseuse : cette machine regroupe les étuis dans un carton.
11. Cobot : c'est un bras automatisé équipé de ventouses permettant de saisir les cartons puis de les empiler sur une palette en bois. La disposition des cartons est régie par un plan de palettisation chargée dans le cobot. C'est la recette de production qui informe quel plan de palettisation utiliser.
12. Filmeuse : permet de filmer l'ensemble des cartons sur la palette afin de faciliter son stockage et son transport.

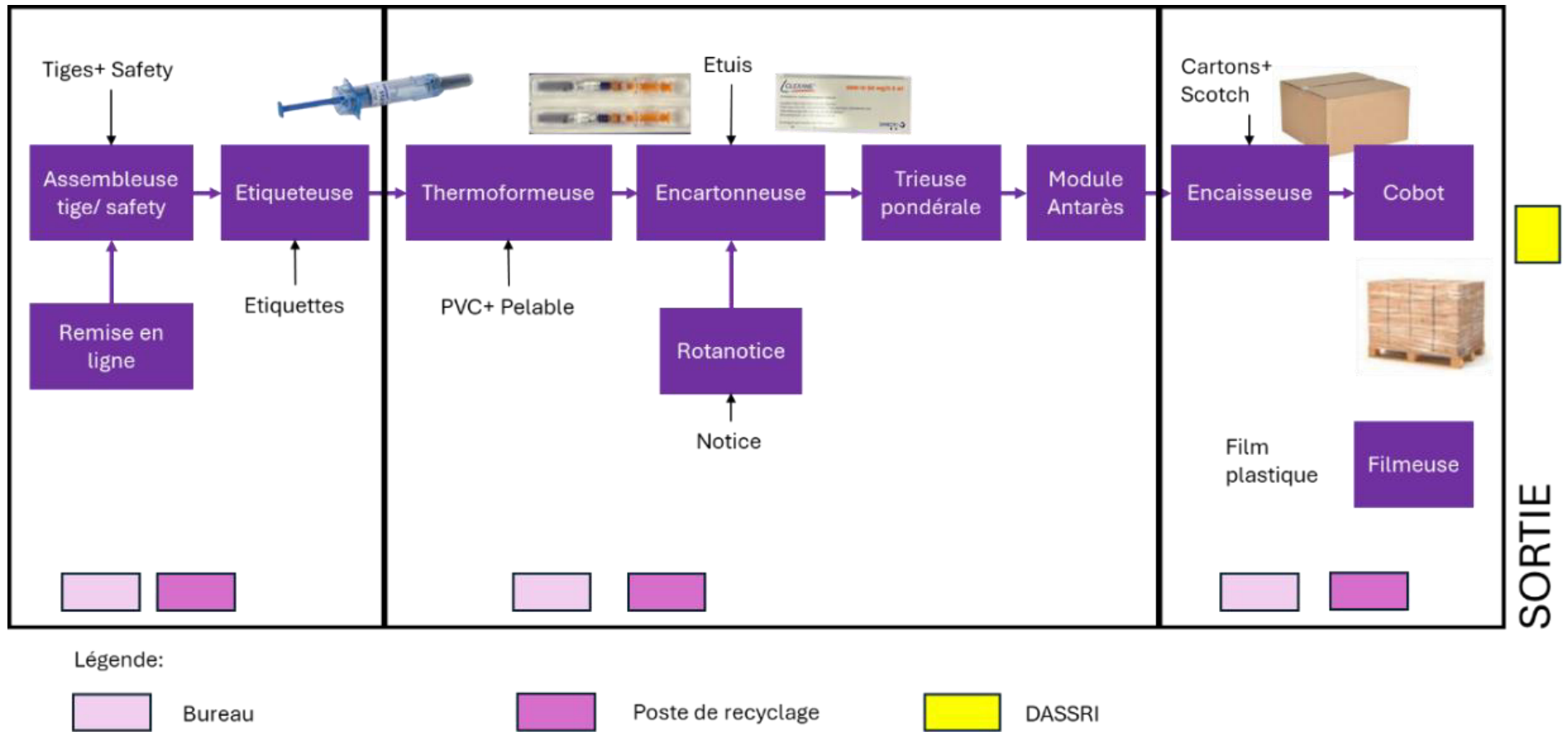


Figure 11 Représentation d'une ligne de conditionnement

Avoir recours à la production par lot offre plusieurs avantages cruciaux :

- La flexibilité et la gestion des risques : La production par lot offre une grande adaptabilité face aux variations du marché qu'il s'agisse de changements de volume de demande ou d'exigences réglementaires. En effet, à partir d'un même lot, il est possible de produire différentes présentations, dosages ou formats de médicaments. Cette flexibilité permet de répondre rapidement aux fluctuations diminuant considérablement le risque de rupture qui pourrait s'avérer néfaste pour la sécurité des patients. La réduction du risque de rupture est également favorisée par le caractère répétitif et bien maîtrisé de la production. En termes de gestion des risques, le fractionnement de la production permet de réaliser un plus grand nombre de contrôles et ainsi d'identifier plus rapidement un défaut de production rendant possible une réaction plus rapide pour limiter son impact. De plus, le numéro de lot assure une traçabilité complète facilitant les rappels en cas de non-conformité. Un avantage supplémentaire réside dans l'indépendance de chaque lot : si une déviation qualité survient sur un lot spécifique celui-ci ne bloquera pas la libération d'autres lots assurant ainsi la continuité de l'approvisionnement des patients.
- Réduction des temps d'arrêt : la production par lot permet d'éviter les interruptions de production en permettant des transitions fluides entre différents formats ou présentations. En effet, il existe plusieurs types de changements :
 - Les changements de lot : dans ces changements n'est changé que le lot de seringue prérempli aucun article de conditionnement n'est retiré de la ligne. Le temps de changement y est donc très faible.
 - Les changements de présentation : consiste à modifier un ou plusieurs articles de conditionnement sans nécessiter obligatoirement un changement de lot de matière première. La durée de cette opération varie selon le nombre d'articles de conditionnement à modifier. Moins il y en a plus le changement est rapide.

Cependant, d'autres type de changements nécessitent des ajustements des équipements ou des paramètres de contrôles ce qui implique une intervention technique longue. C'est le cas pour :

- Les changements de boîte : le nombre de seringues par étui varie ce qui modifie les dimensions des boîtes et nécessite une adaptation de la taille des convoyeurs.
- Les changements de dosage : entre la seringue curative et préventive entraîne une variation de taille des seringues exigeant une adaptation des machines qui les manipulent.
- Optimisation des ressources et réduction des coûts : la flexibilité apportée par la production par lot améliore l'efficacité de la production. En effet, cette production permet une utilisation maximale des machines et une gestion précise des stocks adaptée aux demandes du marché. L'optimisation permet in fine d'éviter la surproduction, l'accumulation excessive de produits finis, les pertes dû à la péremption, les déchets et les pertes financières. De plus, la réduction des espaces de stockage, particulièrement pour les produits finis plus coûteux à stocker que les semi-finis permettent une diminution significative des coûts opérationnels.

L'ensemble des avantages de la production par lot permet une réduction du temps de mise sur le marché. Cependant, ce type de production apporte également quelques désavantages qui sont :

- Une nécessité de prévoir et maîtriser la taille des lots : Des prévisions inadaptées à la demande peuvent créer un effet d'à-coups dans la production. Une flexibilité excessive dans la taille des lots complique la planification, multiplie les réglages et réduit la performance. Chaque changement entraîne un arrêt de ligne et mobilise de la main-d'œuvre, ce qui diminue l'efficacité globale de la production.
- Augmentation du risque de contaminations croisées : La production par lot présente un risque plus élevé de contaminations croisées que la production continue. Ces contaminations, définies par la présence d'un produit lors de la fabrication d'un autre, peuvent avoir des conséquences graves, particulièrement lorsqu'il s'agit de substances actives différentes. Les BPF, exigent que "Des produits différents ne doivent pas faire l'objet d'opérations de fabrication simultanées ou consécutives dans le même local, à moins qu'il n'y ait aucun risque de mélange ou de contamination." (19 Partie I, Chapitre 5.9 p.35). Pour garantir cette absence de risque un vide de ligne est effectué entre chaque production.

ii. Le vide de ligne

Le vide de ligne est un processus très rigoureux où l'ensemble des matières premières, produits semi-ouvrés, articles de conditionnements, produits finis et documents relatifs au lot achevé sont éliminés. Et ce sur l'entièreté de la ligne, c'est-à-dire au sol, sur les machines et sur tous les équipements de la ligne de production. Cependant, ce process n'est assuré que par une main d'œuvre humaine, ce qui augmente considérablement le risque de non-conformité du vide de ligne.

Les BPF indiquent que "Dans les opérations de production où cela justifie, les rendements doivent être contrôlés et les bilans comparatifs effectués pour s'assurer qu'il n'y a pas d'écart supérieur aux limites acceptables" (19 p.35). Pour s'assurer de la conformité du vide de ligne une réconciliation globale est réalisée à la fin de chaque production et figure sur le dossier de lot.

iii. La réconciliation

La réconciliation globale de fin de lot est une comparaison entre la quantité de produits finis issus de la production et la quantité de produits attendus. La quantité attendue correspond à la soustraction des produits semi-finis engagées sur ligne par les unités produites mais non livrées à la fin de la production. Les unités non livrées correspondent à toutes les unités jetées à la suite d'un défaut et aux prélèvements. Les prélèvements sont des unités conservées pour réaliser des contrôles qualité post-production. La formule de réconciliation est la suivante :

Équation 1: Réconciliation PF

$$\frac{\text{nombre d'unités de produits finis livrés}}{\text{nombre d'unité de produits semi finis engagés sur ligne} - (\text{unités jetées} + \text{prélèvements})} \times 100$$

Une réconciliation de 100 est la condition optimale où le devenir de chaque seringue est connu et tracé avec précision. Cependant, atteindre cette perfection s'avère impossible dans la pratique car des événements de casse surviennent inévitablement au cours de la production. Ce qui rend difficile la détermination exacte du nombre de seringues affectées. Face à cette réalité opérationnelle qui introduit une marge d'incertitude le service qualité a établi des spécifications définissant un intervalle de valeurs dans lesquelles la réconciliation est considérée comme conforme. Les seuils acceptables varient selon la taille des lots comme illustré dans le Tableau 1.

Tableau 1 Spécification des réconciliations Produit Fini

Désignation	Taille de la présentation en seringues PF	Réconciliation	
		Limites programme	
		Seuil mini	Seuil maxi
Seringues engagées sur la pochette de conditionnement	≤ 100 000	99,00 %	100,15 %
	> 100 000	99,5 %*	100,0 %*

Le dépassement des limites de réconciliation déclenche une déviation qualité car ces spécifications garantissent l'absence de risque de contamination croisée. Une réconciliation hors spécification soulève deux problèmes majeurs :

- Le risque de "Mix up" : L'impossibilité de garantir l'absence de seringues du lot précédent sur la ligne de production. Ce risque est particulièrement critique si une seringue peut réintégrer le processus de production pouvant entraîner des conséquences potentiellement fatales pour le patient en cas de mélange de dosages.
- Les erreurs de comptabilisation : Une déclaration inexacte des produits finis peut entraîner soit des pertes financières (*envois gratuits en cas de sous-déclaration*) soit des réclamations clients (*en cas de sur-déclaration*). De plus, un comptage incorrect des unités jetées compromet la traçabilité du lot.

En résumé, la réconciliation est un indicateur crucial qui garantit l'absence de mélange entre lots, l'exactitude des quantités livrées et la traçabilité complète des seringues.

a. Son principal support, le dossier de lot

Le dossier de lot est l'ensemble de documents qui permettent de tracer toutes les étapes de la production d'un lot de médicament. Il permet de répondre à l'exigence de la directive 2003/94/CE de la commission européenne.

La directive exige que : “ Tout fabricant met en place et maintient un système de documentation sur la base des spécifications, des formules de fabrication, des instructions de fabrication et de conditionnement, des procédures et des enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication effectuées. Les documents sont clairs, exempts d'erreurs et tenus à jour. Le fabricant dispose de procédures préétablies relatives aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers à la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents permet de retracer l'histoire de chaque lot fabriqué”.

Selon l'ICH Q7 (23 Chapitre 6.5 p 14) “Ces dossiers doivent être numérotés avec un numéro de lot ou d'identification unique, datés et signés lors de leur délivrance”. Plus précisément à l'alinéa 52 il est exigé que les dossiers de lot de production et de contrôle doivent contenir les informations de l'achèvement de chaque étape significative. Ils doivent donc préciser :

- Les dates et heures de toutes les étapes significatives.
- L'identité des équipements majeurs utilisés lors de la production ou du contrôle ;
- Le numéro de lot, les quantités (*unitaire, mesure, poids*) et le nom complet de chaque matière première, intermédiaire, produit fini ou matériels utilisés
- Les résultats réels enregistrés pour les paramètres critiques du processus ;
- Tout échantillonnage effectué ;
- Les résultats des tests en cours de production, de laboratoire et de libération.
- L'identité et les signatures de toutes les personnes exécutant, supervisant ou vérifiant directement chaque étape critique de l'opération. Selon les BPF cette signature doit être clairement identifiable et datée.
- Le rendement réel des différentes phases de production ;
- Toute déviation au procédé doit être enregistrée, clairement décrite, rattachée à son évaluation, son investigation et aux actions mises en place le cas échéant ;
- La description de l'emballage et de l'étiquette pour la matière première, le produit l'intermédiaire ou le produit fini

Les objectifs du dossier de lot sont donc de fournir des instructions de production aux opérateurs et d'assurer que toutes les opérations de fabrication et de contrôles ont été réalisés et ce dans les conditions prédéfinies et optimales.

Le dossier de lot possède plusieurs étapes dans son cycle de vie qui sont :

1. La conception du dossier : réalisée principalement lors des phases de développement et de validation du processus de fabrication d'un médicament dont il doit reprendre toutes les étapes critiques. Ce dossier de lot doit être régulièrement revu et mis à jour. Il sera ensuite imprimé spécifiquement pour chaque lot produit après l'émission d'un ordre de fabrication. Un ordre de fabrication est un papier qui demande de fabriquer un type de produit selon une quantité définie qui est lui-même déclenché lors d'une commande.
2. Le remplissage du dossier : qui doit être clair, identifié et réalisé en temps réel, voir la description précédente de l'ICH Q7 chapitre 6.
3. La revue du dossier : l'ICH Q7 indique que chaque dossier de lot doit être vérifié avant sa délivrance pour s'assurer de sa conformité.
4. La certification : c'est un processus formel par lequel une autorité compétente ou une personne désignée, valide et atteste que la fabrication d'un lot spécifique d'un produit a été réalisée conformément aux Bonnes pratiques de fabrication (BPF) et aux spécifications établies. La certification doit contenir : le nom du produit, le numéro de lot, la date de fabrication, la date d'expiration, le pays importateur, le numéro d'autorisation de mise sur le marché, la forme pharmaceutique, la taille et type de conditionnement, les résultats d'analyse ainsi que la déclaration de certification. La certification doit également contenir des informations comme le nom, l'adresse et le numéro d'autorisation de tous les sites de fabrication et de contrôle qualité, le certificat de Conformité aux BPF, le numéro de Référence EudraGMP. (23)
5. La libération : Une fois certifié, le lot peut être libéré pour distribution ou vente. La personne responsable de la libération du lot doit être clairement identifiée et doit signer et dater son action. La personne réalisant la libération du lot doit être formée et habilitée pour le faire.
6. Archivage : Selon la directive 2003/94/CE le dossier de lot doit être gardé un an après la date de péremption du produit. Durant cette durée le dossier de lot doit être disponible à tout moment.

Le dossier de lot électronique utilisé par le service de conditionnement requiert une identification personnelle pour chaque activité réalisée. Cette dématérialisation apporte une traçabilité optimale grâce à la récolte automatique des données en temps réel accompagnée d'un horodatage précis et une identification systématique des intervenants. Ce système garantit ainsi la conformité aux exigences ICH pour les dossiers de lot.

Au-delà de la traçabilité, le dossier de lot électronique permet un contrôle rigoureux du processus en imposant un séquençage obligatoire des étapes. Pour chacun d'entre elles, des valeurs attendues ou des plages de tolérance sont définies, permettant une détection immédiate des non-conformités. Cette fonctionnalité assure une réponse rapide et adaptée aux écarts constatés minimisant ainsi les risques de déviations qualité majeures.

b. Gestion des défauts sur ligne

Dans la partie I.4.c a été introduit la problématique des défauts de production, phénomène récurrent dans le processus de production. Les dysfonctionnements, bien que souvent brefs, peuvent générer des unités non conformes. Pour éviter qu'elles soient données au patient, l'ensemble des machines de production sont équipées de systèmes de visions automatisés couplés à des rampes d'éjections appelées "point de rejet". Ces systèmes de vision permettent l'identification et l'élimination des produits défectueux. Selon la machine concernée les seringues éjectées n'auront pas le même niveau de maturation dans le processus, c'est-à-dire à quelle machine la seringue a été éjectée. Plus elle a passé de machine plus elle va posséder d'article de conditionnement. Le poids des seringues, leur taille et leur diamètre varient alors significativement. La limitation technique de ces outils est son incapacité à éjecter uniquement la seringue non conforme. Il éjecte également la seringue conforme produite avant celle non conforme et celle produite après. Par ailleurs, des dysfonctionnements occasionnels du système peuvent conduire à des éjections erronées de seringues conformes. Cette situations impact négativement le rendement de production, notion approfondie dans la partie II.4.a. L'optimisation de la performance nécessite la diminution de ces pertes.

Pour remédier à ce problème un processus de récupération des unités conformes, appelé recyclage, a été mis en place. Les opérateurs collectent manuellement les unités aux points de rejet et procèdent à une inspection visuelle individuelle selon une procédure bien définie permettant de séparer les seringues non conformes de celles recyclables. Ce tri se réalise dans une zone dédiée appelée "poste de recyclage" représentés sur Figure 10.



Figure 12 Table de recyclage

L'organisation des bacs est organisée la suivante :

- Bac bleu : seringues récoltées dans les différents bacs d'éjection en attente de contrôle
- Bac vert : seringues évaluées comme conformes en attente de réintégration sur ligne. Il existe plusieurs bacs verts sur chaque table. Chaque bac est réservé à un stade de production (ex: *avec tige, sans tige, avec étiquette ou en blister*) qui est clairement identifié et relié à un numéro de réinsertion unique sur ligne. Il est possible de réinsérer manuellement sur ligne deux types de seringues :

- Seringues conformes rejetées par erreur. Elles seront réintroduites après la machine les ayant éjectés pour suivre le process de production.
- Seringues non-conformes à la sortie d'une machine mais servant de matière première à la machine en amont. Exemple : l'étiquette ne s'est pas collée sur la seringue mais le reste est conforme, elle est éjectée puis réinsérer avant l'étiqueteuse, elle pourra resuivre le process de production.
- Bac rouge : unités destinées à la destruction car non conformes. Ces seringues présentent des défauts "non réparables", il est impossible de les corriger en repassant ces seringues sur ligne. Ces défauts pourraient provoquer un risque de perte d'informations, de fonctionnalité ou d'effet nocif pour le patient.

Une traçabilité rigoureuse est indispensable dans ce processus. Les opérateurs consignent manuellement dans le dossier de lot électronique le décompte des seringues éliminées et celles réinsérées sur ligne par recyclage. Pour faciliter cette documentation les défauts sont catégorisés en huit types de défauts distincts qui sont :

- Seringue cassée : provoque une impossibilité d'utilisation du produit
- Défaut RNS : Le RNS est le bouchon qui protège l'aiguille de la seringue. Si la seringue n'en n'est pas équipée alors la stérilité du produit est compromise.

Ces deux catégories de défauts entraînent un risque non négligeable de blessure lors de leur manipulation pour le personnel de production. Limiter leur manipulation représente une piste d'amélioration du procédé.

- Défaut tige : la tige peut être cassée, non solidaire au corps de la seringue ou possédant une extrémité abîmée. L'utilisation de la seringue peut être rendu impossible par ces défauts.
- Défaut étiquetage : un étiquetage incorrect peut être entraîné par plusieurs défauts, tels qu'un marquage des étiquettes erroné ou illisible ou encore un problème lié à la pose des étiquettes. Ces défauts entraînent une perte d'informations constituant un manquement critique aux exigences réglementaires de l'industrie pharmaceutique.
- Défaut safety : le dispositif peut dysfonctionner par le manque d'un élément indispensable, tel que le ressort, le système de blocage ou alors par une mauvaise insertion de dispositif autour de la seringue. Dans ces situations, le produit livré ne peut pas exercer sa fonction de protection des risques d'accident d'exposition au sang. Un déclenchement de safety peut survenir lors de l'insertion de la seringue dans le safety rendant l'utilisation de la seringue impossible.
- Seringue au sol : une seringue au sol sera toujours jetée. En effet, le sol est l'environnement le plus contaminé de la production, il est donc difficile de garantir sa stérilité. Par ailleurs, une seringue tombée au sol a subi une chute d'une certaine hauteur, exposant l'aiguille ou le corps de la seringue à des risques significatifs de dommages.
- Contrôle en cours de production : Durant la production deux types de contrôles sont systématiquement réalisés. Le premier est un contrôle horaire en cours de production, il est

réalisé en prélevant à la sortie de chaque machine un certain nombre d'unités puis d'en contrôler leur conformité. Le deuxième est un contrôle des systèmes d'éjections de défaut, appelé le challenge test. Cette procédure nécessite la création volontaire de défauts à partir d'unités produites de manière conforme pour vérifier leur éjection par le système de vision. En fonction de la nature de l'unité servant aux contrôles celle-ci sera réinsérer sur ligne si possible, sinon elle sera jetée.

- Autre : ce sont tous les autres défauts qui sont inhérent à d'autres raisons que celles énoncées précédemment.

La classification des rebuts par type de défaut présente un double avantage : elle permet d'une part de réduire les pertes de production, et d'autre part d'améliorer la sécurité des patients.

La Figure 11 est la capture d'écran de l'interface du dossier de lot permettant le renseignement du nombre d'unité jetées en fonction de leur catégorie.

Type de défaut /*/ Defect type	Quantité /*/ Quantity	Quantité total /*/ Total Quantity (S)
Seringue cassée /*/ Broken syringe	2	2
Défaut tige /*/ Rod defect	0	0
Défaut RNS /*/ RNS defect	0	0
Défaut d'étiquetage /*/ Label defect	0	0
Défaut Safety /*/ Safety defect	4	4
Seringue sur le sol /*/ Syringe on the ground	0	0
Contrôle en cours de production /*/ In process control	4	4
Autres /*/ Others	0	0

Figure 13 Interface de déclaration des rebuts sur le dossier de lot électronique

4. La performance de production

Le Larousse définit la performance comme “le résultat obtenu dans un domaine précis par quelqu'un ou une machine”.

En production, la performance désigne l'efficacité avec lesquelles une organisation ou une unité de production atteint ses objectifs de fabrication. Elle est mesurée en fonction de la capacité à produire des biens ou services en quantité et en qualité, tout en utilisant le moins de ressources possible (temps, main-d'œuvre, matériaux, énergie...).

La plupart du temps, la performance est associée à la productivité, c'est-à-dire au rapport entre le nombre de produits livrés et les ressources utilisées.

Maîtriser la performance de production est un enjeu clé en industrie puisqu'elle reflète une gestion optimale d'un procédé. Une ligne de production performante se caractérise par une production majoritaire de produits conformes du premier coup. Ce qui signifie peu de perte de produit, l'absence de temps d'arrêts des machines non planifiés, le fonctionnement des machines à la cadence prévue, un processus de fabrication robuste, une implication de l'ensemble du personnel, une organisation fluide et une formation adéquate.

Une performance élevée offre de nombreux avantages tels que : une augmentation de la marge permise par une réduction des coûts, un respect des délais de commandes et une adaptation rapide aux évolutions des marchés. C'est donc un avantage concurrentiel non négligeable.

De surcroît, une ligne de production efficace diminue le besoin en actions immédiates ce qui est représenté par une absence de réparation de machine et une diminution des investigations qualité. La main d'œuvre peut donc se concentrer sur des actions préventives et innovantes permettant ainsi de s'axer sur l'amélioration continue et la fiabilisation des processus. Cela permet au laboratoire pharmaceutique d'augmenter sa compétitivité sur le long terme. Un processus efficace est également un avantage salarial. En effet, des processus bien gérés diminuent les risques d'accidents et améliorent les conditions de travail, rendant le laboratoire attractif sur le marché de l'emploi.

L'ensemble de ces avantages participe au maintien et au renfort de la santé de l'entreprise. Il est donc très important de suivre l'évolution de la performance d'un laboratoire, d'un service ou d'une ligne de production. Cette notion est reflétée par la mise en place d'objectifs mesurables, ce sont les indicateurs de performance. Une mise à jour régulière de ces indicateurs et la surveillance de leur évolution est exigée par les BPF qui elles-mêmes reprennent l'ICH Q10 selon lequel “Les indicateurs de performance, exposés en section 4, doivent être identifiés et utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique”(19 p.134).

a. Les indicateurs de performance

Selon les principes de l'ICH Q10, les indicateurs sont des valeurs mesurables utilisées pour quantifier des objectifs qualité illustrant la performance d'une organisation, d'un processus ou d'un système. Ces indicateurs peuvent nécessiter une traduction numérique car non basés sur des données chiffrées, c'est le cas de l'évolution de la gravité des déviations qualité par exemple. D'autres sont naturellement numériques comme le TRS, la productivité, le temps de cycle, le rendement, le taux de défaut, le nombre de déviations qualité et de réclamations.

Les indicateurs de performances sont calculés à partir d'un nombre important de données récoltés tout au long du processus de production. Cette obtention est facilitée par la mise en place d'outils digitalisés tel que des systèmes de mesure de vitesse de marche des équipements, des systèmes de déclaration de production, des systèmes de déclarations de non-conformités...

i. *Le taux de rendement synthétique (TRS)*

Le Taux de Rendement Synthétique (TRS), exprimé en pourcentage, est un indicateur clé pour évaluer l'efficacité d'une ligne de production. Il se calcul en multipliant trois facteurs :

- **La disponibilité** : d'une ligne correspond à son temps de fonctionnement effectif par rapport au temps planifié. Elle est exprimée en pourcentage. Plus le facteur est proche de 100% plus la ligne est disponible. Ce qui signifie l'absence d'arrêts imprévus, notamment pour causes techniques, manque main-d'œuvre ou manque de matières premières. Toutefois, certains temps d'arrêts sont indispensables, ils sont prévus. C'est le cas des temps de maintenances préventives, essais ou qualification. La disponibilité se calcule avec la formule suivante :

Équation 2 Disponibilité

$$\begin{aligned} \text{Disponibilité (en \%)} &= \frac{\text{temps de fonctionnement réel (min)}}{\text{temps de fonctionnement programmé (min)}} \times 100 \\ &= \frac{\text{temps de fonctionnement programmé (min)} - \text{temps d'arrêt (min)}}{\text{temps de fonctionnement programmé (min)}} \times 100 \end{aligned}$$

- **Taux de performance** : d'une ligne correspond au rapport de la cadence de production réelle et de la cadence théorique attendue. La cadence théorique est basée sur la machine ayant la plus petite vitesse de production. Cette vitesse est renseignée dans le manuel d'utilisation. Cet indicateur peut aussi se traduire en quantité produite. La formule sera alors la suivante :

Équation 3 Taux de performance

$$\begin{aligned} \text{Performance (\%)} &= \frac{\text{nombre d'unités produites sur un temps donné}}{\text{Nombre d'unités théoriques attendues sur un meme temps de production}} \times 100 \end{aligned}$$

- **Le rendement** : est le rapport des produits finis livrés conformes et de la quantité de produits semi-finis engagés sur ligne. Il permet de traduire la qualité du processus, c'est à dire, sa capacité à produire des unités conformes.

Équation 4 Rendement

$$\begin{aligned} \text{rendement (\%)} &= \frac{\text{nbr produits finis livrés}}{\text{quantité matière première engagées}} \\ &= \frac{\text{nbr produits finis livrés}}{\text{nbr produits finis théoriques}} \times 100 \end{aligned}$$

Le rendement est un marqueur important de perte de produit. Chaque produit perdu est un produit non vendu, il a donc un impact financier très important. Lors d'améliorations continues l'augmentation du rendement est une priorité.

Le calcul du TRS est le suivant :

Équation 5 taux de rendement synthétique

$$TRS = Disponibilite \times Performance \times Qualité$$

Un TRS proche de 100 reflète la situation optimale de production. La ligne aura alors fonctionné sans interruption, à sa cadence maximale et sans générer de perte de produit. Dans l'industrie pharmaceutique, notamment lors du conditionnement, atteindre un TRS moyen de 60% est considéré comme réaliste. Cette valeur est plus basse que dans les autres industries ou services en raison d'une production par lot. En effet, lors du passage d'une production à une autre, le processus de vidage de ligne prend en moyenne 1h30, ce qui influe de manière importante le TRS lors d'une journée de 20 heures de production. De surcroît, une ligne de conditionnement contient bien plus de machine que d'autres process de production, le risque de problème technique au sein du production est donc multiplié. Cet indicateur est revu chaque jour lors de réunions de performance. L'objectif y est de mettre en place des actions rapides afin d'atteindre le TRS cible puisque celui-ci correspond à la cadence de production permettant de répondre aux demandes marché.

ii. Le rendement :

L'objectif principal de toute production est de maximiser le rendement. Cela signifie de livrer un nombre de produits finis conformes se rapprochant au maximum du nombre de produits introduits sur ligne. Cette approche vise à minimiser les pertes durant le processus de production. Cette optimisation des ressources est directement liée à la performance économique : moins de rejets implique une meilleure efficacité et par conséquent une meilleure rentabilité.

iii. Le temps de cycle

Le temps de cycle correspond la durée totale nécessaire pour façonner une unité de produit, depuis le début du processus jusqu'à la fin. Par exemple, dans le cas de l'énoxaparine sodique, le temps de cycle correspond au temps entre son extraction à partir du mucus du porc et la libération finale de son lot. La libération d'un lot correspond à l'autorisation de sa mise sur le marché.

Le temps de cycle peut être appliqué à une maille plus petite tel qu'un service. Dans le cas du conditionnement, il s'agit du temps entre la réception des articles de conditionnement et du produit semi-fini jusqu'à la libération de la ligne pour une autre production.

Le calcul du temps de cycle prend en compte : le renseignement des données critiques sur les machines, l'entrée de la matière première sur la ligne, la production effective, l'élimination de l'ensemble des composants restant sur la ligne à la fin du lot et la validation de la conformité de l'étape de fabrication par le service qualité.

Le temps de cycle est exprimé en unité de temps tels que les minutes, les heures ou les jours en fonction de la quantité de produit à fabriquer ou de la complexité du processus. Réduire le temps de cycle

permet d'éviter les immobilisations financières importantes et de limiter les ruptures marcher, c'est donc un objectif crucial. Au conditionnement, il existe 4 leviers pour garantir un temps de cycle court :

- Optimiser les temps de changement
- Augmenter le taux de rendement synthétique (TRS)
- Renforcer la communication interservices : en améliorant la coordination entre les étapes de revue des dossiers de lot et en s'assurant d'une collaboration proactive avec les services de planification et la logistique des matières premières et articles de conditionnement.
- Réduire le nombre de déviations qualité, en effet comme vu précédemment chaque déviation entraîne une investigation et la mise en place d'actions correctives et préventives durant lesquelles le lot ne peut être libérer. Ce processus peut prendre plusieurs semaines voire mois il est donc primordiale de diminuer leur survenue. Cette importance est notamment mise en exergue par Les BPF qui préconise "une évaluation des indicateurs de performance pouvant être utilisés pour surveiller l'efficacité des processus au sein du système qualité pharmaceutique, ceux-ci étant par exemple : les réclamations, déviations, CAPA "(19 p.141). Les descriptifs de ces indicateurs vont être développés un à un.

iv. Les réclamations

Les réclamations sont des notifications de non-conformités reçues des autorités et des patients. C'est un indicateur clé puisqu'il reflète l'efficacité de la gestion des non-conformités qualité en interne. En effet, si des unités défectueuses arrivent au patient cela soulève une incapacité du laboratoire à détecter et corriger ces problèmes de manière proactive. Un nombre important de réclamations est synonyme de perte de performance puisqu'elles impliquent de fortes compensations financières et une dégradation de la confiance des autorités et des patients.

v. Le nombre de déviations qualité

Les indicateurs d'évaluation de la maîtrise qualitative du processus sont basés sur "le nombre de déviations qualité dans une unité de production industrielle et en unité de temps" qui peut être traduit en fréquences de survenue de chaque typologie de déviations. Les typologies peuvent varier selon la classification de la gravité de l'impact, le type de déviations, la catégorie de la cause racine (*technique, organisationnelle, humaine...*) et le lieu de détection.

Contrairement aux réclamations ces indicateurs portent sur les non-conformités détectées avant la mise sur le marché du médicament, c'est-à-dire avant la libération du lot. Elles peuvent être détectées lors de la réalisation ou la vérification de la production au sein du laboratoire pharmaceutique.

Une tendance à la hausse de ces indicateurs et une fréquence de survenue supérieure aux objectifs fixés traduisent une absence de fiabilisation et de maîtrise des procédés. Rétablir un processus fiable est primordiale ce qui nécessite la mobilisation de ressources importantes afin d'analyser les causes profondes, d'élaborer des solutions robustes, de prioriser la mise en place des actions correctives puis de surveiller l'évolution des indicateurs après leur mise en place.

En résumé, le suivi des indicateurs qualité est indispensable pour assurer la stabilité du processus de fabrication. Cet indicateur est au cœur de la diminution du nombre de réconciliations non conformes

en fiabilisant la comptabilisation des unités jetées en cours de lot. In fine cette fiabilisation permettra de réduire le nombre de déviation et donc d'augmenter la performance de production en diminuant le temps de cycle de production.

vi. Le nombre de CAPA

Les indicateurs des curatives actions (C.A.) and preventiv actions (P.A.) sont basés sur le nombre de mise en place par unité de temps et unité de production, sur le temps de mise en place et l'impact sur la maîtrise du procédé.

Un service avec un nombre important de CAPA mises en place et un faible temps de mise en place est un marqueur fort d'une implication importante du personnel dans la résolution et la diminution d'apparition des problèmes rencontrés. Cependant, un nombre élevé de CAPA peut également indiquer un procédé non stable ou d'une inefficacité des actions préalablement mises en place.

En complément, l'analyse de la répartition entre actions correctives et préventives constitue un indicateur pertinent. Cette mesure permet d'évaluer si l'organisation se concentre davantage sur la réparation immédiate des impacts qualité ou si elle s'oriente vers une démarche de fiabilisation à long terme.

Les indicateurs de déviations, de réclamations et de CAPA doivent être régulièrement mis à jour et doivent faire l'objet de revues périodiques à différentes échelles afin d'orienter la stratégie du laboratoire pharmaceutique. S'assurer de leur diminution permet de garantir une diminution du temps de cycle et une augmentation de la performance de production. En effet, des valeurs basses impliquent une absence de traitements supplémentaires et donc une diminution du coût de production ainsi qu'une décharge de travail pour la main d'œuvre leur permettant d'allouer toutes leur force à des stratégies préventives et créatrices de valeur.

De manière générale, de nombreux indicateurs de performances sont revus périodiquement afin de prendre des décisions éclairées et adaptées, ce sont des rituels. Ils se différencient par leur fréquence, leurs participants et leur maille.

b. Rituels de suivi de performance

i. Le suivi de la performance par le responsable d'équipe

Le suivi de la performance par le responsable d'équipe se fait à l'aide d'un outil numérique. Cet outil permet de récolter le maximum d'informations relatives au fonctionnement de la ligne en temps réel grâce à des capteurs directement installés sur les équipements de la ligne. Ils traduisent ensuite ces informations en indicateurs de performance tels que le TRS, les pertes de vitesses, la quantité de produits finis livrés et la quantité à produire pour finir le lot. Lors d'un arrêt de ligne, l'outil de suivi indique un arrêt de production, la nature des arrêts détectés (*panne, recharge d'article de conditionnement, pause, changement d'équipe, changement de lot, problème qualité*) seront ensuite rempli par les opérateurs. Ces données brutes issues du gamba (terrain) permettent de récolter des informations essentielles et détaillées permettant d'harmoniser la compréhension de la performance.

Cet outil donne la possibilité au responsable d'équipe de prendre des décisions, de mettre en place des actions immédiates, d'anticiper les changements de lot et d'avoir un visuel sur les problématiques récurrentes dans l'objectif de diminuer le temps de réaction et donc d'augmenter la performance. Cet outil est SAP présenté sur la Figure 14



Figure 14 outils de suivi du TRS

ii. *Le QDCI :*

Le QDCI est le rituel d'analyse de performance le plus répandue dans l'industrie. Sa forme permet de revoir systématiquement et homogènement l'ensemble des indicateurs de performance. Ses sigles signifient :

- **Q: quality**, ce sont les indicateurs choisis pour évaluer le niveau de qualité de la production
- **D: delivery**, ce sont les indicateurs choisis pour évaluer si les quantités demandées par le marché ont été produites dans les temps voulu
- **C: cost**, cette catégorie comprend l'analyse de tous les indicateurs représentant les coûts de production (*TRS, perte de vitesse des lignes, respect des budgets...*)
- **I: involvement**, permet d'étudier les indicateurs représentant l'investissement des personnes dans le procédé de fabrication

Cette démarche soulève entre autres les questions suivantes : qu'est ce qui s'est passé ? pourquoi ? En cas de mauvaise performance des actions peuvent être attribuées et leur avancement suivi à chaque QDCI. Il existe différents niveaux de QDCI. En fonction du niveau, la fréquence de revue et la nature des personnes y participant sont différentes.

Le QDCI de niveau 1 est réalisé au plus près du terrain, c'est-à-dire, directement sur ligne de production et ce une fois par équipe. Il s'apparente alors à un passage de consigne. Y sont présent : les opérateurs, les manutentionnaires et les responsables d'équipe. Son avantage est la remontée des axes d'amélioration du procédé directement du terrain.

Le QDCI niveau 2 est journalier et analyse la performance de l'ensemble des lignes de production d'un service. Cette analyse se base sur l'ensemble des informations issues du niveau 1. Les participants requis comprennent un représentant de chacun des domaines suivants : production, maintenance, qualité et supply chain.

Le QDCI niveau 3 est également journalier et examine la performance du site. Y participent tous les responsables de services de production ainsi que ceux de services de support.

iii. *Revue du PDP:*

Le PDP est le plan directeur de production. C'est un outil qui permet d'évaluer, ajuster et de valider les prévisions de production en fonction des besoins marché, de la performance des lignes et des ressources disponibles. Le PDP permet à la production de prévoir les ressources nécessaires pour répondre au marché. Sa revue permet d'évaluer le retard ou l'avance sur les demandes.

iv. *La revue périodique des déviations qualité :*

Elle permet de classer l'ensemble des déviations selon leur gravité et leur nature. Cette classification facilite l'identification des problématiques récurrentes et majeures. Les écarts les plus fréquents, ainsi que ceux ayant les conséquences les plus importantes, doivent être prioritaires dans l'évaluation et la mise en œuvre d'actions correctives. Cette revue permet également d'évaluer l'efficacité des actions

déjà mises en place. C'est notamment lors d'une revue périodique qu'a été identifiée la problématique de la mauvaise réconciliation et de ses conséquences.

En 2022, une augmentation du nombre de déviations qualité majeures a été observée. Pour rappel, les déviations qualité majeures peuvent représenter un risque direct pour le patient, elles doivent donc faire l'objet d'un suivi régulier. A sein du conditionnement la revue est effectuée par trimestre et elle décrit les tendances d'évolution de chaque type de déviation.

Du 4ème trimestre de 2021 au 1er trimestre de 2023, soit 6 trimestres, 89 déviations majeures ont été déclarées. Pour **5 trimestres sur 6** la réconciliation hors spécification était la première cause de déviation. Les réconciliations hors spécifications représentent **48 déviations majeures** soit **54%** d'entre elles.

Le Tableau 2 met en évidence une fréquence quasi constante du nombre de réconciliations hors spécification. Cette constance écarte l'hypothèse d'une erreur ponctuelle et suggère plutôt qu'une ou plusieurs données contenues dans la formule de réconciliation ne sont ni fiables ni adaptées.

Tableau 2 Etude d'impact des réconciliations hors spécification

Etude d'impact des réconciliations hors spécification

	4 ^{ème} Tri 2021	1 ^{er} Tri 2022	2 ^{ème} Tri 2022	3 ^{ème} Tri 2022	4 ^{ème} Tri 2022	1 ^{er} Tri 2023
Nbr de réconciliations globales hors spé	10	2	16	10	2	8
Impact	1 ^{ère} cause de dev MAJEURE (53%)	2 ^{ème} cause de dev MAJEURE (22%)	1 ^{ère} cause de dev MAJEURE (70%)	1 ^{ère} cause de dev MAJEURE (53%)	1 ^{ère} cause de dev MAJEURE (40%)	1 ^{ère} cause de dev MAJEURE (57%)
Cause racine identifiée après investigation	Surrestimation de comptage au poste 1 et 2 + mauvaise récupération/saisies des données dans les databases					
Types de mauvaises réconciliations	Erreur de réconciliation sur tous les types de taille de lot, 2 mauvaises réconciliations <99%					
Importance des réconciliations non conformes dans les déviations majeurs (en%)	53%	22%	70%	53%	40%	57%
Impact de surplus de travail lors des investigations (en jours)	40	8	64	40	8	32
Surplus de travail pour l'équipe d'investigation sur l'année 2022 (en jours)		120				

Afin de mettre en place une solution adaptée, il est obligatoire de trouver la cause à l'origine du dysfonctionnement. Pour rappel, la formule de la réconciliation est :

Équation 6 formule de réconciliation PF

$$\frac{\text{nombre d'unités de produits finis livrés}}{\text{nombre d'unité de produits semi finis engagés sur ligne} - (\text{unités jetées} + \text{prélèvements})} \times 100$$

L'erreur peut donc résider sur la comptabilisation :

- Du nombre de produits finis livrés : cette quantité est calculée automatiquement par une machine.
- Du nombre de seringues engagées sur ligne : cette quantité est doublement vérifiée : à la fin de l'étape du mirage et lors de l'engagement de la palette au conditionnement.
- Du nombre de prélèvements : le nombre de prélèvement est inscrit sur une procédure et est triplement vérifiée : une première fois par l'opérateur ayant réalisé les prélèvements, une seconde fois par le responsable de ligne à la fin du lot et une troisième fois lors de la réception au service responsable des stabilités.

Ces sources d'erreurs ne sont pas ou peu responsables des réconciliations hors spécifications. En revanche notre attention se porte sur la dernière composante de l'équation, le nombre de seringues jetées. En effet, c'est la **cause racine retenue de 45 déviations sur 48**. Cette identification fait suite à une investigation qualité méticuleusement menée dont plus de 95% ont orienté leur réponse par "une surestimation des rebuts sur le poste 1 et le poste 2 ainsi que la mauvaise récupération des données".

La méthode de comptabilisation des unités jetées pose question. En effet, elles sont comptées manuellement ce qui est minutieux, source d'erreur importante et surtout chronophage pour une activité sans création de valeur.

Un nombre de déviations importante entraîne, comme évoqué dans le paragraphe I.4.c, une charge de travail supplémentaire. Le temps nécessaire à une investigation a été évalué à **4 jours de travail**. En considérant qu'une personne coûte **300€/jour** cela représente en moyenne **1200€ par déviation qualité**. Sur l'année 2022, 30 réconciliations hors spécification ont été enregistrées. En suivant le raisonnement précédent cela représente au total une moyenne de 120 jours de travail supplémentaires pour l'équipe d'investigation soit 36 000€ de financement du personnel. (Service conditionnement Enoxaparine)

Les réconciliations non conformes peuvent entraîner dans le pire des cas un tri hors production. Un tri est une opération manuelle nécessitant l'ouverture des étuis et la vérification des mentions variables sur l'ensemble des seringues afin de s'assurer qu'aucune seringue d'un autre lot ne se retrouve dans les produits livrés. Un tri mobilise à la fois des équipes de production et une ligne de production pendant 1 à 20 jours entraînant un impact financier significatif et un retard de libération sur le marché.

Il est prioritaire de baisser la fréquence de survenue des réconciliations hors spécifications en fiabilisant la comptabilisation des seringues mises en rebuts sans oublier les contraintes terrain. Une action d'amélioration continue est donc nécessaire. C'est le sujet de cette thèse. Je vais maintenant exposer comment et avec quelles bonnes pratiques j'ai mis en place un processus adapté à l'environnement de production tout en diminuant les erreurs humaines.

III. Projet d'amélioration du process de comptabilisations des rejets pour augmenter la qualité du processus de fin de lot.

La tendance à l'augmentation du nombre de déviations qualités, notamment des réconciliations hors spécification, est préoccupante tant en assurance d'un produit inoffensif pour le patient qu'en perte de performance du service. Il est donc prioritaire de basculer cette tendance à la baisse en fiabilisant la comptabilisation du nombre d'unités jetées.

La méthodologie adoptée pour ce projet s'articule autour de cinq phases séquentielles conformément aux bonnes pratiques de gestion de projet.

La première étape est une phase d'observation des méthodes actuelles et l'environnement de production. Cette étape permet d'établir un diagnostic précis des contraintes opérationnelles et d'identifier les axes d'amélioration potentiels. Cette démarche permet de constituer un socle de projet essentiel à son bon déroulement. En effet, pour qu'une solution soit utilisée au long terme celle-ci doit être adoptée par les utilisateurs. Pour cela, il est nécessaire de comprendre toutes leurs attentes.

La deuxième étape, dite phase de conception, s'appuie sur le principe de « qualité dès la conception » établi par Taguchi (24). L'exploitation rigoureuse des données issues de la première étape permet d'élaborer plusieurs solutions techniques, évaluées selon des critères objectifs et quantifiables. Cette approche comparative facilite la sélection de la solution optimale répondant aux spécifications prédéfinies. C'est également lors de cette deuxième étape que la solution sélectionnée est désignée et optimisée afin de réduire les risques entraînés par son utilisation. Ce travail est essentiel puisqu'il prévient des travaux de mises en conformités coûteuses et chronophages.

La troisième étape est celle de la qualification et validation qui conformément aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication Partie 1 Chapitre 5 Annexe 15 soumet le système à des tests reproduisant les conditions réelles d'utilisation. Ces essais documentés démontrent la capacité du système à maintenir ses performances dans diverses conditions opérationnelles.

Une solution intermédiaire est généralement implémentée entre les phases de conception et de qualification finale afin de limiter les risques identifiés sans délai tout en poursuivant le développement de la solution définitive.

La quatrième étape est celle de l'implémentation de la solution associée à une formation du personnel.

Le suivi de l'efficacité de l'utilisation routinière du système est la cinquième et dernière étape du projet. Cette évaluation peut être réalisée plus ou moins fréquemment à l'aide d'indicateurs et d'interviews utilisateurs. Cette phase d'évaluation vise à s'assurer que l'ensemble des problématiques ont été résolues et ce de manière pérenne. En cas de réponse négative, une étape de fiabilisation de la solution sera nécessaire.

1. Étude de la situation initiale

Étudier l'environnement de l'implémentation du projet est indispensable pour plusieurs raisons. La première est d'identifier toutes les exigences auxquelles la solution devra répondre qu'elles soient réglementaires, organisationnelles ou techniques. La deuxième est d'analyser toutes les sources de variations de conditions d'utilisation, appelées bruits, afin de construire la solution de manière qu'elle y soit insensible. De plus, en identifiant les bruits il sera possible de les reproduire pour les essais de qualification de la solution, notion évoquée dans la partie III.5.

L'analyse des méthodes initiales permet d'identifier deux aspects essentiels : les bonnes pratiques à pérenniser et les pratiques non conformes nécessitant une correction. Cette évaluation fonctionnelle, conformes aux recommandations de la norme NF EN 16271 AFNOR établit le socle nécessaire pour orienter le choix et la conception de la solution. La phase d'observation requiert une collecte exhaustive de données à partir des différents outils de production pour :

- Élaborer le cahier des charges avec les fonctions principales/ de contraintes et fonctions secondaire,
- Garantir l'adéquation de la solution avec les conditions d'utilisation sur le terrain
- Anticiper la nature et la planification des essais nécessaires ainsi que leurs critères d'acceptation.

a. Description du processus actuel

Le processus initial s'inscrit dans l'environnement précédemment décrit au chapitre II. Ce processus est soumis à diverses contraintes qui peuvent être catégorisées comme suit :

- Contraintes réglementaires : Elles sont dictées par le dossier de lot qui impose une comptabilisation indépendante pour chaque type de défaut mais également par les spécifications des réconciliations imposée par la procédure du service.
- Contraintes organisationnelles : qui découlent directement de la méthode de comptabilisation manuelle.
- Contraintes environnementales : les tables de recyclage équipées de bacs sur la ligne de production constituent une limitation physique



Figure 15 Bac de classification rebut

- Contraintes techniques : elles sont imposées par la variation des caractéristiques physique des seringues jetées, notion évoquée dans la section II.1.b .

Initialement, les unités jetées sont comptabilisées manuellement après avoir été récupérées en vrac dans le bac rouge de la table de recyclage. Il n'existe aucune séparation préalable des unités en fonction de leur type de défaut (Figure 13). La comptabilisation et la classification se font en parallèle.

Concernant la fréquence de déclaration, les procédures en vigueur imposent la documentation des unités rejetées dans deux situations spécifiques :

- À chaque fin d'équipe
- Lors du dépassement de 200 seringues dans le bac rouge. Cette valeur limite n'est pas arbitraire mais résulte d'une analyse de risque approfondie. Ce seuil constitue la limite de risque acceptable au-delà duquel la probabilité d'une erreur systématique de comptabilisation augmente significativement.

Cette méthode soulève plusieurs dysfonctionnements :

- Une comptabilisation humaine rigoureuse et imprécise entraînant un risque d'erreur d'autant plus important que le nombre d'unités jetées est élevé. Souvent, l'opérateur doit s'y reprendre à plusieurs fois pour comptabiliser ces unités.
- Une impossibilité visuelle de déterminer quand le bac contient plus de 200 unités.
- La réalisation de la tâche en double pour les opérateurs. En effet, dans un premier temps l'opérateur doit déterminer si la seringue doit être jetée puis identifier la raison de son rejet, tout en poursuivant la production. Ensuite, une fois la production terminée, il reprend les seringues jugées non conformes pour les reclasser selon les motifs de leur élimination.

Afin de mieux comprendre la problématique j'ai simulé des comptabilisations manuelles via le bac rouge pour identifier à partir de quelle quantité de seringue comptée successivement un risque d'erreur systématique apparaissait. Il s'est avéré qu'au-delà de 50 seringues le risque d'erreur atteint 15% puis augmente exponentiellement.

L'analyse des données extraites des dossiers de lot a révélé que la ligne C9 générait le plus grand nombre de rebuts par équipe. Cette ligne a donc été sélectionnée comme référence pour les analyses ultérieures notamment pour évaluer la fréquence d'apparition du risque "compter plus de 50 unités successivement". L'étude portant sur un échantillon représentatif de 20 lots produits entre fin 2022 et début 2023 a révélé les tendances suivantes concernant le risque de mauvaise comptabilisation :

- Apparaît plus de 6 fois par lot, tout postes de charge sur ligne confondus.
- Le poste de charge 1 présente une occurrence quasi systématique du risque
- En moyenne 188 seringues sont comptées consécutivement
- Le nombre maximal de seringues déclarées en une seule fois est de 920 seringues pour un même type de défaut.

Cette étude est consultable en annexe 1 qui représente l'étude du nombre d'unités non conformes jetées selon leur classification sur la ligne C9 . Le résultat de cette étude souligne l'impact de ce risque mais aussi son importance dû à son apparition très fréquente dans la production. Elle permet également de savoir que le système devra être capable de compter plus de 920 unités.

b. Benchmarking

Le benchmarking est une méthode permettant d'évaluer les pratiques ou les processus d'une organisation en les comparant à ceux d'autres entités. Cette technique a été déployée pour évaluer l'efficacité des différents systèmes de réconciliation en utilisant comme indicateur de performance le nombre annuel de déviations qualité liées aux "réconciliations hors spécifications". Cette approche présente un double avantage : elle permet non seulement de positionner notre système actuel par rapport aux solutions adoptées par d'autres organisations mais également d'identifier des solutions potentielles à mettre en œuvre. De plus, elle offre l'opportunité de capitaliser sur les retours d'expérience des autres entités évitant ainsi de reproduire certaines erreurs et accélérant le processus d'amélioration. Les systèmes identifiés seront développés dans la partie III.3.a.

2. Définition des besoins via un cahier des charges

a. Définition

La norme AFNOR NF EN 16271 définit le cahier des charges fonctionnel (CdCF) comme un « document par lequel le demandeur exprime ses besoins (ou ceux qu'il a la charge d'exprimer) en termes de fonctions de service et de contraintes. ». Un cahier des charges peut concerner aussi bien un projet qu'un produit. Il constitue un cadre de référence commun garantissant une compréhension homogène par l'ensemble des parties prenantes afin de s'assurer que le résultat final réponde pleinement aux attentes exprimées.

Doivent y figurer :

- Le contexte et les objectifs,
- Les contraintes,
- La description des besoins fonctionnels et non fonctionnels,
- Les spécifications techniques,
- Les critères de validation,
- Le rôle et les responsabilités de l'ensemble des parties prenantes,
- Le type de livrables et la date à laquelle ils sont attendus : permettant ainsi de vérifier l'exhaustivité des actions à mener et le respect de l'ordre chronologique

Plus le cahier des charges est précis et définit précocement, plus le projet/produit a de chance d'être un succès. En effet, il joue un rôle prépondérant en guidant l'ensemble du processus, en favorisant la compréhension de chacun, en limitant les erreurs et en rendant la gestion des modifications plus efficace.

b. Application à la fiabilisation de la réconciliation

i. Contexte et objectifs

L'objectif principal du projet est de réduire le nombre de déviations majeures de types réconciliations globales hors spécification en fiabilisant la comptabilisation et la catégorisation des unités jetées. Idéalement, l'objectif serait de diviser leur fréquence de survenue par deux soit moins de 15 réconciliations globales hors spécification par an tout en respectant un budget de 100 000€. Il existe également des objectifs secondaires tels que : augmenter la performance de production en diminuant le temps alloué à la comptabilisation et augmenter la sécurité au poste en diminuant la manipulation d'unités pouvant causer des blessures.

ii. Contraintes

Elles ont été exposées dans la section III.1.a. Celles-ci sont : des seringues de poids et tailles différentes, certaines sont même cassées, une nécessité à être adapté au dossier de lot électronique et à l'environnement de production.

iii. Spécifications techniques, besoins fonctionnels et non fonctionnels

Cette section présente une évaluation détaillée des différentes spécifications en corrélation directe avec les contraintes identifiées lors de la phase initiale du projet. Les exigences ont été catégorisées selon plusieurs axes critiques qui sont :

- Réglementaire :
 - Le système doit comporter huit système de comptabilisation indépendants et doivent être clairement identifiables afin de remplir correctement le dossier de lot.
 - Les décomptes doivent permettre une comptabilisation à la seringue près et ce jusqu'à 1000 seringues comptées successivement. Cette quantité a été déterminée en prenant la quantité maximale de comptabilisation au cours d'un lot de 920 unités, à laquelle une marge a été ajoutée. La précision de comptage constitue la fonction principale du système puisqu'elle permet de répondre aux attentes strictes de spécifications de réconciliation définies entre 99,5% et 100,00% pour des lots supérieurs à 100 000 seringues.
 - Répondre à l'exigence des BPF selon laquelle l'outils doit être facilement nettoyable et qualifiable de façon à respecter le volume 4 annexe 15 de l'Eudralex.
- Organisationnelle et de performance :
 - Conformément à l'organisation sur ligne décrit dans la section II.3.b, il est nécessaire de pouvoir installer la solution sur ou à côté des tables de recyclage à chacun des postes ou à minima sur celui générant la majorité des rebuts, c'est-à-dire au poste 1 (*Annexe 1*). Diminuer le temps de trajet entre les machines et le lieu de comptabilisation est un avantage indéniable puisque libérant du temps pour les activités génératrices de valeur.

- Le système doit diminuer le temps alloué à la comptabilisation des rebuts à des fins d'amélioration de la performance du processus. Une cadence de comptabilisation inférieure à une seconde permettrait de réaliser l'opération durant des temps masqués ou en même temps que la production.
 - Le système doit renforcer la sécurité des opérateurs lors de la manipulation de produits présentant un risque de blessure.
- Technique :
- L'outil mis en place doit être insensible à l'erreur humaine. En effet, la revue de performance qualité a mis en évidence que les réconciliations hors spécification étaient notamment dues à des erreurs de comptabilisation manuelle. La solution devra donc être automatisée pour éliminer ce risque d'erreur.
 - L'outil doit être insensible aux caractéristiques diverses des seringues. En effet, il devra compter le nombre exact d'unités passées quel que soit leur taille, poids et diamètre. L'ensemble de ces différences est détaillé dans la partie II.3.b. Les tailles et les poids les plus faibles sont constitués de fragments de seringues cassées tandis que la taille et le poids les plus importants sont constitués des seringues de type safety déclenché.
 - L'équipement doit disposer d'une capacité de stockage suffisante pour accumuler et comptabiliser l'ensemble des rebuts générés durant un poste de production (8 heures), permettant ainsi une comptabilisation unique par équipe. En effet, chaque comptabilisation entraîne un risque, et la multiplication des comptabilisations au sein d'une même équipe augmente le risque d'erreur de calcul. De plus, limiter le nombre de transvasement solution de comptabilisation/ poubelle DASSRI (Déchets d'Activité de Soins à Risques Infectieux) avec un transfert facilité représente une augmentation de la sécurité pour la main d'œuvre. La capacité doit s'approcher le plus de 1000 seringues, quantité issue des études d'observation.
 - L'outil doit être facilement maintenable et l'ensemble de ses constituants facilement procurables.

iv. Les critères de qualification

Ces critères permettent de valider la capacité de la solution à répondre à toutes les attentes des utilisateurs. La méthode et le détail des critères mis en place dans le cadre de la fiabilisation de la réconciliation en fin de lot seront détaillés dans la partie IV.2.

v. Le rôle et les responsabilités de l'ensemble des parties prenantes

Dans le cadre de ce projet, j'ai assumé la responsabilité principale de plusieurs phases critiques notamment :

- La réalisation de l'état des lieux initial
- L'élaboration et la présentation des propositions de solutions
- La conduite de l'étude de faisabilité en collaboration avec le fournisseur
- La supervision de la réception de la solution
- Le suivi et l'évaluation de l'impact post-implémentation

Cependant, la mise en œuvre du projet a nécessité une approche collaborative impliquant divers acteurs clés :

- La responsable de service qui a participé activement au processus de sélection de la solution et à la validation du cahier des charges.
- Un responsable qualification qui a apporté son expertise dans la rédaction des documents réglementaires, la définition des critères d'acceptation et l'exécution des protocoles de test.
- Le fournisseur qui a été chargé de la conception et de la fabrication de l'équipement, en conformité avec les spécifications établies.

vi. Planification du projet

L'ensemble des actions à réaliser et des dates buttoirs sont répertoriées dans un diagramme de Gantt, outils essentiels pour suivre l'avancement, identifier les retards éventuels et piloter les équipes en conséquence. Le tableau récapitulatif des actions de la fiabilisation des réconciliations est consultable en annexe 2. Les dates initiales du projet sont :

- Durée totale de 1 an entre septembre 2022 et septembre 2023
- Démarrage du projet et choix de la solution en septembre 2022
- Qualification du système fin avril 2023
- Formation des opérateurs en juillet 2023
- Mise en place de la solution en septembre 2023.

3. Emergence et évaluation de solutions

Les cinq solutions abordées dans cette section sont issues du benchmarking, de brainstorming avec les responsables d'équipe et de travaux initiés préalablement au sein du service. Le brainstorming est une technique de résolution de problèmes qui consiste à générer un grand nombre d'idées ou de solutions en groupe ou individuellement, dans un environnement libre et sans jugement. Pourquoi le faire avec les responsables d'équipe ? C'est eux qui sont sur le terrain, ils sont donc plus à même de faire émerger des solutions innovantes et adaptée aux attentes des utilisateurs.

a. Présentation des différentes solutions

i. La balance compteuse

Le fonctionnement de la balance compteuse, Figure 14, repose sur l'utilisation d'un poids type prédéterminé et qualifié pour chaque référence de seringue. Ce poids est intégré dans un programme spécifique qui permet à la balance d'extrapoler le nombre d'unités présente dans un bac à condition que les seringues soient toutes du même type et que le programme utilisé soit correctement sélectionné. Figure 14



Figure 16 Balance compteuse

Cette méthode de pesée présente toutefois plusieurs limitations significatives. La première concerne la précision du comptage : l'hypothèse d'un poids uniforme pour toutes les unités s'avère inexacte, des variations pondérales importantes ayant été observées au sein d'une même catégorie de défauts. Cette hétérogénéité conduirait inévitablement à des erreurs systématiques de comptabilisation. Par ailleurs, les risques opérationnels sont multiples notamment les erreurs potentielles lors de la sélection du programme et la perte d'efficacité liée aux temps de réglage et aux vérifications quotidiennes par poids étalons. Enfin, l'absence de fonction de classification des défauts nécessiterait l'ajout de huit bacs rouges sur les tables de recyclage compromettant significativement l'ergonomie du poste de travail.

Le prix d'une balance est de 6800€ soit un budget global de 40 800€.

ii. Les Nest catégorisés

Les nests catégorisés, Figure 15, sont des bacs équipés d'une grille comportant un nombre défini d'orifices conçus pour accueillir individuellement des seringues. Chaque grille est composée de 16 rangées et 10 colonnes, soit une capacité de comptabilisation de 160 seringues par nest. Chaque zone de la grille est attribuée à une catégorie de défaut. Les seringues sont insérées trou par trou, au fur et à mesure de l'identification de défaut.



Figure 17 Nests catégorisés

Cette solution présente plusieurs avantages : une comptabilisation rapide, une catégorisation immédiate et un positionnement ergonomique sur chaque table de recyclage. Néanmoins, elle comporte également un certain nombre de limites.

Tout d'abord, la comptabilisation reste manuelle et il n'existe aucune délimitation physique précise entre les différentes catégories au sein d'un même nest diminuant la fiabilité de la comptabilisation. Il est également impossible d'y insérer les produits équipés de safety car le diamètre des orifices est standardisé pour le mirage, c'est-à-dire, pour des seringues nues de diamètre inférieur à celui des safety.

La capacité d'accueil des tables de recyclage se limite à deux nests par table, soit un maximum de 320 seringues, ce qui constitue une contrainte volumétrique significative. Cette configuration présente également une rigidité structurelle problématique puisque l'espace alloué à chaque catégorie de défaut étant non modulable. Cette non-flexibilité s'avère particulièrement contraignante dans un contexte où la fréquence d'apparition des différents types de défauts varie considérablement d'un lot à l'autre car corrélé aux incidents techniques des équipements de production. Les grilles étant des éléments réutilisés cette solution évite l'achat de manières premières, diminue les délais de mise en œuvre et rend la solution rapide et peu coûteuse à déployer.

iii. Les rails compteurs

L'utilisation de rails gradués, Figure 16, repose sur l'utilisation de graduations calibrées en fonction du diamètre des produits placés dans les bacs de recyclage. En théorie cela permettrait de comptabiliser les seringues de manière visuelle et rapide.



Figure 18 Rails gradués

Cependant, cette méthode présente les mêmes limites que les solutions précédentes : les diamètres des seringues varient même au sein d'une même classe de rejet entrainant un risque non négligeable de comptabilisation imprécise. Par ailleurs, en cas de seringues cassées, ces dernières ne conservent plus leur forme ni leur diamètre, ce qui rend impossible leur insertion sur le rail.

iv. Les boîtes compteuses

Il existe deux types de boîtes compteuses différenciées par la technologie de comptage utilisée : les modèles manuels et les modèles automatiques.

Les boîtes compteuses sont constituées de tubes équipés de compteurs. Ces dispositifs présentent plusieurs avantages : il y a autant de compteur que de type de défaut ce qui évite les erreurs de catégorisation et permet une catégorisation instantanée (*inférieure à 1 seconde*) en parallèle de la production. De plus, elles ne sont pas sensibles à la variation de poids, de taille et de diamètre des produits. Les deux types de boîtes compteuses sont :

- Les boîtes compteuses mécaniques, Figure 17, qui fonctionnent à l'aide d'un clapet obstruant l'entrée des tubes. Lorsqu'une seringue est insérée, le clapet s'abaisse et incrémente un compteur analogique.

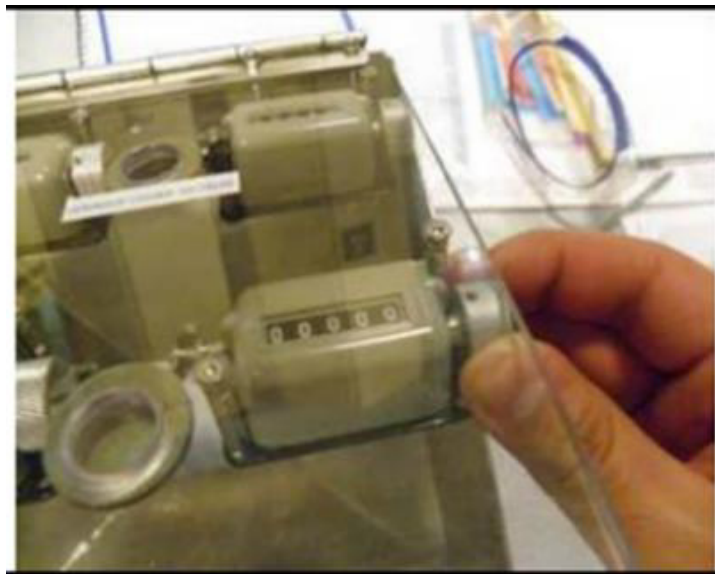


Figure 19 Compteurs manuels

Les boîtes compteuses automatiques utilisent une technologie de cellules optiques (Figure 18). Lorsqu'une seringue est insérée, elle coupe le faisceau lumineux émis par la cellule, déclenchant l'envoi d'un signal incrémentant le compteur numérique (Figure 19) d'une unité.



Figure 20: Fibres optiques



Figure 21 Compteurs automatiques

Le mode de fonctionnement de ces deux technologies a pu être comparé après des renseignements et une visite auprès de deux autres sites du groupe. Ces informations ont permis de révéler une utilisation plus fiable avec le compteur automatique qu'avec le modèle manuel. En effet, avec l'usure, certains clapets deviennent moins sensibles à l'insertion des unités entraînant des erreurs de comptabilisation. Les opérateurs sont alors obligés d'abaisser les clapets manuellement à l'aide de stylos ou de poussoirs improvisés. La robustesse du système s'avère fortement dépendante de l'état d'usure de la boîte. D'ailleurs, le site utilisant cette technologie envisageait l'abandon de son usage.

Un autre site utilise le modèle automatique depuis 10 ans. Les utilisateurs ont témoigné n'avoir rencontré aucun problème technique majeur et aucune déviation liée à une erreur de comptabilisation des rebuts n'a été signalée. Cette technologie leur apporte également d'autres avantages tels qu'une ergonomie accrue et une réparation aisée grâce à des constituants facilement disponibles sur le marché. Aucun des utilisateurs ne souhaite revenir à la comptabilisation manuelle. Cette solution s'est donc révélée optimale.

Toutefois, un choix ne pouvant pas reposer sur un sentiment il a été nécessaire de procéder à une étude comparative fondée sur des critères objectifs.

b. Cotation et comparaison des solutions

L'analyse de l'ensemble des capacités des solutions émergentes à satisfaire les exigences formulées dans le cahier des charges a permis d'orienter objectivement le choix de la solution finale. Pour cela, un système de cotation a été mis en place, la proposition obtenant le score le plus élevé est considérée comme la mieux adaptée, c'est-à-dire, répondant de manière optimale aux critères techniques, réglementaires et organisationnels. Un système de cotation repose sur une méthodologie fiable, dans laquelle chaque fonction est associée à des critères d'appréciation, ce sont des critères retenus pour apprécier la manière dont la fonction est remplie ou une contrainte respectée et leurs niveaux quantitatifs. (Association française de normalisation, AFNOR, 2007) A chaque niveau doit être associé une zone de flexibilité, en dessous de ces zone notre produit est considéré comme répondant négativement au besoin client. (Cloarec, 1993)

La cotation des solutions pour la fiabilisation de la réconciliation est construite sur 2 catégories de critères : les critères associés à la fonction principale et ceux reliés aux fonctions secondaires. Selon le guide AFNOR X50-151 relatif à l'analyse fonctionnelle, la fonction principale (FP) est définie comme « la fonction pour laquelle le produit ou le service a été conçu, celle qui justifie son existence ». Les fonctions secondaires (FS), quant à elles, sont décrites comme « les fonctions qui résultent de choix techniques ou qui permettent d'améliorer, compléter ou faciliter la réalisation de la fonction principale, sans en constituer l'objectif central ». Pour représenter la fonction principale du système deux critères essentiels ont été définis :

- "La fiabilité de la comptabilisation" : évaluant la précision du dénombrement
- "La séparation entre les classes de défaut" : mesurant la capacité discriminante du système

Un critère supplémentaire aurait pu être intégré à l'évaluation : la possibilité de qualifier la solution choisie. En effet, dans le cadre d'un système qualité robuste il est recommandé de réaliser des tests attestant le bon fonctionnement d'un équipement destiné à collecter des données critiques. Bien que ce critère n'ait pas été formellement ajouté à la matrice d'évaluation son importance a été tout de même prise en compte tout au long du projet de fiabilisation.

L'efficacité opérationnelle, qui est la fonction secondaire, est évaluée via deux critères de cotation :

- "Temps de comptabilisation par seringue" : quantifiant la rapidité du processus
- "Nombre d'étapes permettant la comptabilisation" : évaluant la simplicité procédurale

Ces paramètres sont déterminants pour l'optimisation du temps de comptage et l'amélioration de la performance de production. Pour assurer l'adéquation avec le contexte de production un critère d'intégration environnementale est utilisé :

- "Ergonomie et place prise sur ligne" : garantissant la compatibilité spatiale et l'intuitivité d'utilisation, facteurs cruciaux pour l'acceptabilité du système par les opérateurs.

Un critère distinct a été intégré pour évaluer la faisabilité du projet :

- "Complexité de déploiement" : quantifiant les ressources nécessaires à l'implémentation de la solution

Ce critère est crucial car il permet de déterminer le nombre de ressources nécessaires à la mise en place de la solution. Plus les ressources requises sont importantes plus la mise en place sera longue et onéreuse, impactant directement la durée et le coût global du projet.

Le Tableau 3 présente le barème associé à chaque critère. Pour chaque critère, une note est attribuée selon le niveau de réponse de la solution : une cotation de 3 est attribuée lorsque le critère est pleinement satisfait tandis qu'une cotation à 1 indique une absence de réponse. Les différentes notes attribuées à solution sont ensuite additionnées permettant d'obtenir un score global.

Tableau 3 Cotation des critères de sélection des solutions

Echelles pour cotation

Fiabilité du compte	1= peu fiables (plus de 1% d'erreur)	2= risques d'erreur faible (1%)	3: aucun risque d'erreur
Temps de comptabilisation	1=plus de 5 secondes	2= Entre 1 et 5 secondes	3= 1 seconde ou moins
Séparation des classes de défauts	1= inexistante	2= mal définie	3= clairement définie
Nombre d'étapes dans le comptage	1= + de 2 étapes	2= 2 étapes	3= 1 étape
Ergonomie/ place prise sur ligne	1= pas ergonomique+ Nécessaire de modifier l'agencement de la ligne	2= peu ergonomique+ logeable avec les emplacements actuels de ligne	3= ergonomique+ logeable avec les emplacements actuels sur ligne
Complexité de déploiement	1= très long et complexe (>6 mois)	2= temps moyen (3-6 mois)	3=très rapide (0- 3 mois)

Durant la phase d'investigation des solutions potentielles plusieurs caractéristiques distinctives des multiples options ont été identifiées, permettant une évaluation objective basée sur l'expertise et le retour d'expérience des deux autres sites de production. Les résultats de cette analyse comparative, dont les notes attribuées correspondent aux descriptions fonctionnelles et physiques détaillées dans la section III.3.a, sont présentés de manière synthétique dans le Tableau 4.

Tableau 4 Résultat des cotations des solutions

	Fiabilité du compte	Temps de comptabilisation	Séparation des classes de défauts	Nombre d'étapes dans le comptage	Ergonomie/ place prise sur ligne	Complexité de déploiement	Total
Boîtes compteuses "manuelles"	2	2	3	3	2	1	13
Boîtes compteuses "automatiques"	3	3	3	3	3	1	16
Nests catégorisés	2	1	2	2	1	3	11
Balances compteuses	1	1	1	1	1	2	7
Rails compteurs	1	3	3	3	1	2	13

Les boîtes compteuses automatiques se distinguent comme la solution la plus pertinente au terme de l'étude multicritère. Elles obtiennent la meilleure cotation globale. Notamment en matière de fiabilité du comptage ce qui constitue le critère principal. Elles sont suivies de près par les boîtes compteuses manuelles et les rails compteurs, qui présentent néanmoins une fiabilité de comptabilisation moyenne. En conséquence, il a été décidé de poursuivre le développement du projet avec les boîtes compteuses automatiques.

Malheureusement, le déploiement des boîtes compteuses automatique est long et complexe et la problématique des réconciliations globales hors spécifications est critique. La mise en place d'une solution transitoire, afin de diminuer leur occurrence, s'avère nécessaire. Pour répondre à cette exigence immédiate une alternative présentant une fiabilité de comptabilisation modérée mais une mise en œuvre simple, rapide et peu coûteuse a été retenue : les nests catégorisés.

Cette solution ne peut représenter une solution pérenne puisqu'elle a une faible cotation concernant la fiabilité de comptabilisation, le temps de comptabilisation et l'ergonomie sur ligne qui sont des critères essentiels à laquelle la solution définitive doit répondre. Son principal inconvénient réside dans la taille standard de ses orifices uniquement adaptés aux seringues sans safety, ce qui empêche leur utilisation sur 2 des 5 lignes entraînant une inhomogénéité du processus de comptabilisation des rejets au sein du conditionnement.



Figure 22 Boîtes compteuses

IV. Mise en place et suivi de performance des boites compteuses

1. Conception de la solution

L'élaboration de la solution repose sur la recherche de robustesse, c'est-à-dire, de la conception d'un système ou d'un procédé dont les performances restent stables malgré les variations des conditions d'utilisation. Selon G.Taguchi la robustesse constitue un pilier fondamental de la qualité, ce principe est appelé ingénierie robuste (Taguchi, 1986). G.Taguchi propose une méthodologie structurée en trois étapes pour le développement d'un système robuste :

- Conception du système (système design) : choix des solutions technologiques et architecture générale permettant d'assurer la fonction principale.
- Etape de détermination des paramètres (parameter design) : détermination des valeurs optimales des paramètres de fonctionnement pour maximiser la robustesse, suivie d'une optimisation des performances globales du système.
- Etape de détermination de tolérance (tolerance design) : ajustement des marges de tolérance lorsque la robustesse obtenue à l'étape précédente est jugée insuffisante.

Dans cette thèse, seule l'étape de conception est détaillée, les étapes suivantes ayant été prises en charge par les équipes techniques.

Premièrement, une analyse préliminaire des risque (APR) a été réalisée. Il s'agit d'une méthode systématique visant à identifier et évaluer les dangers dès la première phase de conception. Ces risques peuvent être quantifiés en termes de fréquence et de gravité et doivent être anticipés aussi tôt que possible afin de mettre en œuvre des actions de prévention et de réduction des conséquences adaptées. L'APR repose sur différentes sources : observation de l'environnement, analyse des retours d'expérience, objectifs du projet, des check-lists des éléments et situation dangereuse sur site...

Chaque événement redouté est évalué à l'aide d'un système de cotation. Les événements représentant les cotations les plus élevées doivent être intégrés de manière prioritaire à la réflexion de la conception en y associant des dispositifs physiques de protection ou de préventions.

Les trois niveaux de gravité retrouvés sont :

- Risque critique : perte d'une fonction essentielle du système ou risque de blessure légère du personnel en cas de dommage de celui-ci.
- Risque significatif : dégradation importante des caractéristiques et fonctions du système qui peut être endommagé mais sans présenter de risque pour l'environnement ou les personnes.
- Risque mineur : Légère dégradation des caractéristiques et fonctions du système mais sans endommagement et sans risque pour l'environnement et les personnes.

L'ensemble de la conception des boîtes compteuses a été réalisé en collaboration avec le fournisseur MGA Technology, déjà partenaire d'un autre site du groupe sur un projet similaire. Afin d'optimiser les délais de développement et de qualification, il a été choisi de s'appuyer sur l'architecture existante des boîtes compteuses et de l'adapter aux spécificités de l'environnement du service. L'objectif principal de cette adaptation est de garantir une fiabilité de comptage tout en limitant les risques identifiés lors de l'APR.

a. Limitation des risques :

La première mise en conformité ne vise pas directement à prévenir un risque opérationnel mais plutôt à assurer une catégorisation précise de tous les défauts. Dans cet optique, deux modules de comptages indépendants ont été intégrés, chacun comportant 4 compteurs. Pour renforcer la traçabilité chaque compteur a été associé à une plaque d'identification portant la même désignation que celle du dossier de lot (Figure 21).



Figure 23: Affichage des classifications

Ensuite, plusieurs aménagements techniques ont été réalisés pour prévenir les défaillances de comptabilisation unitaire. La technologie, la temporisation et la sensibilité de détection des compteurs ont été calibrées de manière à détecter correctement une seringue unique, qu'elle soit de grande ou de petite taille. Une seringue de petite taille risque de ne pas être comptée et une seringue de grande taille risque d'être comptabilisée en double.

Les orifices d'insertions ont été conçus avec un diamètre de 2,1 cm soit un diamètre supérieur de 2 mm à celui des unités safety et inférieur au double du diamètre des seringues nues (Figure 22). Cette marge permet d'empêcher physiquement l'insertion simultanée de 2 unités, situation dans laquelle la fibre optique ne serait pas en mesure de distinguer les éléments et pourrait entraîner un faux comptage.



Figure 24: Organisation des orifices

Un autre phénomène pourrait être à l'origine d'une mauvaise comptabilisation, celle de la coupure involontaire du faisceau de la fibre optique. En effet, les bacs n'ayant pas une contenance infinie en cas de remplissage excessif des unités pourraient entrer en contact avec le faisceau. En coupant le faisceau lumineux, la seringue implémente une unité de manière involontaire et en restant dans le faisceau le rend insensible aux prochaines seringues insérées. Un indicateur visible de limite de remplissage a été ajouté pour contrer ce risque (Figure 23). Ensuite, la consigne de vider le bac lors de l'atteinte de cette limite a été indiquée à l'utilisateur via une formation et une procédure d'utilisation écrite.

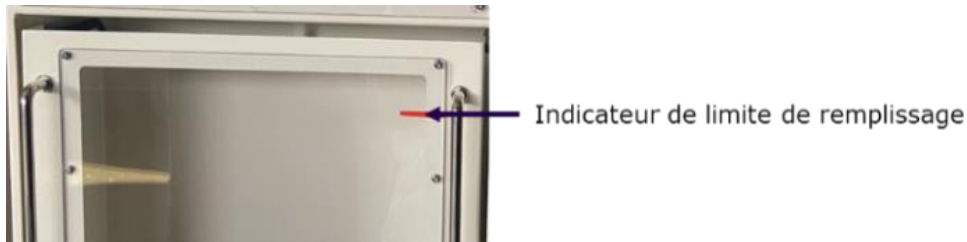


Figure 25 gestion du remplissage

La troisième adaptation concerne la sécurisation des données de comptage. En effet, perdre l'ensemble des données brutes conduirait systématiquement à une réconciliation non conforme. Pour garantir leur conservation en cas de remise à 0 non volontaire de nombreuses spécifications ont été ajoutée (Figure 24):

- L'ajout d'une protection autour du bouton de remise à 0
- La définition d'une temporisation de 5 secondes sur le bouton de remise à 0

L'implémentation des huit compteurs a nécessité l'assemblage de deux modules de comptage distincts chacun disposant de quatre compteurs individuels. Afin de prévenir tout risque d'oubli de remise à zéro et d'assurer une synchronisation parfaite une modification technique a été apportée au système : le second bouton de remise à zéro a été désactivé et les commandes de réinitialisation des deux modules ont été centralisées sur un seul bouton de contrôle. De plus, pour assurer l'intégrité et la pérennité des données en cas d'interruption de l'alimentation électrique chaque compteur a été équipé d'une batterie de secours. Le bouton de remise à 0 unitaire de chaque compteur ; ce sont petits boutons rouges visibles sur la Figure 24 ; ont été également inactivés.



Figure 26 Vue de haut

Les derniers aménagements concernent la sécurité du personnel. Des carters de protection démontables ont été ajoutés sur les modules de comptage. Ils permettent à la fois de protéger le personnel contre les risques électrique, de préserver les composants sensibles et de faciliter l'accès en cas de maintenance ou d'intervention. Deux freins mécaniques ont été ajoutés à la structure sur roulette afin d'assurer la stabilité de l'équipement évitant les chutes des boîtes compteuses lors de leur déplacement (Figure 25). Ces chutes pourraient entraîner une blessure du personnel, rendre non fonctionnel les boîtes compteuses ou tout simplement perturber le capteur optique et induire des erreurs de comptage.

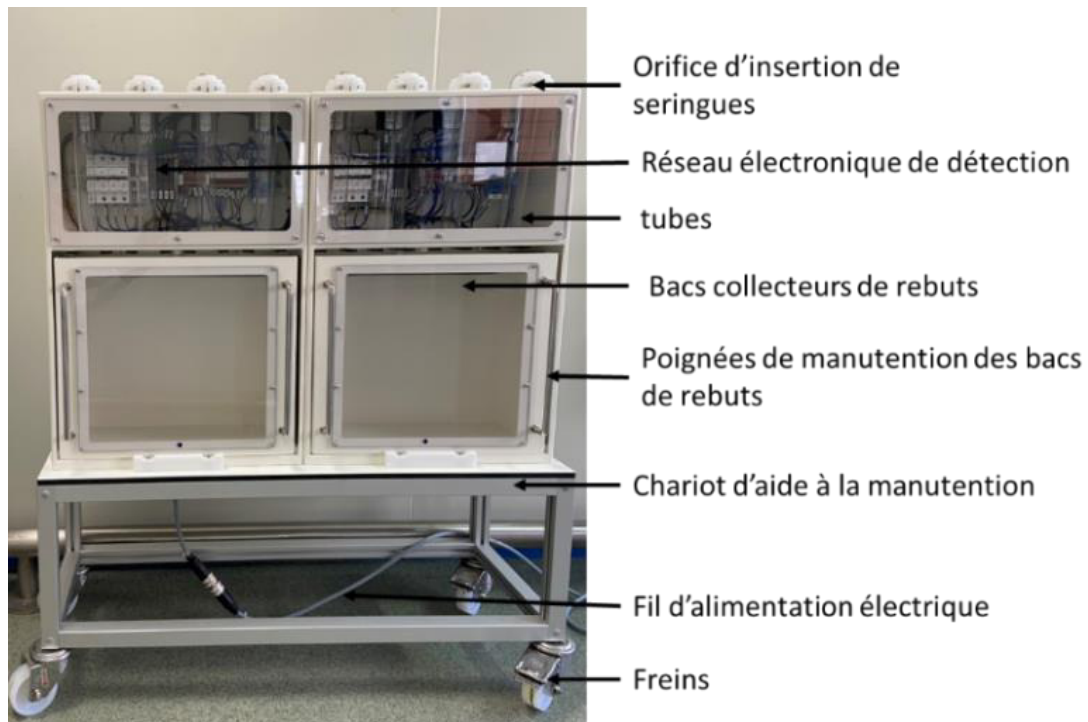


Figure 27 Organisation générale des boîtes compteuses

En cas de déplacement des boîtes compteuses, un risque de détérioration ou de dérèglages des fibres optique peut compromettre leur fiabilité de comptabilisation. Afin de prévenir ce risque, un logbook de transfert a été mis en place. Il impose la réalisation de tests de conformité avant toute remise en service, garantissant ainsi le bon fonctionnement du système. Il y est notamment demandé de passer 10 seringues dans chaque orifice et de vérifier l'adéquation avec le chiffre indiqué sur le compteur (Annexe 3).

Lors de l'insertion des seringues pendant les tests initiaux d'utilisation des casses de seringues et des bruits sonores ont été observé. Des mousses ont donc été ajoutées au fond des bas de stockages pour limiter les impacts sur la capacité acoustique des utilisateurs et le risque de blessure engendré par les bris de verre. Cependant, il existe un effet indésirable à l'utilisation d'une mousse, selon le type de revêtement utilisé, un rebond des unités a été constaté. Ce rebond peut couper le faisceau des capteurs à fibres optiques, conduisant à des comptages erronés. Plusieurs matériaux ont donc été testés et comparés afin de trouver un compromis satisfaisant entre absorption des chocs et réduction du rebond (Figure 26).



Figure 28 boîtes compteuses

b. Limitation des risques significatifs :

Plusieurs ajustements ont été apportés à la conception des boîtes compteuses afin de réduire les risques significatifs identifiés lors de l'APR. Ils concernent notamment la prévention des erreurs de classification des défauts. Des bouchons amovibles ont été ajoutées pour permettre l'obturation des orifices associés à certains type de défauts. En effet, sur les productions seringues nues il est impossible de retrouver des « défauts safety », ce qui permet de limiter les erreurs de catégorisation (Figure 22).

Initialement chaque compteur était relié à un bac collecteur de rebut. Pour garantir une flexibilité de stockage maximale et ce indépendamment de l'importance d'un défaut par rapport à un autre ces bacs ont été remplacés par un grand bac par module. Ce bac est capable de recevoir les unités de 4 compteurs. Cette modification présente un double avantage : elle accroît significativement la capacité de stockage tout en réduisant la fréquence des opérations de vidage.

Des roues ont également été ajoutée à la structure des boîtes compteuses. Ces roues présentent plusieurs avantages ergonomiques : être à hauteur d'homme, garantir une lisibilité des classes de rejets et permettre un déplacement selon le besoin. Le déplacement peut être nécessaire en cas de de besoin de remplacement rapide d'une boîte défectueuse par une autre, déplacement temporaire en bout de ligne pour faciliter le retrait de bacs de déchets devenus lourds ou en cas de retrait momentané lors du nettoyage de la ligne entre 2 lots.

c. Limites et perspectives d'amélioration

Certaines étapes de manipulation, bien qu'encadrées, restent manuelles et donc potentiellement source d'erreur. Il s'agit notamment de :

- La classification des défauts,
- Le transfert physique des unités dans les orifices dédiés,
- La lecture du nombre d'unité comptabilisées
- Le report manuel de ces données dans le dossier de lot
- Le vidage des bacs de stockage lorsque le contenant dépasse la limite autorisée

Ces étapes, non automatisables dans l'état actuel du projet exigent la mise en place de procédures d'utilisation stricte. Pour limiter les risques associés au report manuel des données et à la lecture des valeurs de comptage il a été décidé de centraliser l'ensemble des opérations de comptabilisation sur une seule boîte compteuse par ligne située au poste 1. Ce poste a été choisi car il concentre la majorité des rejets observés et donc représente le risque de plus élevé de mauvaise comptabilisation. La centralisation de la déclaration à ce poste permet de réduire significativement le nombre de personne réalisant la comptabilisation, diminuant ainsi le risque de variabilité humaine.

Par ailleurs, ces limitations ouvrent des pistes d'évolutions. A terme, il serait envisageable d'intégrer un automate de saisie en temps réel permettant le transfert automatique des données de comptage vers le dossier de lot électronique. Cependant, son développement nécessiterait un investissement technique et humain important qui n'était pas compatible avec le calendrier initial de mise en œuvre du projet.

2. Étapes de qualification

La qualification des systèmes critiques est une méthodologie rigoureuse encadrée par l'annexe 15 des BPF. Elle permet de s'assurer qu'un système répond à l'ensemble des attentes. Cette démarche s'articule autour du plan directeur de validation (PDV) qui doit être basé sur des documents écrits et approuvés par l'ensemble des parties prenantes. Chaque étape de qualification nécessite un rapport détaillé avant de passer à la suivante. Ces rapports doivent inclure les tests effectués, les critères d'acceptation, les résultats, les personnes impliquées et les conclusions. L'ensemble des documents liés à la qualification doivent être soigneusement archivés. Cet archivage est crucial pour assurer la traçabilité et démontrer la conformité du système dans le temps.

Le premier document de cette démarche est le cahier des charges de l'utilisateur (CCU). Celui relatif à la fiabilisation des réconciliations a été défini dans la partie III.2.b. Le reste des documents sont relatifs aux analyses de risques. Identifier les risques est nécessaire pour construire l'ensemble des tests et des critères d'acceptations associés afin de s'assurer que le système répond à l'ensemble des exigences notifiées dans le CCU. En effet, les BPF exigent que « Les décisions concernant l'étendue et la portée de la qualification doivent être fondées sur une évaluation des risques, qui doit être documentée. »(19 Partie 10 page 215).

a. Documents relatifs à l'analyse de risque

i. Analyse des Risques liés au Système (ARLS)

L'analyse des risques liés au système évalue la nécessité de requalifier périodiquement un équipement ou un système. Ces contrôles à intervalle réguliers permettent de s'assurer du bon fonctionnement de l'ensemble des fonctionnalités principales et secondaires du système. Cette évaluation s'appuie sur une échelle de cotation définie dans une procédure interne et consultable dans le Tableau 5. Si l'on somme l'ensemble des critères le score maximal est de 31, représentant la criticité maximale d'un système. Il nécessitera une requalification périodique rapprochée dans le temps tandis qu'un score de 6 correspond à un système non critique ne nécessitant aucune requalification.

Les boîtes compteuses n'intervenant que sur des unités de production jetées elles ne possèdent pas d'impact direct sur la qualité du produit. Les valeurs récoltées par les boîtes compteuses ne sont pas enregistrées sur le réseau, elles sont donc non monitorées. Aucune maintenance corrective n'a été nécessaire et aucune déviation qualité n'a été observée. La fréquence de calibration est supérieure à 1 an mais il existe un système très précis permettant de vérifier son bon fonctionnement, la réconciliation. En effet, l'utilisation de ce système étant quotidienne un dysfonctionnement serait directement visible via l'augmentation du nombre de déviations qualité pour réconciliation hors spécification. Pour résumer le score total de l'AIS des boîtes est de 14 points, selon la procédure interne les boîtes compteuses ne requièrent pas de requalification périodique durant leur cycle de vie.

Tableau 5 AIS

Criticité du système	AIS			
	Impact indirect sur le produit= 2		Impact direct sur le produit = 4	
Fréquence de qualibration	<6 mois= 1	> 6 mois=2	>1 an= 4	Jamais= 8
Nombre de déviation par an	Aucune=0	≤ 2 mineures=2	≥ 2 mineures=3	≥ 1 majeure=4 ≥ 1 critique=6
Maintenance corrective par an	Aucune=0	<3= 2		>3= 5
Niveau de monitoring (relié au réseau)	Monitoré= 1		Non Monitoré= 4	
Fréquence d'utilisation	au moins 1 fois par jour = 4	1 à 3 fois par semaine= 2		>1 fois par semaine= 2

ii. L'AIS (Analyse Impact Système)

L'Analyse d'Impact Système (AIS) détermine la criticité des critères évalués. Un système identifié comme critique par l'AIS doit obligatoirement être qualifié, conformément aux exigences BPF qui stipulent que « le fabricant doit contrôler les aspects critiques des opérations qu'il met en œuvre au moyen de qualification et de validation tout au long du cycle de vie du produit et du procédé. Tout changement planifié relatif aux installations, aux équipements, aux utilités et aux procédés, susceptible d'avoir un impact sur la qualité du produit, doit être formellement documenté, et l'impact sur le statut de validation ou la stratégie de contrôle évalué » (19 Annexe 15 page 364). Les boîtes compteuses gérant des données critiques, utilisées dans le dossier de lot, elles ont été classifiées comme système critique par l'AIS. Elles nécessitent donc d'une qualification complète : qualification de conception, qualification d'installation, qualification opérationnelle et qualification de performance.

iii. L'ACFC (Analyse de Criticité en Fonction des Composants)

L'Analyse de Criticité en Fonction des Composants est une méthodologie permettant d'évaluer les niveaux de risques BPF associés aux fonctions et composants d'un système critique (GxP) et de définir l'étendue et la nature des tests de qualification à réaliser. En effet, lors des qualifications les BPF exigent que « des protocoles de validation doivent être préparés en définissant les systèmes, les attributs et les paramètres critiques, ainsi que les critères d'acceptation associés » (19 Annexe 15 page 365). Son objectif est donc de définir une stratégie de tests appropriée et proportionnée aux risques identifiés. Cette partie s'est grandement appuyée sur le retour d'expérience d'un site ayant déjà recours à cette technologie et à l'APR préalablement exposé dans la partie III.4.

b. Documents liés à la réalisation de la qualification

La qualification d'un système se fait selon plusieurs étapes de tests, comme demandé par les BPF « des vérifications appropriées doivent être intégrées dans les activités de qualification et validation pour garantir l'intégrité de toutes les données obtenues » (19 Annexe 15 page 365).

i. Qualification de la Conception (QC)

La Qualification de la Conception (QC) vise à confirmer que toutes les exigences spécifiées dans le cahier des charges ont été intégrées dans le plan de construction des boîtes compteuses. Cette étape doit être terminée avant le gel de conception, c'est-à-dire, avant la phase de construction. La QC a été menée en collaboration avec le fournisseur à travers de nombreuses réunions permettant de valider la sélection des composants et l'élaboration des plans conformément aux contraintes détaillées dans la partie III.4.

ii. Test d'acceptation en usine (TAU)

Dans le cadre des BPF, les tests d'acceptation en usine permettent de vérifier la conformité des systèmes avant leur livraison. Ces tests réalisés chez le fournisseur présentent plusieurs avantages. Pour le fournisseur, ces tests permettent une optimisation des réglages en condition réelle d'utilisation, de s'assurer de la conformité du produit avant expédition et donc de réduire les coûts liés à la mise en conformité du système en cas de détection d'une non-conformité chez le client. Pour le laboratoire pharmaceutique, les TAU allègent la charge de travail en interne en externalisant la qualification de conception et en minimisant le risque de réceptionner un système non conforme, nécessitant des investigations coûteuses au laboratoire. Les TAU permettent d'optimiser l'ensemble du processus de qualification.

Pour garantir la pertinence des tests un protocole a été élaboré en collaboration avec le fournisseur s'alignant sur les critères de qualification d'installation et opérationnelle obtenus à partir de l'ACFC. Les tests simulent des scénarios « worst case », c'est-à-dire, dans les scénarios poussant le système dans ses limites, pour évaluer les limites du système.

Six tests ont été réalisés pendant ces TAU :

- Un test de conformité de commande où est effectué une vérification de la présence de tous les composants décrits dans l'ordre de fabrication.
- Un test de comptage consistant au passage de 30 unités dans chaque compteur pour 2 cas extrêmes : unités de types RNS (plus petite unité) et seringue Eris (plus grande unité). Bien que le nombre d'unités utilisées ne soit pas représentatif de l'utilisation routinière des boîtes compteuse ce test permet d'identifier les dysfonctionnements majeurs. La validation du test est faite que si chaque compteur affiche exactement 30 unités quel que soit la cadence d'insertion et la taille de l'unité. Il permet également de s'assurer que le diamètre des compteurs permet l'insertion de la plus grande unité.
- Un test de perturbation où la boîte compteuse est exposée à des éléments de perturbation extérieurs comme des chocs physiques et des interférences lumineuses. Ces éléments peuvent provoquer un déphasage des fibres et ainsi déclencher une comptabilisation. L'acceptation du test ne survient qu'en cas d'absence de comptabilisation parasite.

- Un test de remise à zéro, fonction critique pour éviter les réconciliations hors spécification. Le critère d'acceptation était un retour à 0 de tous les compteurs lors de l'actionnement du bouton de remise à 0.
- Un test de sécurité permettant de s'assurer qu'aucun élément ne risque de chuter lors des déplacements et du bon fonctionnement des freins.
- Une vérification de l'ensemble des exigences documentaire : notice d'utilisation, plans, références des pièces, marquage CE.

Des unités banalisées représentatives ont été fournis à différents stades de fabrication : seringues sans articles de conditionnement, seringues avec/sans RNS, seringues avec/sans tige, seringue avec safety (déclenché/ non déclenché). L'ensemble des aiguilles ont été retirées pour garantir la sécurité lors des manipulations et prévenir de tout risque de commercialisation non autorisée.

Chez le fournisseur, il arrivait que certaines unités ne soient pas comptabilisées. À la suite de cette observation une modification technique majeure a été entreprise en collaboration avec le fournisseur. Les fibres optiques initiales (Figure 19) ont été remplacées par des fourches optiques (Figure 27) offrant une meilleure précision de comptage grâce à leur surface de détection plus importante. Cependant, le coût significativement plus élevé des fourches a imposé une solution mixte. Pour optimiser le budget tout en maintenant l'efficacité du système, une approche combinée a été adoptée un seul module par boîte a pu être équipé des fourches optiques. L'insuffisance de détection par les fibres optiques ne concernent que les défauts pouvant provoquer de petits fragments d'unités. C'est le cas des défauts suivants : « défaut RNS », « seringue cassée », « seringue au sol », « autre » ils ont donc été attribués à des compteurs équipés de fourches optique. La comptabilisation du reste de défauts se fera avec les modules équipés de fibre optique. Cette modification a nécessité une nouvelle commande auprès du fournisseur. Un nouveau cycle de qualification a été mis en place comprenant : un TAU des fourches chez le fournisseur (Annexe 4). Pour cela la trame de tests initiaux a été réutilisée mais uniquement en testant les nouvelles fourches avec les plus petites unités rencontrées dans le processus de production, c'est-à-dire, les RNS. Une fois la conformité des fourches prouvées, les boites compteuses ont été livrées sur site et les tests de fonctionnement en interne ont pu débiter.

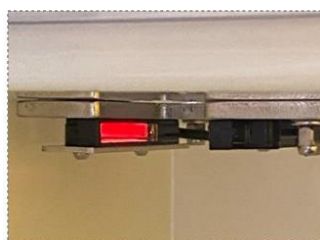


Figure 29 fourche optique

iii. Qualification d'installation (QI)

La qualification d'installation se déroule dans le service consommateur du système, c'est-à-dire, le conditionnement. Les BPF exigent qu'elle « doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter : vérification de l'installation correcte des composants, de l'instrumentation, des équipements, des canalisations et des utilités par rapport aux schémas techniques et aux spécifications ; vérification de la conformité de l'installation par rapport aux critères prédéfinis ; collecte et regroupement des instructions de fonctionnement, de mise en œuvre, et des exigences de maintenance du fournisseur ; étalonnage des instruments ; vérification des matériaux de construction » (19 Annexe 15 p. 367).

La qualification d'installation des boîtes compteuse débute par une vérification complète des documents et des éléments d'identification comprenant la documentation technique (fiches et plans techniques), le manuel d'utilisation, le marquage Conformité Européenne (CE), ainsi que le numéro de série et le numéro d'immobilisation. Le numéro d'immobilisation est un outil qui aide l'entreprise à garder une trace précise de tous ses biens de valeur. La QI se termine par le contrôle des composants des boîtes compteuses : les 8 compteurs automatiques avec leur système optiques à fibres et leur étiquette d'identification, les 8 bouchons amovibles, les protections plastiques des boutons de remises à zéro, les bacs de réception protégés par des carters, les équipements électriques (câblage) et le système de mobilité (roue avec frein). L'ensemble de ces critères ayant été conformes la qualification a pu passer à l'étape suivante.

i. Tests de fonctionnements

Avant d'entamer la Qualification Opérationnelle (QO) une série de tests préliminaires a été mise en place pour sécuriser le processus de qualification. Cette approche permet d'identifier des dysfonctionnements par rapport à l'attendu avant la qualification permettant en cas de problème de ne pas l'impacter. En effet, si la moindre non-conformité est observée pendant la QO alors il est nécessaire d'émettre une déviation qualité, entraînant une investigation approfondie et un temps de traitement long avec le fournisseur et l'équipe projet. Ces tests de fonctionnement ont été conçus pour reproduire les conditions d'utilisation quotidiennes des boîtes compteuse et d'anticiper la QO. Le protocole consistait à insérer pendant 10 minutes des seringues nues de type produit fini dans chacun des tubes puis de comparer le nombre affiché par le compteur avec celui obtenu par comptage à l'aide de la solution mise en place temporairement : les Nest. Pour rappel, cette solution est actuellement la solution la plus fiable car elle contient un nombre défini d'emplacements où insérer les seringues nues, voir descriptif dans la partie III.3.ii. Pour garantir la fiabilité des résultats ce comptage manuel était systématiquement vérifié par une seconde personne. Le critère d'acceptation a été fixé avec une exigence élevée : une différence de comptage inférieur à 0,01% reflétant l'objectif principal qui est de compter à la seringue près.

Cette phase de test a permis d'identifier une anomalie d'initialisation où certains modules affichaient des compteurs à 1 au démarrage provoquant systématiquement un risque de sur-comptage. La collaboration avec le fournisseur a permis la mise en place d'autres réglages ayant permis de régler cette problématique. De nouveaux tests ont été réalisés, tous conformes, la QO a donc pu être démarrée.

ii. La qualification opérationnelle (QO)

La qualification opérationnelle est l'ensemble des tests de manipulation qui permettent de s'assurer qu'un système fonctionne correctement aux attendus. Selon les BPF « La QO doit comporter les éléments suivants, sans pour autant s'y limiter :

- Tests développés à partir des connaissances des procédés, des systèmes et des équipements pour garantir que le système fonctionne bien comme prévu
- Tests confirmant les limites supérieures et inférieure d'utilisation, et/ou les conditions définissant le pire cas (« *worst case* »). » (19 Annexe 15 p.367)

La QO doit être construite et réalisée en prenant en compte les bruits présents sur ligne (lumière, vibrations, coups et des produits à différents stages de fabrication) et en prenant en compte les

variabilités d'utilisation afin de s'assurer de la robustesse d'un système. Une qualification opérationnelle a été réalisée par boîte compteuse. Le choix des tests réalisés a été fait selon l'analyse de risque initial.

Dans un premier temps, des tests de comptabilisation ont été effectués. Dix seringues de type différents ont été introduites dans chacun des compartiments afin de vérifier que la taille des seringues n'influe pas sur la précision de comptage. Ensuite, des seringues de même type ont été introduites pendant 10 minutes pour vérifier l'exactitude de la comptabilisation sur une durée prolongée. La sécurisation des données collectées par les boîtes compteuses a fait l'objet de quatre tests différents :

- Une simulation de coupure électrique a été réalisée en débranchant la boîte compteuse. Les résultats ont montré que l'affichage des compteurs durait au moins 3 heures après la coupure électrique.
- Une pression inférieure à une seconde sur le bouton de remise à 0 n'a pas entraîné la réinitialisation du compteur validant ainsi l'efficacité du mécanisme de sécurité contre les remises à 0 non intentionnelles
- Une pression de plus de trois secondes des boutons de remise à zéro unitaire des compteurs (Figure 24) et du bouton de remise à zéro du module droit n'a entraîné aucune réinitialisation des compteurs validant ainsi l'inactivation de ces boutons.
- Une pression de plus de trois secondes du bouton de remise à 0 du modules gauche (*bouton de remise à 0 globale*) a réinitialisé l'ensemble des huit compteurs de la boîtes compteuse.

L'ensemble des tests de sécurisation des informations de comptage ont été validé avec succès. Ont été par la suite réalisé les tests de résistance aux perturbations externes en exposant les fibres optiques à un faisceau lumineux. Aucune implémentation n'a été observé, le test est donc conforme.

L'ensemble des tests ayant répondu aux critères préétablis, la qualification opérationnelle a été validé permettant ainsi le déroulement de la qualification de performance. De plus, une QO menée à bien doit permettre la finalisation des procédures standards de fonctionnement et de nettoyage, des exigences en matière de formation des opérateurs et de maintenance préventive.

iii. La Qualification des performances (QP)

La qualification des performances (QP) est définie par les BPF comme des « tests utilisant les matériaux de production, des substituts qualifiés ou un produit de simulation présentant un comportement équivalent dans des conditions de fonctionnement normales avec les tailles de lots correspondant au pire cas » (19 Annexe 15 p.368). Pour satisfaire ces exigences chaque boîte compteuse a été évaluée exclusivement sur sa ligne d'affectation définitive tenant compte de la spécificité des processus de production et des variations inhérentes à chaque ligne. Cette approche garantit l'exposition des boîtes à l'ensemble des perturbations susceptibles d'influencer la précision du comptage.

Ont également été testé l'exposition à différentes tailles de production : un lot de petite taille représentant une situation critique où le nombre limité de seringues traitées amplifie l'impact de chaque erreur de comptabilisation sur les réconciliations globales. Un lot de taille moyenne permettant d'observer le fonctionnement dans des conditions quotidiennes d'utilisation. Et un lot de grande taille permettant de tester la fiabilité de comptabilisation dans des conditions de stress maximal. Si chacun des lots faisant l'objet des tests avaient une réconciliation globale conforme alors la QP était validée.

iv. Conclusion de la qualification

Cette approche progressive a permis de confirmer la robustesse des boîtes compteuses dans l'ensemble des conditions d'utilisation prévues validant ainsi leur intégration définitive dans le processus de production.

3. Mise en place des boîtes compteuses

L'Analyse Préliminaire de Risque (APR) a révélé que certains risques n'avaient pas pu être éliminés lors de la conception des boîtes compteuses. Cette situation a nécessité la mise en place de procédures structurées et d'une formation approfondie de son utilisation. Ces règles d'utilisation ont été adaptées à travers les retours d'expérience issus des manipulations pendant les qualifications.

a. Procédure de démarrage

La sécurisation du démarrage de la boîte compteuse répond à trois objectifs fondamentaux. Premièrement, elle protège le personnel en imposant l'enclenchement des freins et le positionnement des bacs collecteurs sous les tubes. Deuxièmement, elle assure la fiabilité du comptage en vérifiant l'allumage des compteurs en position zéro. Troisièmement, elle préserve la qualité du processus en vérifiant l'absence de données sur les compteurs et de produits de lots précédents évitant ainsi les déviations qualité susceptibles d'entraîner des arrêts de production. Si le démarrage est réalisé après un transfert de boîte compteuse d'une ligne à une autre, une traçabilité du processus sur Figure 28 est réalisée à l'aide d'un logbook (Annexe 3).

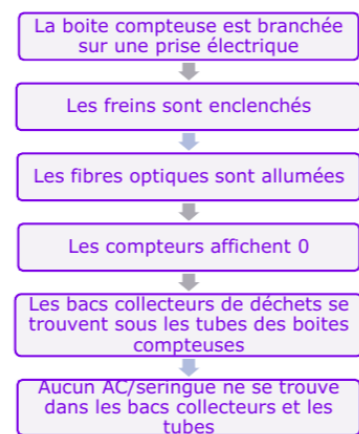


Figure 30 Processus démarrage de la boîte

b. Règle d'insertion des seringues

Pour garantir la précision de comptage et éviter une sous-comptabilisation l'insertion des seringues doit être unitaire. L'insertion de 2 unités simultanément provoque un seul signal à la fibre optique et implémentera donc une unité au compteur. En cas d'insertion d'unités ayant des éléments dissociés, seule la partie contenant le RNS devra être insérée pour éviter les sur-comptabilisations liées aux différentes vitesses de chute. L'utilisation du RNS est justifiée car il constitue la plus petite unité qualifiée. Une surveillance régulière du niveau de remplissage des bacs doit être réalisée afin d'éviter les interférences avec le faisceau optique.

Dans le cas où une unité est insérée dans un tube associé à un défaut différent de celui porté par la seringue, il est interdit de la récupérer dans le bac et la réinsérer dans le bon tube. Cette manipulation perturbera fortement le compteur et présente un risque significatif pour le personnel en raison des aiguilles exposées et du verre brisé.

c. Sécurisation de l'information

La sécurisation de l'information collectée repose sur plusieurs principes fondamentaux. Pour limiter les erreurs de transcription la déclaration dans le dossier de lot est centralisé au poste 1. La traçabilité est maintenue grâce à la déclaration systématique des unités jetées avant chaque vidage de bac, chaque changement d'équipe et fin de lot. Les compteurs sont remis à zéro uniquement après confirmation de l'enregistrement des données sur le dossier de lot électronique et avant le vidage de bacs évitant les erreurs de comptage liées à la manipulation des bacs (coups ou coupure du faisceau avec les bords des bacs). En cas de remise à 0 involontaire il est demandé aux opérateurs de générer une exception dans CABR en donnant une estimation du nombre de rebuts sans les manipuler. Si un opérateur découvre des compteurs non réinitialisés lors de sa prise de poste il doit suivre le mode opératoire consultable sur la Figure 29.

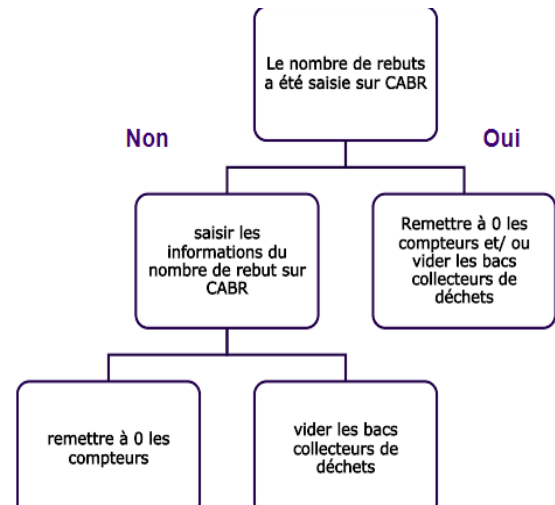


Figure 31 Processus en cas de bacs pleins après changement d'équipe

4. Suivi de la performance des boîtes compteuses

L'implémentation d'un nouveau système nécessite un suivi de sa performance. Pour évaluer la réponse des boîtes compteuses aux problématiques initiales les indicateurs suivants ont été utilisés :

1. Nombre de réconciliations hors spécification par trimestre
2. Répartition trimestrielle (en %) des types d'écarts (dépassement limite basse/haute)
3. Nombre de jours par trimestre de réquisition d'équipes pour traiter les déviations
4. Temps (min) de comptabilisation des unités jetées par lot

L'indicateur 1 évalue la capacité du système à répondre à sa fonction principale. L'indicateur 2 permet d'évaluer l'importance d'un type de déviation en cas de dysfonctionnement du système orientant ainsi le diagnostic. L'indicateur 3 même si relié à l'indicateur 1 permet d'évaluer le gain opérationnel, c'est aussi le cas de l'indicateur 4.

Dans la suite du développement, toutes les valeurs des indicateurs seront arrondies à l'unité supérieure pour plus de cohérence. Pour rappel, voir partie II.4.b.iv, avant la mise en place des boîtes compteuses les valeurs des indicateurs étaient les suivantes :

1. 8 réconciliations hors spécification par trimestre
2. 93% des réconciliations dépassaient la limite haute de spécification
3. 32 jours de travail supplémentaires
4. Temps de comptabilisation non mesurée faute de données

L'objectif du projet étant une diminution de moitié du nombre de réconciliations non conformes, les valeurs cibles des indicateurs sont les suivantes :

1. 4 réconciliations hors spécifications par trimestre
3. 16 jours de travail supplémentaire

4. Temps de comptabilisation d'une seconde par unité

L'analyse des données historiques sur 191 lots produits en trois mois totalisant 132 859 rebuts soit une moyenne de 696 rebuts par lot. Considérant qu'une seringue est comptée en moins d'une seconde à l'aide des boîtes, en se laissant une marge de sécurité, le temps moyen de comptabilisation des unités jetées en cours de production devrait être de 12 minutes.

Les résultats post-implémentation des boîtes compteuses sont :

1. 11 réconciliations hors spécification
2. 100% de dépassement de limite haute
3. 44 jours de travail supplémentaires
4. Temps de comptabilisation 10 minutes

La mesure du temps réel de comptabilisation, effectuée par chronométrage sur ligne, a démontré un temps moyen de 10 minutes par lot. Ces données, synthétisées dans le Tableau 6 révèlent que le système n'atteint pas les objectifs fixés et présente même une dégradation par rapport à la situation initiale.

Tableau 6 Synthèse des indicateurs

Indicateurs	Situation initiale (2022)	Cible	Situation le trimestre suivant la mise en place
Nb de réconciliations hors spécification par trimestre	8	4	11
Répartition trimestrielle (en %) des types d'écarts (dépassement limite basse/haute)	93% de sur-déclaration	N/A	100% de sur-déclaration
Nb de jours par trimestre de réquisition d'équipes pour traiter les déviations	32	16	44
Temps (min) de comptabilisation des unités jetées par lot	N/A	12	5

5. Investigation du dysfonctionnement et mise en place d'actions correctives

a. Abandonner ou garder les boîtes compteuses

La légitimité des boîtes compteuses étant remise en question, la priorité est de déterminer s'il est nécessaire de revoir entièrement la solution ou s'il est suffisant d'en corriger les dysfonctionnements. Pour répondre à cette question l'adhésion du personnel a été utilisée. L'évaluation de l'adhésion des opérateurs est une notion cruciale puisqu'elle permet de mesurer l'ergonomie de la solution mise en place et sa capacité à répondre aux attentes des équipes opérationnelles. Une forte adhésion du personnel garantit une utilisation pérenne du système. Tandis qu'un procédé peu apprécié risque d'être rapidement abandonné mettant en exergue son incapacité à solutionner les problématiques rencontrées sur le terrain. Dans ce cas, la solution mise en place deviendrait une contrainte nécessitant une révision complète voir un remplacement par une solution plus adaptée.

Afin d'évaluer cette adhérence du personnel deux indicateurs supplémentaires ont été ajoutés à l'analyse :

5. Le taux d'opérateur utilisant les boîtes compteuses (en %)
6. Le taux d'opérateurs qualifiant les boîtes compteuses d'utiles et adaptées (en %)

L'indicateur numéro 5 possède une valeur cible de 100%. Cette exigence se justifie par la nécessité d'obtenir une standardisation des méthodes de production. Tandis que la valeur cible de l'indicateur numéro 6 est de 90%. Cette tolérance s'explique par le fait qu'un utilisateur insatisfait ne traduit pas nécessairement une résistance à l'utilisation mais peut au contraire être source d'idées permettant l'amélioration du système. Des interviews ont été réalisées sur 25 opérateurs, représentant 75% des effectifs pour élaborer. Les questions posées lors de ces entretiens ont été formulées de manière ouverte afin de ne pas influencer les réponses. Elles étaient les suivantes :

- « Utilisez-vous les boîtes compteuses ? Si non, pourquoi ? »
- « Que pensez-vous des boîtes compteuses ? »
- « Trouvez-vous que les boîtes compteuses répondent à vos attentes ? »
- « Si vous deviez citer un ou des axes d'amélioration quels seraient-ils ? »

L'analyse des 16 retours d'expériences (Annexe 5) révèle que : un opérateur n'utilisait pas les boîtes compteuses de rebuts, ce qui remet en cause cette méthode de comptabilisation. Cependant, 75% des participants considèrent les boîtes compteuses adaptées à leur environnement de travail et à leurs besoins. Selon leur témoignage : « l'utilisation des boîtes compteuses est aisée et facilite l'exécution de la tâche de comptabilisation » soulignant « un gain de temps » significatif. Il est important de remonter que 25% des personnes interrogées n'ont aucun commentaire négatif concernant le système.

Ces retours encourageants, malgré la personne réfractaire, permettent de conclure que la solution répond aux besoins du terrain justifiant ainsi le maintien des boîtes compteuses dans le processus de production sous réserve de correction des dysfonctionnements identifiés. Par ailleurs, des pistes d'améliorations ont émergées des commentaires négatifs.

b. Investigation du dysfonctionnement

i. Récolte et comparaison des données

La première étape de d'analyse a consisté à comparer l'évolution des réconciliations non conforme avant et après l'implémentation des boites compteuses sur chaque ligne de production. Cette comparaison permet d'identifier si les dysfonctionnements sont isolés ou systématiques orientant ainsi l'identification des causes racines de dysfonctionnement. Chaque boîte compteuse étant reliée à une ligne, il est facile de déterminer si une boîte en particulier dysfonctionne. Une standardisation de donnée a été nécessaire afin d'éliminer les biais liés aux volumes de production variable entre les lignes. En effet, une ligne ayant produit un grand nombre de lot peut avoir beaucoup de réconciliations non conformes pourtant avoir un faible taux de dysfonctionnement. La standardisation a été permis par la mise en place d'un taux réconciliation hors spécification. En rapportant le nombre de réconciliation hors spécification ayant pour cause racine une mauvaise comptabilisation du nombre d'unité jetée au nombre de lot produits par ligne de production et ce pendant un même période.

Toutes les données ont été issus de systèmes informatiques de gestion d'entreprise. La ligne C9 a été exclue de l'étude en raison des travaux débuté depuis le 26 octobre 2023 limitant la production à 10 lots après mise en place des boîtes compteuses contre 28 sur la même période précédant cette mise en place. Cette faible production induit un biais dans l'analyse.

Cette méthode a abouti à un résultat consultable sur la Figure 30 où est révélé une augmentation significative du taux de réconciliations hors spécification par lot sur plusieurs lignes :

- Ligne C2 : augmentation de 4% à 6%
- Ligne C6 : augmentation de 3 à 8,2%
- Ligne C9 : augmentation de 7 à 10%.

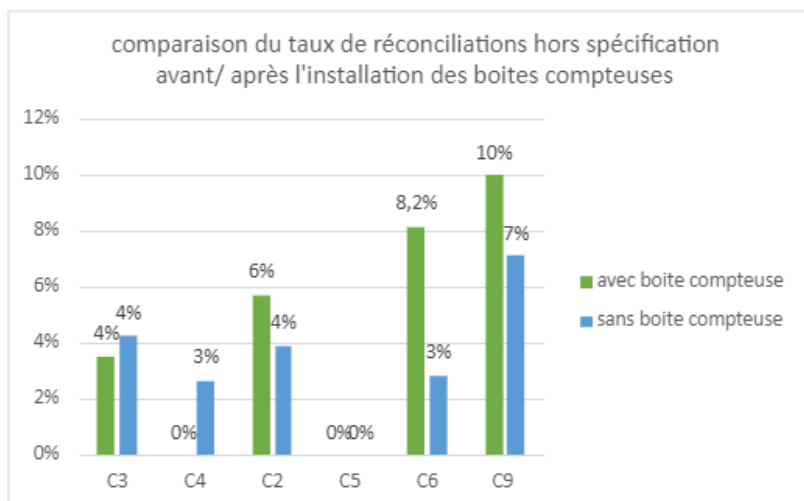


Figure 32 Comparaisons du taux de mauvaise réconciliations avant/après installation des boîtes compteuses

Les autres lignes présentent des résultats variables :

- Ligne C3 : légère baisse mais non significative (< 0,2%)
- Ligne C5 : stabilité avec aucune réconciliation hors spécification
- Ligne C4 : amélioration importante passant de 3% à 0%.

L'augmentation significative du nombre de réconciliations hors spécification se concentre essentiellement sur les lignes C2 et C6. Laissant penser à un dysfonctionnement local et donc ne justifiant pas un abandon des boîtes compteuses.

ii. Analyse 5M du dysfonctionnement des boîtes compteuses.

Lors de l'analyse de l'évolution des indicateurs après la mise en place des boîtes compteuse, ce qui marque c'est le fait que 100% des réconciliations non conformes sont dues à une sur comptabilisation. Une analyse 5 M dont la théorie a été décrite dans la partie I.3.b.i. a été menée afin d'identifier les causes racines de cette sur comptabilisation (Annexe 6 et 7). Cette identification permettra d'agir sur les causes racine et donc d'éviter leur apparition.

Milieu

L'environnement de production a été examiné pour identifier d'éventuelles interférences. Un autre site du groupe utilisant cette technologie depuis 7ans avait été confronté à une interférence avec les relais wifi et certains faisceaux lumineux. Bien que des relais Wi-Fi et des flash lumineux soient présents sur ligne, les tests n'ont révélé aucun impact significatif de ces éléments. Cependant, les chocs et vibrations liés à l'environnement de production ont été identifiés comme facteur aggravant du problème de comptage.

Méthode

Des dysfonctionnements peuvent également être dus à une méthode inadaptée ou non appliquée. L'observation de la production de trois lots a révélé que les règles d'insertions des seringues étaient respectées sauf lors de la manipulation des seringues cassées. En effet, plusieurs parties d'une même seringue cassée étaient insérées provoquant une surcomptabilisation des rebuts. Il a également été constaté que la manipulation des bacs collecteurs de déchets était inadéquate. Le système anti bascule des bacs s'est avéré peu ergonomique entraînant une instabilité accrue des bacs provoquant des chocs répétés sur le support de fibres.

L'analyse de la méthode de réconciliation en fin de lot a démontré qu'une modification de la limite haute de réconciliation, passant de 100,00% à 100,0%, permettrait une réduction de 50% des déviations observées depuis l'implémentation des boîtes compteuses.

Main d'œuvre :

La cause racine du dysfonctionnement ne peut être uniquement d'origine humaine car son impact serait plus aléatoire. Mais grâce aux observations on sait que certaines règles d'insertions ne sont pas respectées.

Matériel

Dans les boîtes compteuses, la comptabilisation des seringues est assurée par des fibres et fourches optiques lorsque leur faisceau lumineux est coupée. Cette coupure peut survenir lors de l'insertion d'un corps étranger (seringues, support des bacs, tube mal fixé) ou lors d'un stimulus physique : le déphasage des parties émettrices et réceptrices. En effet, la partie réceptrice ne recevant pas l'intégralité de l'intensité lumineuse émise elle considère qu'un élément physique est passé à travers le faisceau. Ce déphasage peut survenir lors de chocs ou de déformation du matériel support des fourches. Les tests réalisés ont confirmé l'implémentation d'unités supplémentaires lors de chocs ou de manipulations des bacs sans toutefois détecter d'oublis de comptabilisation. L'analyse comparative de la survenue de ce phénomène entre les fibres et les fourches optiques a mis en évidence une plus grande sensibilité des fourches optiques à ce phénomène de déformation. Ce phénomène a également été évoqué lors des interviews réalisés pour évaluer la satisfaction des opérateurs, où il avait été évoqué « des implémentations d'unités sans insertion de seringues ou article de conditionnement ».

Matière

Le déphasage aisé des fourches optiques pourrait être expliqué par la matière du support sur lesquelles elles sont montées. Or les boîtes compteuses sont constituées d'un seul tenant le changement de support des fibres par une matière différente n'est pas envisageable. Les tentatives de resserrage des vis de support de fibre ont paradoxalement empiré le problème d'implémentations involontaire confirmant la déformation du support. Les opérateurs ont également relevé une incompatibilité entre la surface collante des étiquettes seringues et les tubes. En effet, elles s'accrochent régulièrement et empêchent les seringues de continuer leur chemin provoquant des défauts de comptabilisation. À l'issue de l'étude, l'ensemble de ces causes racines ont été retenu et une action a été mise en place pour répondre à chacune d'elle.

6. Choix et mise en place d'actions correctives et préventives

a. Priorisation et planification des actions

La priorisation des actions correctives a été établie selon un système de cotation basé sur deux critères principaux : l'impact sur l'objectif principal du système et la rapidité de mise en œuvre. La rapidité est influencée par la complexité de la mise en place. Cette complexité est organisée en différents niveaux :

- Difficile : Solution complexe nécessitant un temps de développement, de livraison ou d'approbation long.
- Intermédiaire : solution simple mais longue à mettre en place.
- Facile : solution simple et rapide à implémenter

Il serait tentant de débiter par les actions rapides à mettre en place. En réalité, il est important de prioriser les actions ayant un impact fort, d'autant plus qu'elles requièrent souvent une réflexion importante et une mise en place complexe. Il est donc nécessaire de les commencer de manière précoce.

Un groupe de travail a été mis en place avec les utilisateurs finaux (managers de proximité et opérateurs) et ceux ayant une expertise technique (techniciens et fournisseurs) pour élaborer et mettre en place les solutions de fiabilisation de comptabilisation. Le plan d'action en découlant est consultable en annexe 8. Un code couleur y est utilisé : gris pour les dates initiales, vert pour les actions réalisées à temps et en rouges pour les retards. La comparaison entre la date prévue et la date réelle de mise en place facilite l'analyse ultérieure des écarts entre planification et réalisation constituant un retour d'expérience pour ainsi contribuer à l'optimisation des projets futurs. C'est notamment le cas du retard pris lors de la demande de modification initialement prévu en S06 et réalisée en S12 provoquant un décalage de toutes les autres actions en découlant. La mise en place initialement prévu en S14 a donc été effective en S 19 En cas de réitération du processus, la demande de modification sera réalisée en priorité et bien en amont de la date de qualification prévue.

b. Choix et mise en place des solutions

i. Actions fiabilisant la méthode

Standardisation des spécifications de réconciliation avec les standards groupe

L'analyse comparative des spécifications de réconciliations a révélé que le service appliquait une limite maximale de réconciliation de 100,00% pour des lots de plus de 100 000 unités, attente bien plus restrictive que celle de 100,0% exigée par le groupe. Cette divergence a été identifiée comme un mode de défaillance critique en raison de son impact significatif sur les indicateurs de performances. Une étude rétrospective a démontré que l'adoption de ce standards groupe aurait permis d'éviter 72% des déviations majeures de types réconciliations globales hors spécification dans le trimestre suivant la mise en place des boîtes compteuses représentant une économie de 32 jours de travail.

La solution a été classée avec une complexité « intermédiaire » en raison des procédures administratives requises. La modification des spécifications de réconciliations en fin de lot a nécessité une modification du dossier de lot et donc une demande formelle et l'approbation par un comité d'évaluation. L'adoption de la limite haute de réconciliation à 100,0% pour les lots de plus de 100 000 unités a été actée le 13 mars 2024.

Formation du personnel

Afin de diminuer l'impact des défaillances liées à la main d'œuvre une formation a été réalisée le 5 décembre 2023. Cette formation couvrait les points suivants :

- Rappel des procédures en vigueur notamment l'interdiction d'insérer deux parties d'une seringue cassée ou deux unités simultanément.
- L'importance de la bonne réinsertion des bacs collecteurs de déchets afin de limiter leur basculement et les interférences associées.
- Présentation des solutions correctives issus du projet de fiabilisation

Cette formation permet de répondre aux dysfonctionnements liés à la main d'œuvre tout en étant facile et rapide à mettre en place.

ii. Actions d'amélioration de la signalétique

Mise en place d'indicateur de niveau de remplissage

Une défaillance liée au remplissage excessif des bacs collecteurs de déchets lors d'épisodes de casse ou d'éjections importantes a été évoquée lors des interviews. En cas de seringue interférant avec la fibre optique, le compteur ne s'implémentera plus entraînant un risque de comptabilisation. Ce phénomène est particulièrement présent sur les modules équipés de fourches optiques en raison de leur installation sous le support de fibre optique.

Lors de la mise en place initiale des boîtes compteuses, ce risque avait déjà été identifié. Des étiquettes rouges avaient été collées à 5 cm du bord haut des bacs collecteurs de déchets de sorte qu'elles signifient la limite de remplissage maximale des bacs collecteurs de rebuts. L'incompréhension et le retrait fréquent de ces marqueurs par les opérateurs ont mis en évidence la nécessité d'une approche plus adaptée et explicite. Cette situation entraînant un risque majeur pour le bon fonctionnement du processus, une nouvelle stratégie d'identification a été développée. Des étiquettes autocollantes rouge portant l'inscription « limite de remplissage » (Figure 31) ont été installées à 8cm en dessous des fibres,

offrant une indication visuelle claire et sans ambiguïté ainsi qu'une marge supérieure à la taille d'une seringue.



Figure 33 Signalisation limite de remplissage

Amélioration de la lisibilité des étiquettes

L'analyse ergonomique du système de comptage a révélé une limitation dans la configuration initiale des étiquettes d'identification des défauts. Initialement chaque tube était équipé d'une seule étiquette orientée face à l'opérateur. Cependant, les contraintes ergonomiques de certaines lignes de production nécessitaient parfois un positionnement de profil des boîtes compteuses. Cette orientation rendait la lecture des étiquettes difficile compromettant ainsi l'efficacité du processus d'identification et de gestion des défauts. La réalisation d'un double étiquetage (Figure 32) a permis d'optimiser la lisibilité quel que soit l'orientation de la boîte compteuse ou la position de l'opérateur.



Figure 34 Double étiquetage

Ces deux actions ont été mises en place rapidement et simultanément, puisque l'ensemble du matériel nécessaire à leur réalisation était déjà à disposition et elles répondaient à une défaillance critique du système.

iii. Actions techniques

Mise en place de précelles

L'analyse des observations et des entretiens a mis en évidence un phénomène d'adhérence des étiquettes aux parois des tubes des boîtes compteuses. Si l'étiquette reste collée au corps de la seringue alors plusieurs phénomènes à l'origine d'une sous comptabilisation apparaissent :

- Inactivation des cellules dû à une obstruction partielle. La seringue retenue au tube par l'adhésion de son étiquette va continuellement couper le faisceau de la cellule. Lors de l'insertion de nouvelles unités, elles traversent le système sans déclencher de rupture de faisceau et donc sans entrainer de comptabilisation.
- Impossibilité d'insérer de nouvelles seringues, dû à l'obstruction totale du tube, nécessitant une intervention technique et donc une baisse de la performance de production.

La criticité de cette problématique a été évaluée comme intermédiaire puisque la transparence des tubes facilite l'identification visuelle des obstructions. La contrainte était la conception d'une solution adaptée à l'extraction des étiquettes dans un espace très difficile d'accès. En effet, la dimension des tubes est de 20 cm de long et 2,5 cm de diamètre. Après différentes études, il a été décidé d'utiliser une précelle. La précelle est un instrument de préhension en acier inoxydable comparable à une pince allongée et étroite permettant ainsi d'atteindre avec précision des éléments dans des espaces profonds et confinés (Figure 33). Cette solution était rapide à mettre en place puisque ces éléments étaient déjà utilisés dans un autre service de l'usine. Son utilisation a été encadrée par des règles spécifiques comme : déclarer dans le dossier de lot les unités déjà comptabilisées afin d'éviter une erreur de comptabilisation provoquée par une interférence de la précelle avec le faisceau de la fibre optique.



Figure 35 précelle

Fiabilisation du système de comptabilisation

La dernière action concerne la fiabilisation de la comptabilisation des seringues qui est affectée par la sensibilité des fourches optiques aux déformations mécaniques du support. Il est impossible de modifier la matière du support des boîtes compteuses en raison de : l'impact économique significatif, la complexité technique liée à la conception des boîtes compteuses en un seul bloc et une très grosse charge de travail.

Une collaboration avec le fournisseur a permis d'identifier une alternative technologique au changement de support : la fourche optique FU-A40 remplaçant le modèle FU-E40 précédemment utilisé. Cette fourche optique possède une forte sensibilité aux éléments petits et transparents et une très faible sensibilité à la déformation du matériel. Contrairement à la fourche FU-E40 qui fonctionnait à l'aide d'un rayon lumineux, la fourche FU-A40 utilise un système multifaisceaux d'émission diffuse de lumière. Lorsqu'un objet coupe ces faisceaux il diffuse la lumière reçue et cette lumière est réceptionnée par la fourche réceptrice. Cette conception permet de s'affranchir de problèmes de déformation puisque la fourche considère qu'un objet a traversé son faisceau uniquement si plusieurs récepteurs ne reçoivent pas d'intensité lumineuse contrairement au modèle précédent qui ne nécessitait que l'absence de lumière sur un récepteur pour implémenter une unité. Lors d'une déformation du matériel seule une infime partie de la fourche est décalée, ce qui correspond à une perte de luminosité sur un seul faisceau émetteur, insuffisant pour déclencher un comptage erroné (Figure 34).

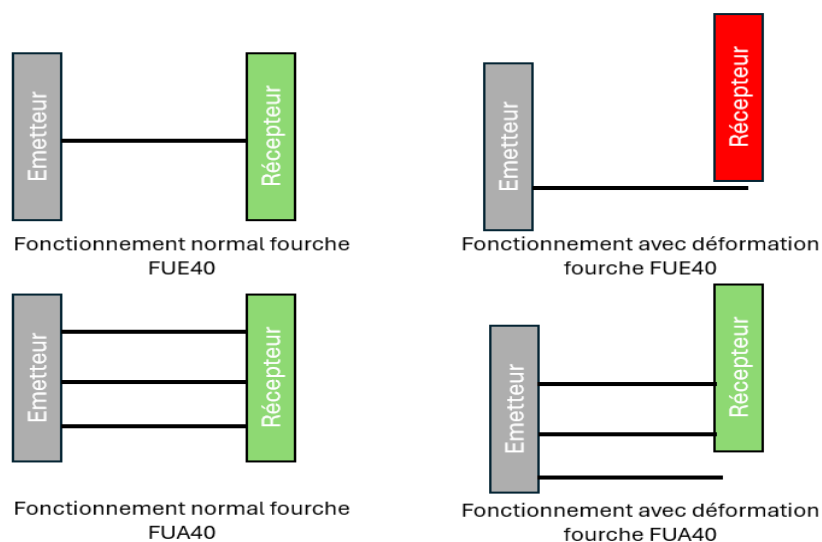


Figure 36 mode de fonctionnement fourches

Avant de valider l'achat des nouvelles fourches, un test de fonctionnement a été réalisé chez le fournisseur. Ces tests de simulation avec nos produits incluaient : des coups mécaniques sur la boîte compteuse, une manipulation accentuée des bacs collecteurs de déchets et une mobilité des boîtes lors de leur utilisation. Ces tests ont été répétés plusieurs fois afin de tester leur robustesse. Ces tests se sont conclus positivement, la solution a donc été retenue il a donc été nécessaire de dérouler la stratégie d'implémentation de ce nouveau système de comptage.

Cette modification influençant directement sur la fonction critique du système, quelques exigences réglementaires ont été respectées tel que : réaliser une demande formelle et détaillée de modification (DM), obtenir l'approbation du comité décisionnel (production, qualité, direction) ainsi que de redévelopper l'entièreté des étapes réalisées lors de la qualification initiale des boîtes mais uniquement pour les compteurs équipés des nouvelles fourches. L'ensemble des étapes nécessaires à l'implémentation des nouvelles fourches optiques est présenté dans l'annexe 9. Cette annexe illustre la complexité du projet, dont la réalisation complète a nécessité plus de six mois de travail.

La stratégie d'implémentation des nouvelles fourches comprend un investissement initial de 2 500€ pour 4 supports de 4 fourches et d'une pré-commande d'un seul support avec une formation des équipes techniques pour l'installer en pilote sur la ligne C6. Pourquoi la ligne C6 ? Parce que c'est cette ligne de production qui avait subi la plus forte augmentation de réconciliations non conformes résultant d'une mauvaise comptabilisation d'unités jetées. Passant de 3% des lots produits avec mauvaise réconciliation en fin de lot à 8,2%, représentant 9 réconciliations en 3 mois. La boîte compteuse située sur cette ligne était donc la plus sensible aux phénomènes de déformation.

L'ensemble des tests de fonctionnement des fourches a été réalisé en interne sur le support pilote. Ces tests visent à valider la comptabilisation exacte du nombre de seringues insérées et à évaluer la résistance aux impacts mécaniques. Les protocoles utilisés sont similaires à ceux réalisés lors de la qualification initiale des boîtes compteuses non modifiées d'août 2023. Cependant avant ces tests il a été nécessaire de vérifier l'installation conforme des nouvelles fibres pour cela il a été demandé de :

- Brancher la boîte compteuse et vérifier que les amplificateurs s'allument
- Vérifier que les amplificateurs indiquent les mêmes valeurs de réglage que le guide d'installation fournit préalablement par le fournisseur
- Contrôler l'initialisation des compteurs à zéro

- Vérifier que chaque fourche est allumée et émet un faisceau lumineux

Les tests de fonctionnement étaient constitués de :

- Comptabilisation de 100 RNS (plus petite unité) : le nombre d'unités insérées et affichée par les compteurs devait être identique.
- Tests de résistance aux impacts à différents points de la structure (sur la boîte, sur le côté de la boîte, sur le support de fibre optique), il ne devait y avoir aucune implémentation.
- Vérification de la fiabilité lors des manipulations des bacs collecteurs, il ne devait y avoir aucune implémentation.
- Test de résistances aux stimuli réels d'une durée de 3 jours, l'objectif y était d'installer la boîte compteuses face à un élément favorisant les interférences mécaniques, la thermoformeuse, et de vérifier qu'aucune unité s'implémentait sur les compteurs. La boîte compteuse équipée des nouvelles fourches étant non qualifiée, un affichage « ne pas utiliser, test en cours » et un scellage des orifices des tubes ont été ajoutés afin d'éviter leur utilisation pour la comptabilisation des unités jetées. En effet, tout utilisation d'un système non qualifié sur ligne entraîne un écart aux bonnes pratiques de production. Il ne devait y avoir aucune implémentation des compteurs pour valider ce test.

L'ensemble des tests réalisés étaient conformes aux attentes à l'exception d'une anomalie identifiée sur la deuxième fibre (côté gauche) (Annexe 10 « Essais de fonctionnement des nouvelles fibres en interne le 29 janvier 2024 »). L'investigation a mis en évidence un phénomène de rebond lié aux caractéristiques du revêtement des bacs collecteurs. Cette problématique est spécifique aux fourches optiques en raison de leur positionnement sous le support métallique (Figure 27) contrairement aux fibres FU-77V situées au-dessus (Figure 19). Les fourches ne possèdent donc aucun rempart physique au fait qu'une seringue ne repasse par rebond dans les faisceaux optiques implémentant ainsi une unité. Cette différence de placement résulte d'une contrainte technologique, il n'est donc pas possible de placer les fibres au-dessus du support. La solution retenue consiste en le remplacement du revêtement initial par une mousse moins compacte, réduisant ainsi le phénomène de rebond. Lors de tests de manipulation ce phénomène n'a pas été réobservé.

Les résultats des tests démontrent la conformité des nouvelles fourches optiques aux exigences spécifiées. Cette validation a permis l'autorisation de commande des trois autres supports afin d'équiper le reste des boîtes compteuses. Cette stratégie garantit une transition maîtrisée et une validation progressive du nouveau système, tout en minimisant les risques opérationnels et financiers en cas de dysfonctionnement. Même si les boîtes compteuses de la ligne C3 et C4 étaient moins sensibles à la déformation, les fibres ont tout de même été changées dans un souci d'homogénéité de fonctionnement technique.

Puisque cette qualification ne consiste pas en la mise en place d'un nouveau système mais d'une qualification de modification il n'était pas nécessaire de tester l'ensemble des composants et des fonctions des boîtes compteuse. Cette qualification ne vérifie que les éléments impactés par les nouvelles fourches tout en reprenant les tests déroulés dans la qualification initiale. Ainsi, la QI ne vérifie que les éléments reliés aux fourches présence des document obligatoires à jour : manuel d'utilisation avec les plans, leur certificat et leur liste de composants. Ensuite lors de la QO, l'ensemble des tests initiaux ont été réalisés sur le module des boîtes équipé des nouvelles fourches, tout en

accentuant les tests de résistance aux chocs. L'ensemble des tests étant conformes, la qualification de performance a été réalisée. Elle aussi conforme, le 5 mai 2024 l'utilisation en routine de boîtes compteuses équipées des nouvelles fourches a été possible. Dans un souci de sécurité d'approvisionnement, les anciennes fibres ont été stocker sur site en cas de nécessité de récupération des matières premières.

c. Suivi d'efficacité des actions correctrices

L'analyse des données collectées sur la période du 6 mai au 6 septembre 2024 démontre l'efficacité significative des modifications apportées (Tableau 7).

Tableau 7 Données de réconciliations non conformes du 6 mai au 6 septembre 2024

Ligne	Date	Valeur de la réconciliation (%)	Dépassement de la spécification (%)	Différence avec la quantité de seringue livrées attendue (en seringues)	Taille lot (en seringues)
C2	11/07/2024	99,40%	<99,5%	101	100692
C5	05/06/2025	99,39%	<99,5%	947	947993

Sur cette période seules cinq réconciliations hors spécification ont été recensées. Parmi celles-ci, trois cas sont attribuables à des problématiques qualité sans lien avec les boîtes compteuses. Une nouvelle tendance a été identifiée sur les lignes C5 et C2, où des réconciliations inférieures aux spécifications ont été observées. L'analyse de ces cas révèle une cause unique : l'omission du report des unités jetées dans le dossier de lot. Une solution d'automatisation pourrait être envisagée consistant en l'intégration d'automates aux boîtes compteuses avec une liaison directe au dossier de lot électronique. Toutefois, cette amélioration nécessiterait une collaboration étroite avec le service d'automatisation ainsi qu'une mise à niveau du système de dossier de lot électronique. La faible récurrence de cette problématique, limitée à deux occurrences depuis quatre mois, ne justifie pas actuellement l'engagement de ressources significatives dans cette direction.

A l'aide des données issue du système informatique regroupant l'ensemble des déviations qualité du site, il a pu être établi que 3 mois après l'installation des boites compteuses avec fourches modifiées, les indicateurs définis au début ont évolués positivement. En effet, les résultats sont les suivants :

1. 2 réconciliations hors spécification ayant comme root cause « mauvaise comptabilisation des rebuts »
2. 100% de dépassement de limite basse
3. 8 jours de travail supplémentaires
4. Temps de comptabilisation de 5 minutes par lot
5. 100% du personnel l'utilise
6. 100% satisfait

En effet, concernant les deux derniers indicateurs, une enquête de satisfaction menée en août 2024 auprès des opérateurs révèle une adoption totale du système. Les utilisateurs soulignent l'adéquation des boîtes compteuses au processus de production et reconnaissent la pertinence des améliorations apportées. L'appropriation du système par les équipes se voit particulièrement à travers les demandes croissantes d'équipement émanant des lignes encore non dotées de boîtes compteuses.

L'ensemble des actions réalisées pour améliorer le fonctionnement des boîtes compteuses ont été réfléchies et ont porté leurs fruits. En effet, les résultats montrent une occurrence des réconciliations non conformes inférieure à la cible initialement fixée associée à une diminution de la charge de travail pour les équipes support, voir partie III.8.a. Les données révèlent également l'atteinte des objectifs

concernant la diminution du temps alloué à cette activité. L'évolution des indicateurs de performance de la fiabilisation de la réconciliation en fin de lot est consultable sur le Tableau 8.

Tableau 8 Evolution des indicateurs de performance de fiabilisation des réconciliations

Indicateurs	Situation initiale (2022)	Situation le trimestre suivant la mise en place des boîtes	Cible	Situation le trimestre suivant la modifications des fourches des boîtes
Nb de réconciliations hors spécification par trimestre	8	11	4	2
Répartition trimestrielle (en %) des types d'écarts (dépassement limite basse/haute)	93% de sur-déclaration	100% de sur-déclaration	N/A	100% de sous-déclaration
Nb de jours par trimestre de réquisition d'équipes pour traiter les déviations	32	44	16	8
Temps (min) de comptabilisation des unités jetées par lot	N/A	5	12	5

La mise en conformité des boîtes compteuse et l'atteinte des objectifs initialement fixés ont généré des impacts positifs sur plusieurs aspect du processus de production. Sur le plan qualité cette optimisation permet une meilleure maîtrise du procédé et une réduction du temps de libération des lots. Ces améliorations engendrent deux bénéfices majeurs : une optimisation des ressources humaines et l'amélioration de l'efficacité opérationnelle. Ces bénéfices reposent notamment sur :

- La réduction de la charge de travail des équipes investigatrices permettant une réallocation du temps vers des activités à plus forte valeur ajoutée
- La suppression d'opération de tris post-production
- La fiabilisation de la classification des défauts portés par les unités jetées consistant une base de données solide pour des projets d'augmentation de rendement.

Depuis mai 2024, les réconciliations non conformes représentent en moyenne 10% des déviations majeures chaque trimestre dont le tiers, soit 1 à 2 déviations, ont une cause racine lié à l'utilisation des boîtes compteuses. Grâce à ce projet, les réconciliations non conformes n'ont fait partie du top 3 déviations majeure trimestriel du service que 1 fois, sur une totalité de 4 trimestres. C'est donc réponse très satisfaisante à la problématique initiale.

7. Achat de 2 boîtes compteuses supplémentaires

L'an dernier, quatre boîtes compteuses de rebuts avaient été achetée dotant 4 lignes de conditionnement d'un système de comptabilisation d'unités jetées. Or, le service de conditionnement est composé de 6 lignes de conditionnement. Cette décision était alors motivée par différents arguments :

- Organisationnel : la ligne C9 a cessé son fonctionnement en 2024 en raison de travaux de modification et les lignes C2 et C5 devaient tourner en alternance. Ces deux lignes partageaient donc une boîte compteuse selon le besoin.
- Economique : le budget initial des boîtes compteuse était déjà très élevé pour l'année 2022/2023 (75 000€)

- Technique : l'objectif était de commander un nombre minimal de boîtes compteuse mais d'en avoir au moins une sur chaque production afin de limiter les étapes de mise en conformité.

A la fin juin 2024, plusieurs raisons ont motivé l'achat de deux boîtes compteuses supplémentaires :

- Le redémarrage de C9 en octobre 2024,
- Un retard de production à la suite de performances moyennes entraînant l'ouverture des lignes C2 et C5 en même temps,
- Un fonctionnement conforme aux attentes utilisateurs après la modification des fourches optiques,
- Une demande importante et fréquente de la part des opérateurs

La mise en production de nouvelles boîtes compteuses a nécessité la réitération des étapes du projet initial en intégrant le retour d'expérience de l'année précédente (Annexe 11). Ce retour a permis d'optimiser significativement les phases de test et de qualification.

Le prix d'achat des boîtes compteuses supplémentaire est de 32 100€, ce prix comprend :

- 28 800€ de réalisation des 4 nouveaux modules
- 2 400€ de réalisation des 2 nouveaux chariots
- 900€ d'emballage et de livraison

La commande des deux boîtes supplémentaires a été passée la commande le 15 février 2024 et reçue le 17 juin 2024. Leur utilisation en routine a été actée le 6 septembre 2024.

Conclusion générale

La bonne connaissance de l'environnement de production et le suivi des bonnes pratiques de projets ne suffisent pas systématiquement à mettre en place une solution adaptée du premier coup. En effet, utiliser une méthode structurée dès la conception est indispensable pour le bon fonctionnement d'un système mais il ne permet pas de s'abstenir de tests d'utilisation et de suivi de l'impact du système après sa mise en place. Cette thèse le souligne parfaitement avec le choix objectif d'utiliser des boîtes compteuses fonctionnant par fibres optiques pour comptabiliser les unités jetées en cours de production. Malgré une conception sur-mesure et basée sur la diminution des risques associés à leur utilisation, leur première version ne permettait pas de répondre de manière satisfaisante à l'ensemble des exigences initialement indiquées dans le cahier des charges. Bien au contraire, la fréquence d'apparitions des réconciliations hors spécification avait augmenté. Il est alors facilement imaginable quel aurait été l'impact de la mise en place d'un système n'ayant pas fait l'objet d'une étude stricte.

Cette thèse met en exergue, l'importance de ne pas relâcher les efforts quant à l'optimisation de la qualité. En effet, un important travail de remise en conformité des boîtes compteuses a été réalisé notamment en changeant la nature des fibres optiques les constituants. C'est grâce à cette amélioration qu'aujourd'hui les boîtes compteuses répondent parfaitement aux attentes. Parfaitement intégré au paysage des lignes de conditionnements et appréciées de tous, elles permettent de manière fiable, c'est-à-dire à la seringue près, l'ensemble des seringues jetées par équipe tout en permettant une classification claire des défauts. Cette réussite est également illustrée par la diminution du nombre de réconciliations hors spécification à 2 réclamations hors spécifications par trimestres, soit moins de 3 initialement fixée comme objectif au début du projet. Cette avancée majeure a permis non seulement de réduire les temps de libérations de lot, évitant ainsi les retards de mise sur le marché, mais à également permis de fiabiliser le nombre et la catégorie des défauts retrouvés en cours de production. Cette amélioration ouvre désormais la voie à l'étude approfondie des causes de pertes produits dans l'objectifs de réduire les déchets et de permettre à tous les patients d'avoir un médicament qualitatif et sans attente.

Annexes :Annexe 1

t	date	nrb unités produites	nb equipe	nbr de réintro	poste	seringue cassée	défatut tige	défatut RNS	défatut étiquette	défatut safety	seringue au sol	contrôle en cours de prod	autre	total	en %
20/12/2022	234 916,000	3,000	2,000	3,000	EC1	26	2		16		69	4		117,000	0,05%
									20		226	4		250,000	0,11%
					total 1	26	2		36		295	8		367	0,16%
					EC2								21	21	0,01%
						9	3	1			4			17	0,01%
													89	89	0,04%
					total 2	9	3	1	0	0	4	0	110	127	0,05%
					total									494	0,21%
					EC1	39	11	23	2		154	8	40	277	0,05%
					EC2	18	2		13		138	4		165	0,03%
19/12/2022	572 356,000	8,000	7			64	10	2	15		92	8	33	223	0,04%
						12	1		46		297	4		360	0,06%
						40	15	2	5		153	8	24	247	0,04%
													75	75	0,01%
						2	2		7		344	4		159	0,03%
					total EC1	174	41	27	88		968	36	172	1506	0,26%
					EC2									9	0,00%
						11	3	5			8			27	0,00%
											19			19	0,00%
							3	3			12			18	0,00%
				9									36	36	0,01%
											2			2	0,00%
													23	23	0,00%
													32	32	0,01%
													31	58	0,01%
					total EC2	11	7	11	0		73		122	224	0,04%
					total	185	48	38	88		1041	36	294	1730	0,30%
					EC1	2			2		30	4		38	0,01%
						26	30	16			145	6	12	235	0,06%
						85	22	13	58		92	4		259	0,07%
					total EC1	93	52	29	60		272	14	12	532	0,14%
				2	EC2		1		1		15	1		18	0,00%
											7			7	0,00%
					total EC2		1		1		22	1		25	0,01%
					total	93	53	29	61		294	15	12	557	0,15%
08/12/2022	569 848,000	4,000	7,000		EC1	24			26		10	13		73	0,01%
						58		1	24		27	12		122	0,02%
						80		4	39		10	8	118	259	0,05%
						174			28		34	12		198	0,03%
						79		35	87		33	2	52	288	0,05%
						72			15		34	8		129	0,02%
						45	23	15	10			10		103	0,02%
					total EC1	482	23	55	229	0	148	65	170	1172	0,2%
				7,000	EC2	3					33			36	0,01%
							4	1			78			83	0,01%
							17				115			132	0,02%
											212			212	0,04%
							7	2			29			38	0,01%
						13					27			40	0,01%
						63	11	85	56		21	8		244	0,04%
					total EC2	79	39	88	56	0	515	8	0	785	0,14%
					total	561	62	143	285	0	663	73	170	1957	0,34%
30/11/2022	372 780,000	5,000	5,000		EC1	72	10	8	11		41	8	2	152	0,04%
						12	2	1			113	8		136	0,04%
						25	4	13	2		145	8	22	219	0,06%
						40	30		35		110	4		219	0,06%
						97	23	45	89		198	8		440	0,12%
					total EC1	246	69	67	117		607	36	24	1166	0,31%
					EC2			6	2		27			35	0,01%
							1	4	3		47			55	0,01%
						8		76	12		104			200	0,05%
						9	1	18	1		79			108	0,03%
						12			15		74			101	0,03%
						2					110			112	0,03%
					total EC2	31	2	104	33		441			611	0,16%
					total	277	71	171	150		1048	36	24	1777	0,48%
					EC1	190	5		22		13	4		194	0,03%

24/11/2022	575 548,000	5,000	5,000	EC1	150	5		22		13	4		194	0,03%
					11	4		11		3	4		33	0,01%
					14	9	6	18		64	2	14	127	0,02%
					133	14		2		24	4		177	0,03%
				total EC1	308	32	6	53	0	104	14	14	531	0,09%
			5,000	EC2								38	38	0,0%
					1	2				19	4		26	0,0%
										80	10		90	0,0%
					12	5			3	11	2	45	78	0,0%
				total EC2	13	7	0	0	3	110	16	6835	6835	1,2%
17/11/2022	391 400,000	9,000		total	321	39	6	53	3	214	30	6932	7598	1,32%
				EC1	52			2		103			157	0,04%
					28	9		90	5	13	2	35	182	0,05%
					18	9		15	5	13		95	115	0,03%
								55					55	0,01%
					52	10	5	3		96	8	20	194	0,05%
					4			31		1	8		44	0,01%
					20	15	10	40		31	4		120	0,03%
					6	5		71		37	6		125	0,03%
				total EC1	126						8		134	0,03%
15/11/2022	559 816,000	5,000		total EC1	306	48	15	307	10	294	36	110	1126	0,29%
				EC2	4		2		26				32	0,01%
					6	2				13		11	32	0,01%
												10	10	0,00%
					5	3				13	2	18	41	0,01%
										22			22	0,01%
					1					2		3	6	0,00%
												62	62	0,02%
				total EC2	16	5	2	0	26	50	2	104	205	0,05%
				total	322	53	17	307	36	344	38	214	1331	0,34%
09/11/2022	558 676,000	8,000		EC1	83	5	24	4		110	8	6	240	0,04%
					134	1		38		15	4		192	0,03%
					162	21	10	31		61	8	3	296	0,05%
					74			16		19	4		113	0,02%
					56	36	10	17		96	8	2	225	0,04%
				total EC1	509	63	44	106		301	32	11	1066	0,19%
				EC2					127				127	0,02%
										2	1	5	8	0,00%
												21	21	0,00%
										29			29	0,01%
07/11/2022	159 372,000	3,000								5	2	5	12	0,00%
												12	12	0,00%
										40			40	0,01%
									2	13	2	632	649	0,12%
				total EC2					129	89	5	675	898	0,16%
				total	509	63	44	106	129	390	37	686	1964	0,35%
				EC1	10	2				23	4	6	45	0,03%
					57	5		16		17			99	0,06%
							4				6	324	334	0,21%
				total EC1	67	7	4	16	0	40	14	330	478	0,30%
07/11/2022	159 372,000	3,000		EC2						4	2	10	16	0,01%
												10	10	0,01%
												76	76	0,05%
				total EC2	0	0	0	0	0	4		20	102	0,06%
				total	67	7	4	16	0	44	92	350	580	0,36%

fa

09/11/2022	558 676,000	8,000	5,000	EC1	83	5	24	4		110	8	6	240	0,04%
					134	1		38		15	4		192	0,03%
					162	21	10	31		61	8	3	296	0,05%
					74			16		19	4		113	0,02%
					56	36	10	17		96	8	2	225	0,04%
				total EC1	509	63	44	106		301	32	11	1066	0,19%
			8,000	EC2					127				127	0,02%
										2	1	5	8	0,00%
												21	21	0,00%
										29			29	0,01%
										5	2	5	12	0,00%
												12	12	0,00%
										40			40	0,01%
									2	13	2	632	649	0,12%
				total EC2					129	89	5	675	898	0,16%
				total	509	63	44	106	129	390	37	686	1964	0,35%
07/11/2022	159 372,000	3,000	3,000	EC1	10	2				23	4	6	45	0,03%
					52	5		16		17	4		99	0,06%
							4				6	324	334	0,21%
				total EC1	67	7	4	16	0	40	14	330	478	0,30%
			3,000	EC2						4	2	10	16	0,01%
												10	10	0,01%
												76	76	0,05%
				total EC2	0	0	0	0	0	4	78	20	102	0,06%
				total	67	7	4	16	0	44	92	350	580	0,36%
04/11/2022	157 548,000	3,000	3,000	EC1	40			2		12	8	2	64	0,04%
					20	10	10	30	10	10	10		100	0,06%
					13	8	2			11	4	3	41	0,03%
				total EC1	73	18	12	32	10	33	22	5	205	0,13%
			2,000	EC2	2			1		5	2	14	24	0,02%
										22	2	137	161	0,10%
				total EC2	2	0	0	1	0	27	4	151	185	0,12%
			total	75	18	12	33	10	60	26	156	390	580	0,25%
03/11/2022	159 220,000	1,000	2,000	EC1	14	6		2			4		26	0,02%
					102	23	6	1		36	8	2	178	0,11%
				total EC1	116	29	6	3		36	12	2	204	0,13%
			2,000	EC2						80			80	0,05%
					1					3	3	124	131	0,08%
				total EC2	1					83	3	124	211	0,13%
			total	117	29	6	3		119	15	126	415	580	0,26%
02/11/2022	159 828,000	3,000	1,000	EC1	52	5	1	3		73	8	17	102	0,06%
				EC2						15	1		16	0,01%
					2					3	3	6	12	0,01%
			4,000							8	3	14	25	0,02%
												76	76	0,05%
				total EC2	2					26	83	20	129	0,08%
			total	54	5	1	3	0	99	91	37	231	390	0,14%
28/10/2022	159 600,000	2,000	2,000	EC1	64	13	8	11	4	20	6	28	154	0,10%
					8			4			6		18	0,01%
				total EC1	72	13	8	15	4	20	12	28	172	0,11%
				EC2	48					180			228	0,14%
					12								12	0,01%
											76	81	157	0,10%
				total EC2	60	0	0	0	0	180	76	81	397	0,25%
			total	132	13	8	15	4	200	88	109	569	898	0,36%
27/10/2022	402 800,000	5,000	6,000	EC1	18	4		2		21	8	6	59	0,01%
					5			6		73	4		88	0,02%
					65	9	3	15		43	8	12	155	0,04%
					11			11		8	4		34	0,01%
					8	2		14			8		32	0,01%
				total EC1	107	15	3	48	0	145	32	18	368	0,09%
				EC2	3	1		17		75			96	0,02%
			6,000									38	38	0,01%
										20			20	0,00%
					14	1				920			935	0,23%
												58	58	0,01%
										142	76		218	0,05%
				tot EC2	17	2	0	17	0	1157	76	96	1365	0,34%
				total	124	17	3	65	0	1302	108	114	1733	0,43%

25/10/2022	405 688,000	6,000	7,000	EC1	63	23	13	7		77	8	5	196	0,05%
					9	5		13		53	5		85	0,02%
					8		4	12			4		28	0,01%
					33	10	1	2		41	8	4	99	0,02%
					190					5	4		199	0,05%
					3					44			47	0,01%
					5					4	10		19	0,00%
				total EC1	311	38	18	34	0	224	39	9	673	0,17%
			7,000	EC2				38		22			60	0,01%
					8			42		108		20	178	0,04%
					2								2	0,00%
					72								72	0,02%
					24					8			32	0,01%
										82			82	0,02%
							6	1					7	0,00%
					2						76		78	0,02%
				total EC2	108	0	6	81	0	220	76	20	511	0,13%
19/10/2022	576 916,000	9,000		total	419	38	24	115	0	444	115	29	1184	0,29%
				EC1	46	8	21	4			8		87	0,02%
					15	7	8	2		22	8	3	65	0,01%
					12	36	12			14	8		82	0,01%
					44	10	6	2		39	8	12	121	0,02%
					19	2	4	3		42	8	12	90	0,02%
					56	11	7	2		38	8	22	144	0,02%
					124	22	15	5		49	8	9	232	0,04%
					49	1		11		50	4		115	0,02%
				total EC1	365	97	73	29	0	254	60	58	936	0,16%
				EC2	5					82			87	0,02%
					5					15			20	0,00%
					3			1		7			11	0,00%
					1		2	15		55			73	0,01%
					8	1		17		85			111	0,02%
					1		5	11		14			31	0,01%
					2	8	2						12	0,00%
											13		13	0,00%
										14	75		89	0,02%
				total EC2	25	9	9	44	0	272	75	13	447	0,08%
				total	390	106	82	73	0	526	135	71	1383	0,24%
14/10/2022	234 992,000	4,000		EC1	11	2		14		12	5		44	0,02%
					78			9		80	4		171	0,07%
					55	28	12	385		101			581	0,25%
					403			7		23	8		441	0,19%
				total EC1	547	30	12	415	0	216	17	0	1237	0,53%
				EC2								58	58	0,02%
					3	2		5		11			37	0,02%
					3			41		108			152	0,06%
												186	186	0,08%
				total EC2	6	2	0	46	0	119	0	281	454	0,19%
				total	553	32	12	461	0	335	17	281	1691	0,72%
14/10/2022	49 552,000	1,000		EC1	15	21	11	27		12	8		94	0,19%
				EC2	48					10	76		134	0,27%
				total	63	21	11	27	0	22	84	0	228	0,46%
10/10/2022	233 472,000	4,000		EC1	8					7	4		19	0,01%
					29	5	1	49		185			269	0,12%
					57			29		20	4		110	0,05%
					5		2	59		7	4		77	0,03%
				total EC1	91	5	3	137	0	212	8	0	456	0,20%
				EC2							1	2	3	0,00%
					1					38			39	0,02%
												36	36	0,02%
					81		36	41		148			306	0,13%
				total EC2	82	0	36	41	0	186	1	38	384	0,16%
				total	173	5	39	178	0	398	9	38	840	0,36%

Nbr d'apparition du risque	245,2983871
% d'apparition du risque	12,26

Lot	Nbr d'apparition du risque	Apparition du risque par équipe	% de rebuts sur le lot
1	4	67%	0,21%
2	8	50%	0,30%
3	4	67%	0,15%
4	14	233%	0,34%
5	12	150%	0,48%
6	5	63%	1,32%
7	10	100%	0,34%
8	7	70%	0,21%
9	10	56%	0,35%
10	3	30%	0,36%
11	1	6%	0,25%
12	5	83%	0,26%
13	3	50%	0,14%
14	4	200%	0,36%
15	7	70%	0,43%
16	8	67%	0,29%
17	8	44%	0,24%
18	9	113%	0,72%
19	1	50%	0,46%
20	5	63%	0,36%

Annexe 2

Tâches à réaliser	sous-détail	échéance	état d'avancement	date de cloture	commentaires
recherche d'une solution	état des lieux de l'environnement du projet	S44	fini	S43	NA
	brainstorming de solutions	S44	fini	S43	NA
	chercher et rassembler des informations de divers sources	S50	fini	S50	NA
	Se fixer sur une solution	S3	fini	S51	choix des boîtes compteuses
développement et optimisation de la solution	elaboration de la solution avec le fournisseur	S6	fini	S51-S6	NA
Achat des 4 boîtes compteuses	signature du devis	S6	fini	S52	un surplus de devis a été généré du au changement de la nature des fibres
	livraison d'une 1ère boîte compteuse	S12	fini	S26	Retard fournisseur, la boîte qui devait être livrée avant pour réaliser des essais de fonctionnement sera livrée en même temps que les autres
	Livraison des 3 autres boîtes compteuses	S18	fini	S26	
obtention des numéros d'immobilisation		15-mai	fini	14-juil	On ne pouvait pas demander sans avoir les boîtes compteuses en physique, retard fournisseur
validation documentaire	URS	S1	fini	S50	en cours de signature, manque celle de MAHDI
	ACFC	S12	fini	S27	attente numéro immo
	AIS	S12	fini	S27	en attente retour H.ienormand
	QI	S12	fini	S27	Beaucoup d'erreurs à corriger, beaucoup de problème de communication avec le service qualification
	QO	S12	fini	S27	
	Protocole de qualif	S12	fini	S27	
	SOP	29/04/2023 après 1ère qualif	fini	S27	En attente de la mise sur la plateforme dédiée
qualification et validation	Réalisation des essais de fonctionnement	29-avr.	fini	14-juil	Réception des boîtes compteuses le 1er juillet
	déroulement des qualification de la première boîte	1ère semaine de mai	fini	3ème semaine de juillet	Non conformité du fonctionnement par rapport aux attendu, cela à nécessite des modifications techniques
	Qualification de la 2ème boîte	fin juin à fin août	fini	S31	NA
	Qualification de la 3ème boîte		fini	S31	NA
	Qualification de la 4ème boîte		fini	S31	NA
	Obtention de l'autorisation de passage en routine	début à fin septembre	fini	S31	NA
formation/ communication aux équipes	faire lire la procédure	fin juillet à fin septembre (S30 à S29)	en cours		débuté en S34 problématique des vacances, procédure en cours de validation
	réaliser une "formation" à chaque équipe quand à l'utilisation de la balance		en cours		
Mise en place des boîtes compteuses	Choisir un emplacement sur ligne	début septembre	fini	S34	En attente de l'atteinte des 80% du personnel
	suivre l'utilisation d'une boîte compteuse pendant une production		nul		
	utiliser toutes les boîtes compteuses en cours de production		nul		

Annexe 3

Vérification lors du transfert de la boîte compteuse d'une ligne de conditionnement à une autre

I. Avant transfert :

Nom de la ligne : _____

Les bacs de stockages de rebuts sont vides	☐ Oui ☐ Non
Les boîtes sont centrées et stables sur le chariot sans risque de chute.	☐ Oui ☐ Non

Si toutes les cases sont cochées "oui", la boîte compteuse peut être déplacée selon les modalités décrites dans la procédure associée

II. Après transfert

Nom de la ligne : _____

Le fil d'alimentation électrique est intègre.	☐ Oui ☐ Non
Le fil d'alimentation est relié à une prise électrique.	☐ Oui ☐ Non
Tous les compteurs et les faisceaux sont allumés.	☐ Oui ☐ Non
Tous les compteurs affichent 0.	☐ Oui ☐ Non

Conformité des modalités si dessus : ☐ Oui ☐ Non

Si conformité, il est possible de démarrer le comptage des rebuts à l'aide de la boîte compteuse.

Date : _____

Heure : _____

Nom : _____

VISA : _____

Annexe 4

Tests de fonctionnement		Rev. Doc. : C	Page 1/2
Compteur de Rejet		DATE EDITION : 11/12/2023	

Indice	Objet de la modification	Date	Rédacteur	Approbateur
A	1 ^{re} édition	03/03/2023		
B	Ajout des cases n° de compteur et numero de tube	25/05/2023		
C	Ajout du test C Test de perturbation	05/12/2023		

NUMERO DE SERIE :	4132-008	NUMERO DE COMPTEUR	CA2	NUMERO DE TUBE	4
-------------------	----------	--------------------	-----	----------------	---

LISTE DES TESTS DE FONCTIONNEMENT (AVANT LIVRAISON)		
Identification	Nom du test	Description du test
A	Test de conformité commande	L'objectif est de vérifier l'adéquation entre la commande client et le produit fini
B	Test de comptage	Test libératoire de fonctionnement
C	Test de perturbation	Test libératoire de résistance
D	Test de remise à zéro	Test libératoire de fonctionnement
E	Test perturbation lumineuse	Test libératoire de fonctionnement
F	Test de sécurité - Roulettes	Test libératoire de sécurité
G	Vérification documentaire	Test libératoire documentaire

DEROULEMENT DES TESTS				
TEST	ETAPE	DESCRIPTION DES ETAPES	RESULTATS ATTENDUS	RESULTATS RELEVES
A	1	Joindre l'Ordre de Fabrication (OF) annoté conforme.	OF conforme	4132-03-MA
	2	Conclusion : ☒ Conforme ☐ Non conforme Cocher la case correspondante	Date du test : 30/05/24	Nom du pilote de test
B	1	Brancher la rallonge au secteur	/	/
	2	Vérifier que les compteurs soient à zéro (si non, effectuer le test C)	0	0
	3	Faire passer 30 échantillon « RMS » et vérifier que le compteur affiche « 30 »	30	30
	4	Remettre le compteur à zéro	0	0
	5	Faire passer 30 seringues « ERIS 1 ml » et vérifier que le compteur affiche « 30 »	30	30
	6	Remettre les compteurs à zéro	0	0
	7	Faire passer 30 échantillons en alternant « RMS » et « seringues nues produit fini » et vérifier que le compteur affiche « 30 »	30	30
	8	Remettre les compteurs à zéro	0	0
	9	Faire passer 10 échantillons avec une fréquence minimum de 1 toutes les secondes et vérifier que le compteur affiche « 10 »	10	10
	10	Conclusion : ☒ Conforme ☐ Non conforme Cocher la case correspondante	Date du test : 27/05/24	Nom du pilote de test
C	1	Brancher la rallonge au secteur	/	/
	2	Vérifier que les compteurs soient à zéro (si non, effectuer le test C)	0	0
	3	Tenir le Compteur et frapper la face droite 20 fois, vérifier que le compteur affiche « 0 »	0	0
	4	Tenir le Compteur et frapper la face gauche 20 fois, vérifier que le compteur affiche « 0 »	0	0
	5	Tenir le Compteur et frapper la face haute 20 fois, vérifier que le compteur affiche « 0 »	0	0

	Tests de fonctionnement		Rév. Doc. : C	Page 2/2
	Compteur de Rejet		DATE EDITION : 11/12/2023	

	6	Tenir le Compteur et frapper la face intermédiaire 20 fois, vérifier que le compteur affiche « 0 »	0	0
	7	Réaliser des déplacements brusques, vérifier que le compteur affiche « 0 »	0	0
	8	Conclusion : ☒ Conforme ☐ Non conforme Cocher la case correspondante	Date du test : 27/09/24	Nom du pilote de test
D	1	Appuyer sur le bouton de remise à zéro général moins de 3 secondes, les compteurs ne sont pas remis à zéro	/	/
	2	Les compteurs ne sont pas remis à zéro	Oui	OUI
	3	Appuyer sur le bouton de remise à zéro général plus de 4 secondes	/	/
	4	Tous les afficheurs doivent afficher « 0 »	0	0
	5	Conclusion : ☒ Conforme ☐ Non conforme Cocher la case correspondante	Date du test : 27/09/24	Nom du pilote de test
E	1	Passer une source lumineuse (douchette code a barre) devant les fibres optiques	/	/
	2	Vérifier que la douchette fonctionne en scannant un code barre	Le code est lu	code lu
	3	Passer la douchette devant les fibres optiques, le compteur ne doit pas s'incrémenter	Oui	OUI
	4	Conclusion : ☒ Conforme ☐ Non conforme Cocher la case correspondante	Date du test : 27/09/24	Nom du pilote de test
F	1	Placer le chariot sur une surface plane, vérifier que le blocage n'est activé sur aucune des roulettes.	/	/
	2	Faire rouler le chariot sur une distance de 3m en réalisant des changements de direction. Les quatre roulettes roulent de manière homogène ?	Oui	OUI
	3	Faire rouler le chariot sur une distance de 3m en réalisant des changements de direction, est-ce que les modules comptage bougent ?	Non	NON
	4	Aucun bruit inhabituel n'est présent ?	Oui	OUI
	5	Bloquer les roulettes grâce à leurs freins respectifs. Vérifier le blocage des roulettes en poussant légèrement la desserte. Les roulettes roulent ?	Non	NON
	6	Conclusion : ☒ Conforme ☐ Non conforme Cocher la case correspondante	Date du test : 27/09/24	Nom du pilote de test
G	1	Vérifier que la plaque de firme est présente et que le numéro de série correspond à la déclaration de conformité CE	Oui	OUI
	1	Présence de la notice ?	Oui	OUI
	2	Présence de la déclaration de conformité CE dans la notice ?	Oui	OUI
	3	Le numéro de série du compteur et de la déclaration CE correspondent ?	Oui	OUI
	4	Conclusion : ☒ Conforme ☐ Non conforme Cocher la case correspondante	Date du test : 29/09/24	Nom du pilote de test
CONCLUSION DES TESTS				
☒ Conforme ☐ Non conforme Cocher la case correspondante			Date libération : 30/09/24	Nom du superviseur des tests

Annexe 5 : Interviews utilisateurs des boîtes compteuses

Retour d'expérience lors d'interview entre le 14 et 20 novembre.

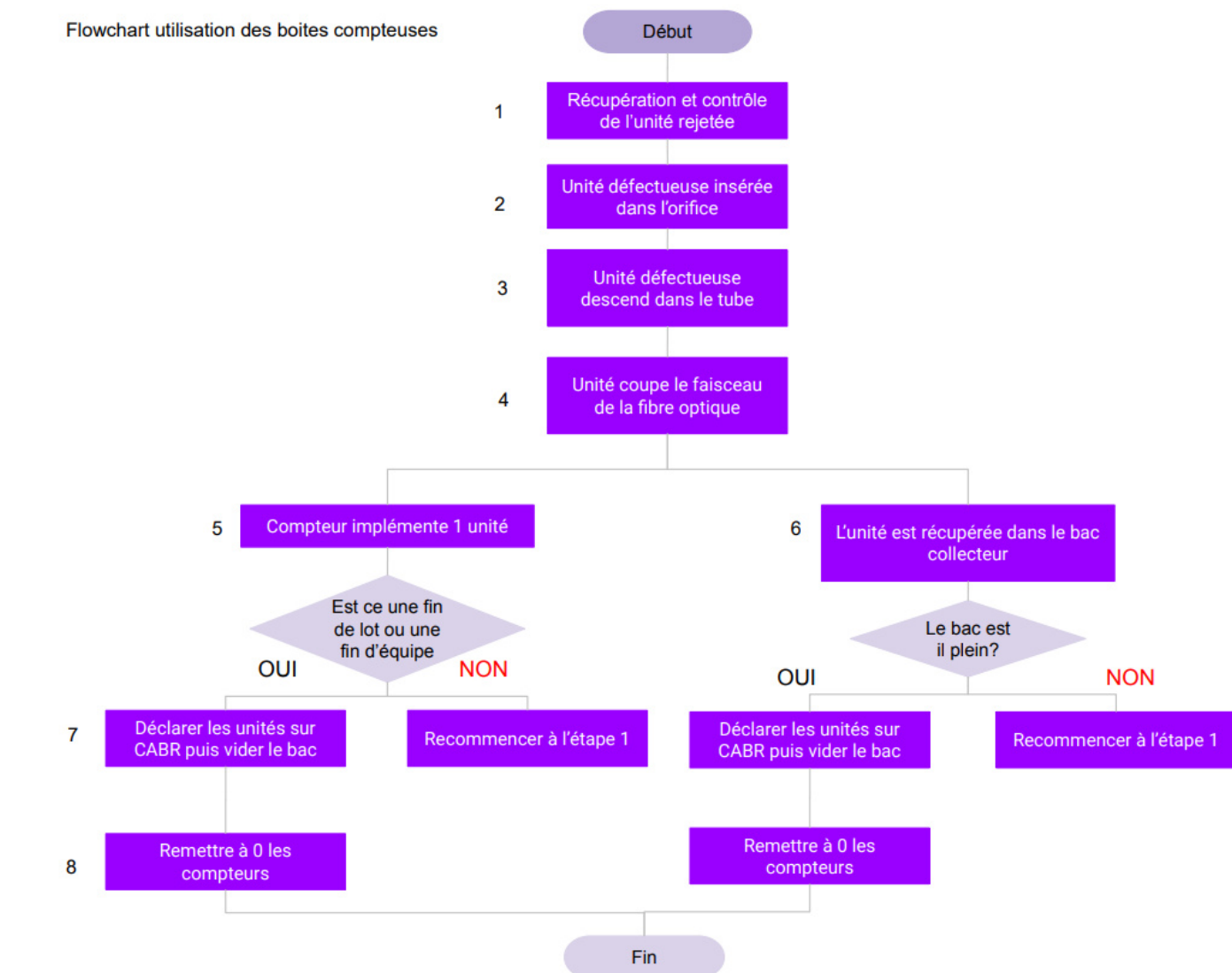
Commentaires positifs	Commentaires négatifs/ axes d'amélioration	nature du problème			
Bon support lors de la comptabilisation de défauts survenant de temps en temps	à Dès lors dépassement de 80 unités rejetées le geste d'introduire les seringues est les boîtes est long et compliqué à Implémentation d'unités supplémentaire de manière aléatoire à HSE: manipulation risque lors de l'insertion d'unités sans RNS				
Retour très positif sur l'utilisation globale des boîtes compteuses.	à Le vidage des bacs provoque une implémentation aléatoire des compteurs équipés de fibres en U, "mais cela n'est pas grave puisqu'on renseigne les unités avant, on remet juste à 0". à Observation d'une seringue sans RNS coincée dans un tube provoquant un arrêt de comptabilisation				
Lors d'un comptage usuel, l'utilisation de la boîte est aisée et facilite l'exécution de la tâche	à Dès lors dépassement de 80 unités rejetées (<i>cas des bourrages</i>) le geste d'introduire les seringues est les boîtes est long et compliqué. à Lors de bacs trop pleins, certaines seringues restent coincées dans le compteur entraînant un arrêt de comptabilisation.				
Lors d'un comptage usuel, l'utilisation de la boîte est aisée et facilite l'exécution de la tâche	à Lors de défauts étiquettes, certaines seringues restent collées aux tubes par celles-ci.				
NA	à Problème de lecture des types de défaut lorsque les boîtes sont installées de profil à Les 2 boutons de remise à 0 fonctionnent (pb fournisseur)				
Les boîtes facilitent l'exécution du comptage	à Problème d'implémentation sur les fibres type U, notamment lorsqu'on manipule le bac collecteur de déchet				
NA	à Incompréhension sur ligne concernant les rôles de chaque poste en fin de lot (Qui déclare? quand?)				
<i>Cette personne interrogée n'a pas encore eu le temps d'utiliser les boîtes</i>					
Lors d'un comptage usuel, l'utilisation de la boîte est aisée et facilite l'exécution de la tâche	NA				
L'opérateur est satisfait de la facilité d'utilisation	à Problème de blocage d'unités provoquant un arrêt de comptabilisation				
L'utilisation de la boîte est aisée et facilite l'exécution de la tâche de comptage, personne interrogée est très satisfaite	à Implémentation aléatoire des fibres type U à Les écrans de compteurs manquent d'éclairage				
L'utilisation de la boîte est aisée et facilite l'exécution de la tâche de comptage, personne interrogée est très satisfaite	NA				
L'avantage selon la personne réside principalement dans le gain de temps et de manipulation en fin de lot	à Certains safety sont trop larges pour passer dans les tubes				
Cette personne n'utilise pas la boîte compteuse et préfère rester sur la méthode manuelle					
L'utilisation de la boîte est aisée et facilite l'exécution de la tâche de comptage, personne interrogée est très satisfaite	NA				
L'utilisation de la boîte est aisée et facilite l'exécution de la tâche de comptage, personne interrogée est très satisfaite	NA				

Annexe 6 : Etude 5M du dysfonctionnement des boites compteuses

5M concernant les surdéclaration d'unités jetées

Type de 5M	Root cause possible	Investigation	Root cause retenue
Matériel	• Incrémentation aléatoire ou lorsqu'un évènement se produit ? • Incrémentation aléatoire de tous les compteurs ou certains en particulier ? • Ces compteurs sont-ils équipés du même type de fibre ?	• Souvent lors d'un choc ou d'une manipulation de bac collecteur de déchets • Surtout des compteurs équipés de fourche optique et situé au milieu du support de fibre • Voir au-dessus	Les compteurs équipés des fourches optiques sont plus sensibles à la déformation de la boites compteuses lors d'un coup, produisant un signal de coupure et donc d'implémentation.
Matière	• Les tubes sont-ils tous bien vissés ? • Les supports de fibres sont-ils tous bien vissés ? • La matière utilisé pour supporter les fibres est-il adapté ?	• Oui • Resserrage des support effectué, l'implémentation c'est accentué. • Pas possible de le changer	Aucune
Milieu	• Risque de coups donné par les transpalettes ? • Interférence électromagnétique ? (wifi, rencontré à Marcy l'étoile) • Interférence avec le flash de vide de ligne ?	• Les boites sont toutes dans des endroits dédiés et assez éloigné d'une possibilité de coup par transpalette mais peut y avoir des vibrations des machines ou autres coups lors de la manipulation. • Boites loin des wifis • Testé lors des qualifications et non impactant + rebuts déjà déclarés lors de leur utilisation	Possibilité que des coups influent
Méthode	• Méthode de la déclaration non adaptés • Méthode de comptabilisation lors de la comptabilisation des seringues non précise • Limite supérieure d'acception de 100,00%, trop contraignant?	• Non • Non • Oui, autres sites font 100,0%	Limite supérieure à harmoniser avec les pratiques des autres sites
Main d'oeuvre	• Insertion des 2 parties d'une même seringue • Retrait des bacs en cours de comptabilisation (= entrainant la coupure du faisceau)	• Non, respect de la procédure • Les opérateurs ont du mal à insérer les bacs + mauvaise manipulation de la boites compteuse	Problème lors de la manipulation

Annexe 7 : Diagramme d'utilisation des boites compteuses



Annexe 8 : Plan d'action de fiabilisation des boites compteuses

Etape du flowchart	Classe du Défaut (méthode 5)	Mode de défaillance	Effet	Criticité du défaut	investigations	Solutions proposées	Date prévue de résolution du pb	Solution retenue	Facilité de mise en place	Date d'implémentation de la solution
3	Matériel	étiquettes des seringues restent coincées dans les tubes	gène le passage des seringues	Intermédiaire		mise en place de precelles		mise en place de precelle	Facile	
5	Matériel	Implémentation aléatoire des compteurs des fibres en U lors du déplacement ou de la percussion des bacs	surdéclaration de rebuts entraînant mauvaises réconciliations	Critique	S'agit-il de tous les compteurs avec fibre barrage en dessous (mixte et/ou gros tubes 100% barrage) ? <u>fibres barrages, indépendamment de la taille des tubes.</u> Sur une même boîte, incrémentation aléatoire de tous les compteurs ou que les compteurs centraux ou latéraux ? <u>Les compteurs centraux semblent s'incrémenter le plus</u> Est-ce que toutes les fibres sont bien vissées sans jeu qui aurait pu se faire depuis. <u>Pas de jeu flagrant + toutes les visses ont été resserrées, rien à changé</u>	changement des fibres optiques fourche avec technologie de miroir par des fibres optiques avec faisceaux tout le long des fourches	14/03/2024	Remplacement de toutes les fourches en U de type FU A-40. Nécessité de refaire une qualification	Difficile	
	Milieu	"	"	Majeur	la boîte compteuse se trouve sous des fenêtres, qui plus est fentre aussi en fasse, il pourrait y avoir une réverbération <u>Lors des essai interne aucun impact direct n'a été démontré + boites qui ne sont pas contre des fenêtres ont quand même des réconciliations non conformes.</u>	mettre une plaque en fer qui qu'on peut ouvrir (mis en place à Marcy l'étoile)	aucune action			
	Milieu	"	"	Majeur	Présence de la wifi (interférence électromagnétique) juste au dessus (pb déjà rencontré à Marcy l'étoile) <u>Lors d'essais internes aucune impact direct n'a été démontré de plus toutes les boites étaient placée loin des wifis</u>	déplacer la boîte compteuse				
	Milieu	"	"	Majeur	Interférence avec les flash de vide de ligne: <u>testé lors de la qualification+ les rebuts sont déjà rentrés lors du vide de ligne donc possibilité rejetée</u>					
	Méthode	Mauvaises réconciliations PF en hausse, souvent > 100%	intervalle d'acceptabilité restreinte de la réconciliation avec une bordure supérieur de 100,00%+ obligation d'ouverture d'une déviation à chaque fois	Critique	l'intervalle de 100,00% est beaucoup trop contraignante sur les petits lots, si on passe à 100,0% on aurait eu 4 déviations au lieu de 14 déviations	On fait passer la bordure supérieur d'acceptabilité de 100, 00% à 100,0%	15/02/2024	Passage du critère d'acceptation à 100,0%	Intermédiaire	13/03/2024
6	Méthode	Bacs trop pleins donc seringues coupent le faisceau	arrêt de la comptabilisation	Critique	Les signalisations de bacs trop pleins ont été retirées car il n'était pas explicitement dit que c'était une limite de remplissage	Remettre des limites avec imprimées dessus "limite de remplissage"	01/12/2023	idem	Facile	01/12/2023
7	Matériel	Les boîtes sont souvent remises à cheval sur le stabilisateur	Moins de stabilité du bac et parfois implémentation d'unité	Majeur	C'est les stabilisateurs qui ne sont pas facile à manipuler et parfois lors de la remise du bac on le laisse à cheval sur ce stabilisateur ce qui entraine un passage du bac devant les fibres, les coupe et donc implémente des unités	Les remplacer par des bout en métal qui se soulèvent et se descendent automatiquement vers le bas (comme les stabilisateur pour haut bac PSO) Lors du changement de fibre tenir compte du fait qu'elles en devront pas être sensibles aux mouvements du bacs collecteur	06/05/2024	Remplacement de toutes les fourches en U de type FU A-40. Nécessité de refaire une qualification	Difficile	06/05/2024
2	main d'oeuvre	Lors de l'insertion d'une seringue cassée, insertion des 2 bouts	comptabilisation de 2 unités au lieu d'une	Majeur	Manque de formation	Refaire une formation Communication sur la manière de manipuler les boites compteuse	04/12/2023	Communication	Facile	05/12/2023

Annexe 9 : Diagramme de Gantt fiabilisation des boîtes compteuses

Etapes	Responsable	S46	S47	S48	S49	S50	S51	S52	S01	S02	S03	S04	S05	S06	S07	S08	S09	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	S18	S19	Commentaires
Réculte des données de réconciliation	Production																											
Réalisation du REX	Production																											
Contacter le fournisseur afin d'échanger sur les solutions possibles	Production																											
Choix de la modification à apporter par le fournisseur	MGA technologies/ Prod																											
Réalisation de tests de manipulation sur les nouvelles fibres avec nos échantillon chez le fournisseur	MGA technologies																											
Commande des nouvelles fibres	Production																											
Réception d'un nouveau support (fibres)	Production																											
Installation en interne du nouveau support sur la boîte compteuse de C6	Technique																											
Rédaction d'un protocole d'essais techniques en interne	Production																											
Réalisation des essais en interne	Production																											
Validation des essais techniques (de manipulation)	Production																											
Prévenir MGA déroulement de ces essais	Production																											
Commande du reste de support de fibre	Production																											
Réalisation d'une DM	Production																											
Passage en comité de DM	Production																											
Rédaction des tests de qualification	Qualification																											
Validation de la rédaction du dossier de qualification	Qualification																											
Réalisation de la qualification pour le 1 ^{er} set	Qualification/ Production																											
Validation de la qualification avec rapport du 1 ^{er} set nouvelles fibre	Qualification																											
Passage en routine sur le 1 ^{er} set	Production																											
Déplacement de MGA pour installer tous les autres supports	MGA technologies																											
Montage des nouvelles fibres sur les boîtes C3/ C2/C6	Technique																											
Qualification des boîtes C3/C2/C6	Qualification/ Production																											
Passage en routine sur les dernière boîtes	Production																											
Réalisation du suivi des mauvaises réconciliation	Production																											

Annexe 10 : Tests de fonctionnement des fourches FUA40

Date et heure
Manipulateur

29/01/2024
Sibylle

	résultat attendu	Compteur/fibre 1(+ à gauche)			Compteur/fibre2			Compteur/fibre 3			Compteur/fibre 4(+ à droite)		
		nbr avant	nbr après	Conforme (OUI/NON)	nbr avant	nbr après	Conforme (OUI/NON)	nbr avant	nbr après	Conforme (OUI/NON)	nbr avant	nbr après	Conforme (OUI/NON)
brancher la rallonge au secteur	les amplificateurs s'allument	NA		OUI	NA		OUI	NA		OUI	NA		OUI
vérifier que les compteurs soient à zéro	Compteur affiche 0	NA	0	OUI	NA	0	OUI	NA	0	OUI	NA	0	OUI
Vérifier que chaque fibre est en état de fonctionnement	fibres allumées	NA	faisceau rouge	OUI	NA	faisceau rouge	OUI	NA	faisceau rouge	OUI	NA	faisceau rouge	OUI
Vérifier que les amplificateurs indiquent la même chose	Tous les amplificateurs indiquent la même chose	NA	50 0	OUI	NA	50 0	OUI	NA	50 0	OUI	NA	50 0	OUI
faire passer 100 seringues	Compteur affiche 100	0	100	OUI	0	100	OUI	0	100	OUI	0	100	OUI
remettre le compteur à 0	Compteur affiche 0	100	0	OUI	100	0	OUI	100	0	OUI	100	0	OUI
faire passer 100 unités RNS et érier au le compteur affiche 0 (avec 3 manip de bac)	Compteur affiche 100	0	100	OUI	0	100	OUI	0	100	OUI	0	100	OUI
remettre à 0	Compteur affiche 0	100	0	OUI	100	0	OUI	100	0	OUI	100	0	OUI
faire passer pendant 10 minutes des seringues et les compter après	nbr compté manuellement = nbr affiché sur compteur	0	300 (avec 3 retraits de bac)	OUI	0	NA (avec 3 retraits de bac)	NON (le compteur de droite à incrémenté une unité alors qu'aucune seringue n'a été introduite, explication voir 1	0	314	OUI	0	300 (avec 3 retraits de bac)	OUI
En mettant mal le bac, sans remettre à 0 donner des "coups" sur la boîte compteuse et comparer les unités des compteurs	nbr avant = nbr après	380	380	OUI	300	300	OUI	314	314	OUI	300	300	OUI
sans remettre à 0 donner des "coups" sous la boîte compteuse et comparer les unités des compteurs	nbr avant = nbr après	380	380	OUI	300	300	OUI	314	314	OUI	300	300	OUI
sans remettre à 0 enlever et remettre les bacs de déchets: comparer les compteurs avant/après	nbr avant = nbr après	380	380	OUI	300	300	OUI	314	314	OUI	300	300	OUI
Appuyer sur le bouton de remise à 0 moins de 3 secondes	nbr avant = nbr après	380	380	OUI	300	300	OUI	314	314	OUI	300	300	OUI
Appuyer sur le bouton de remise à 0 plus de 3 secondes	Compteur affiche 0	380	0	OUI	300	0	OUI	314	0	OUI	300	0	OUI
Passer une douchette devant les fibres optiques	Compteur affiche 0	0	0	OUI	0	0	OUI	0	0	OUI	0	0	OUI
Laisser la boîte compteuse allumée, les compteurs à 0, sur ligne à son emplacement habituel pendant 3H	Compteurs affiche 0	0	0	OUI	0	0	OUI	0	0	OUI	0	0	OUI

Annexe 11 : Plan d'action mise en place boites compteuses supplémentaires

Tâche	Responsable	W22	W23	W24	W25	W26	W27	W28	
Remplir le mode opératoire en identifiant toutes les étapes	Sibylle	en cours							
Demander le passage en comité de DM	Blandine								
Faire URS (MAF-QU-SOP-0063098 annexe 2)	Sibylle	en cours							
ARS (MAF-QU-SOP-0063098 annexe 6) -> besoin?									
Faire AIS (analyse de risque), MAF-QU-SOP-0063098 annexe 4	Sibylle								
Faire ACFC	Sibylle								
Faire protocole de qualification	Sibylle	en cours							
Faire les fiches de tests	Sibylle	en cours							
Modifier la SOP boites si nécessaire	Sibylle								
Faire liste exhaustive de tous les documents nécessaires	Sibylle		en cours						
Faire call avec Hugo pour tout expliquer et lui montrer mes documents + obtenir le numéro PQU+ voir si on insère les tests réalisés par notre fournisseurs dans les tests de qualification ou ailleurs + demander si le nom des signataires est toujours le même	Sibylle								
Réceptionner les boites compteuses	Blandine								
Obtenir le numéro d'immobilisation	Blandine								
Finaliser les feuilles de tests en remplissant les numéros d'immobilisation	Blandine ou Sibylle								
Passage en comité de DM	Blandine								
Imprimer tous les documents avant qualification	Blandine								
Tests de fonctionnement en interne avant qualification	Blandine								
Qualification	Blandine								
Passage en routine	Sibylle								
cloture de la DM	Blandine								

Bibliographie

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922.
2. Article L5138-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404943
3. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/glossaire#excipient>.
4. Article R5121-139 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034432960
5. ISO 8402:1994 - ISO 8402:1994 [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://cdn.standards.iteh.ai/samples/20115/d87cc9045fac4bb483e60258c6844361/ISO-8402-1994.pdf>
6. The code of laws by Hammurabi. Norderstedt: Books on Demand; 2018.
7. Oakland JS, éditeur. Oakland on quality management. Oxford Boston: Elsevier/Butterworth-Heinemann; 2004. 1 p.
8. Cherfi Z. La qualité: démarche, méthodes et outils. Paris: Hermès science publications; 2002. (IC2).
9. Crusilleau M, Dragomir R, Halais B. Petite histoire de la qualité. 2e éd. Paris: Ed. de l'industrie; 1999.
10. L'Ordre et son histoire | CNOP [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/l-ordre/l-histoire/l-ordre-et-son-histoire>
11. Chopra H, Attia MS, Badshah SF, Dhama K, Emran TB. Cough syrups: silent killer of Gambian children. Int J Surg Lond Engl. 1 févr 2023;109(2):150-2.
12. française A. qualité | Dictionnaire de l'Académie française | 9e édition [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9Q0065>
13. À propos [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/about>
14. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/history>
15. Who we are | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2009 [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/who-we-are>
16. En bref - ANSM [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>
17. 36139 22..22 [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094>
18. Directive - 2017/1572 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2017/1572/oj/eng>

19. Guide bonnes pratiques de fabrication [Internet]. [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>.
20. ISO/CEI Guide 51:2014(fr), Aspects liés à la sécurité — Principes directeurs pour les inclure dans les normes [Internet]. [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso-iec:guide:51:ed-3:v1:fr>
21. ICH guideline Q9 on quality risk management.
22. Guillaume, Martin; Jacques, Lamothe; Matthieu, Lauras. Gestion des chaînes logistiques. IMT Mines Albi support de cours non publié; 2024.
23. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Tietje C, Brouder A, éditeurs. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 29 sept 2025]. Disponible sur: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml
24. Taguchi G. Introduction to quality engineering: designing quality into products and processes. 6. print. Tokyo: Asian Productivity Organization; 1989.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Monin Sibylle

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 : **21702817**

N° Thèse : **96**

Nom et Prénom : **Monin Sibylle**

Sujet : **Augmenter la qualité et la performance de production avec la mise en
d'un système fiable et la réconciliation**

Tours, le : **12/11/2025**

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

Mme J. VERGOTE



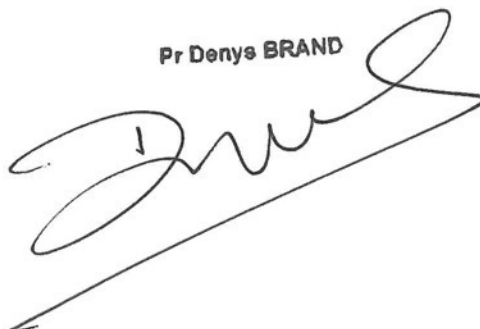
Mme M. BORCKLEN



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant Sibylle Monin

N°96

TITRE DE LA THÈSE

Augmenter la qualité et la performance de production avec la mise en place d'un système fiabilisant la réconciliation

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Cette thèse s'articule en trois parties distinctes :

La première traite des contraintes réglementaires et du management de la qualité dans un service de conditionnement de seringues en exposant notamment les enjeux de la réconciliation en fin de lot. Ce processus compare le nombre de seringues introduites à celles déclarées en sortie de production. En cas d'écart à l'attendu, une lourde charge de travail sans valeur ajoutée est générée.

La deuxième partie décrit les outils de suivi de la performance et l'environnement de production spécifiques à la fiabilisation de la réconciliation.

Enfin, la troisième partie expose le choix, la mise en place et de l'adaptation d'un système de boîtes compteuses pour réduire les non-conformités. Bien que leur déploiement ait initialement détérioré la situation initiale. Une investigation a permis de mettre en place des actions correctives et préventives efficaces. Une diminution significative du nombre de réconciliation a été observé à l'issue de ce travail permettant également un gain de temps aux opérateurs de production.

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

Qualité de production, réconciliation, gestion de la performance

JURY

PRÉSIDENT Docteur Marie-Claude Viaud-Massuard, Enseignant chercheur UFR pharmaceutique de Tours

MEMBRES :

Madame Marie Burcklen, Responsable du service de conditionnement injectable, Sanofi, Maisons-Alfort

Docteur Jackie Vergote, Pharmacien et Maître de conférence affaire réglementaire et management de la qualité à l'UFR pharmaceutique de Tours

Docteur Eloïse Verdun, Pharmacien réglementaire chez Léo Pharma, Paris

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE...UFR Pharmacie de Tours le 11 novembre 2025.....