

Questionnaires d'évaluation des formations Qualité

Opérateurs de production - Industrie pharmaceutique

Mémoire d'Intelligence Méthodologique - Stage professionnel de fin d'études

Cécile Piton

Tuteur en entreprise : Pascale Bassino

Responsable du Master : Gilbert Farges

Lien vers le document web :

UTC Master QPO 2015-2016 www.utc.fr/master-qualite

"Travaux", "Qualité-Management", réf n° 370

Université de Technologie de Compiègne

Master Qualité et Performance dans les Organisations

2015-2016

RESUME

La formation du personnel est un des piliers des Bonnes Pratiques de Fabrication. Il est essentiel de respecter les règles établies pour sécuriser ses actions au quotidien et ainsi garantir, tout au long du processus de fabrication, un produit de qualité pour le patient.

Pour cela, le parcours de formation qualité des opérateurs arrivant en production est complet et dense. Il est donc judicieux, quelques temps après avoir suivi ce parcours de formation, d'évaluer ce qui a été retenu. Le but de cette évaluation est de se focaliser sur les points essentiels et, le cas échéant, de faire des rappels sur ce qui n'a pas été assimilé.

Cela permettra de réduire le nombre de déviations et ainsi d'améliorer la qualité des produits et l'efficacité de la production.

Mots clés : Bonnes Pratiques de Fabrication, qualité, formation

ABSTRACT

Staff training is one of the pillars of Good Manufacturing Practices. It is essential to follow the rules established to secure the daily actions and thus guarantee a quality product for the patient. For this, the quality training for new operators is full and dense. It is therefore advisable, shortly after completing this training course, to assess what has been learned. The purpose is to evaluate each operator by focussing on essentials and, if necessary, by reviewing what has not been assimilated.

This is a way to reduce the number of deviations and thus improve product quality and production efficiency.

Keywords: Good Manufacturing Practices, quality, training

SOMMAIRE

1. REMERCIEMENTS	4
2. SIGLES	5
3. GLOSSAIRE	6
4. TABLE DES FIGURES	7
5. INTRODUCTION	8
6. CONTEXTE	10
6.1 Le groupe Sanofi	10
6.2 Les unités de production du site de Compiègne	13
6.3 Formation : exigences	15
6.4 Parcours de formation d'un opérateur de production	16
7. PROBLEMATIQUE	19
8. ENJEUX	21
9. METHODOLOGIE : ELABORATION DES QUESTIONNAIRES	22
9.1 Méthodologie	22
9.2 Recueil des données	23
9.3 Approche terrain	26
9.4 Elaboration des questionnaires	27
10. RESULTATS	34
10.1 Présentation des questionnaires au personnel AQP et aux responsables de production	34
10.2 Tests auprès des opérateurs	34
10.3 Déploiement	35
11. CONCLUSION	36
12. BIBLIOGRAPHIE	37
13. ANNEXES	38
13.1 Annexe 1 : UPM – Schéma d'un processus de fabrication	38
13.2 Annexe 2 : UPP – Schéma d'un processus de conditionnement blister [11]	39

1. REMERCIEMENTS

J'adresse tout d'abord ma gratitude à mon tuteur en entreprise, Madame Pascale Bassino, responsable AQP, qui m'a apporté toute l'aide et les connaissances dont j'avais besoin pour remplir mes missions dans les meilleures conditions.

Mes remerciements vont ensuite aux équipes d'Assurance Qualité Produits, Systèmes et aux responsables de production, qui m'ont fait bénéficier de leur soutien professionnel, de leur disponibilité et de leurs conseils, nécessaires pour atteindre mes objectifs.

Je remercie également Matthieu Rozanski, Directeur Qualité, ainsi que toutes les personnes qui ont contribué directement ou indirectement à la réussite de mon travail. Elles m'ont permis, jour après jour, de m'enrichir tant sur le plan professionnel que personnel.

D'autre part, je souhaite faire part de ma reconnaissance à Monsieur Gilbert Farges et toute l'équipe d'intervenants du Master 2 QPO de l'UTC de Compiègne pour leurs enseignements d'une grande richesse culturelle et professionnelle.

2. SIGLES

- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- **AQP** : Assurance Qualité Produits
- **AQS** : Assurance Qualité Systèmes
- **BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication
- **cGMP** : current Good Manufacturing Practices
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **IPC** : In Process Control
- **OJT** : On Job Training
- **PDS** : Planification Dynamique Stratégique
- **QPO** : Qualité et Performance dans les Organisations
- **SWOT** :
 - Strenghts (forces)
 - Weaknesses (faiblesses)
 - Opportunities (opportunités)
 - Threats (menaces)
- **UPC** : Unit Production Cephalosporines
- **UPM** : Unit Production Manufacturing
- **UPP** : Unit Production Packaging

3. GLOSSAIRE

- **Assurance Qualité** : 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.
- **Autorisation de Mise sur le Marché** : l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) constitue un préalable obligatoire à toute possibilité de commercialisation d'une spécialité pharmaceutique. Elle est également indispensable avant la demande d'inscription au remboursement par l'assurance maladie. En France, l'AMM est délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).
- **Bonnes Pratiques de Fabrication** : élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.
- **Qualité du médicament** : dans chaque dose, les bons produits et les bonnes quantités garantissent l'efficacité du médicament. Aucun élément étranger ne le contamine. Le médicament ne doit pas entraîner de risques pour le patient dont l'organisme est fragilisé. Il parvient chez le patient avec toutes les informations nécessaires à son utilisation et maintenu en parfait état de conservation.

4. TABLE DES FIGURES

Figure 1 : SANOFI - activités principales [5]	10
Figure 2 : SANOFI Monde – chiffres clés 2014 [5]	11
Figure 3 : SANOFI France – chiffres clés 2014 [6]	12
Figure 4 : SANOFI Compiègne – plan du site [6]	13
Figure 5 : Parcours de formation qualité – opérateur de production [12].....	16
Figure 6 : Problématique – Planification Dynamique Stratégique [12]	19
Figure 7 : Enjeux – SWOT [12].....	21
Figure 8 : Méthologie [12]	22
Figure 9 : Bilan 2015 – % de déviations par secteur [12].....	24
Figure 10 : Bilan 2015 – % de déviations origine main d’œuvre par secteur [12].....	24
Figure 11 : Etiquette produit [13]	28
Figure 12 : Opérateur de laverie [13].....	29
Figure 13 : Suivi des conditions environnementales [13]	30
Figure 14 : Erreur de mention mobile [14]	31
Figure 15 : Vérification des mentions mobiles [14]	31
Figure 16 : Comprimés restants avant vide de ligne [13]	32

5. INTRODUCTION

Depuis 20 ans, je travaille dans l'industrie pharmaceutique au sein du site Sanofi de Compiègne (Oise). Issue d'un BTS de chimie, j'ai passé 19 années en tant qu'analyste dans les laboratoires de contrôle qualité. Motivée depuis de nombreuses années par les métiers de l'assurance qualité, des missions telles que la formation des nouveaux arrivants au laboratoire, l'organisation d'audits ou encore la gestion documentaire m'ont été confiées, en plus de mes missions d'analyste.

Souhaitant aujourd'hui développer mes compétences dans ce domaine, j'ai intégré le master 2 QPO de l'UTC de Compiègne en formation continue ; ceci dans le but d'obtenir par la suite un poste correspondant à mes attentes et ainsi quitter ma fonction d'analyste.

J'ai choisi d'effectuer ce stage au sein du service Assurance Qualité Produits (AQP). Cela m'a permis d'approcher les secteurs de la production que je ne connaissais pas et d'acquérir de nouvelles connaissances, afin de diversifier mon expérience professionnelle.

La qualité des médicaments fabriqués est un enjeu majeur pour la sécurité des patients.

Afin de garantir cette qualité, les établissements pharmaceutiques sont soumis à une législation très stricte.

Ainsi, le site de Compiègne, comme tout établissement pharmaceutique installé dans un pays membre de l'Union Européenne, doit respecter scrupuleusement les exigences réglementaires en vigueur concernant la fabrication et le contrôle des médicaments.

La Commission européenne, via la directive 2003/94/CE [1], a établi les principes et les lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [2] pour les médicaments à usage humain. Depuis de nombreuses années, la fabrication des médicaments se déroule conformément à ces lignes directrices et n'est pas régie par les normes CEN/ISO.

Le guide des BPF est composé de chapitres tels que : personnel, locaux et matériel, documentation, production, ou encore contrôle de la qualité.

En France, l'autorité compétente chargée de faire respecter les BPF, de mener les inspections sur les sites de production, et de délivrer les autorisations de mise sur le marché est l'ANSM [3].

De plus, le site de Compiègne produisant des médicaments destinés au marché américain, il doit se soumettre à la législation des current Good Manufacturing Practices (cGMP). L'autorité compétente est ici la FDA [4].

Les exigences en termes de formation du personnel sont issues des BPF et déclinées dans des référentiels internes sur le site de Compiègne.

Le parcours de formation des opérateurs en fabrication est régi par de nombreux supports et déjà très complet. De nombreux éléments étant à assimiler dans les semaines suivant l'arrivée, il est judicieux, quelques temps après avoir suivi ce parcours de formation, d'évaluer ce qui a été retenu.

Pour cette raison, la création de questionnaires d'évaluation des formations Qualité permettra de cibler les points essentiels à retenir et, par la suite, de faire des rappels sur ce qui n'a pas été assimilé.

Le présent mémoire sera structuré de la façon suivante : après une présentation de l'entreprise et des unités de production, la problématique sera explicitée ainsi que les enjeux qui en découlent. La méthodologie d'élaboration des questionnaires sera ensuite détaillée étape par étape jusqu'à leur déploiement final.

6. CONTEXTE

6.1 Le groupe Sanofi

6.1.1 Dans le monde

Sanofi est un leader mondial de la santé centré sur les besoins des patients, engagé dans la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation de produits de santé, avec une offre diversifiée de médicaments, de vaccins et de solutions thérapeutiques innovantes.

- **Mission :** Œuvrer pour **protéger** la santé, **améliorer la qualité de vie** et **répondre aux espoirs et aux besoins** potentiels des 7 milliards de personnes vivant dans le monde.
- **Trois activités principales :**

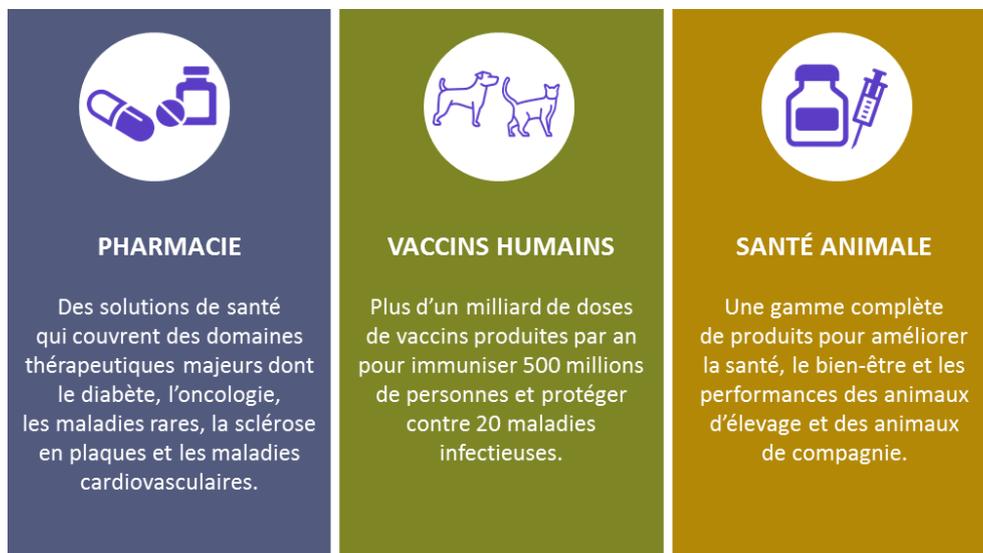


Figure 1 : SANOFI - activités principales [5]

- **Réseau industriel :**

Le réseau industriel est un pilier essentiel du développement de Sanofi. Il accompagne sa stratégie de croissance mondiale et ses choix sont en adéquation avec la mission du Groupe "être centré sur

les besoins des patients”. Ainsi, la maîtrise de la chaîne de fabrication et de distribution permet de **garantir aux patients la qualité et la sécurité des médicaments.**

o **Responsabilités sociétales de l’entreprise :**

- Améliorer l’accès aux médicaments
- Réduire les inégalités en matière de santé
- Promouvoir des soins de qualité en luttant contre les médicaments contrefaits

o **Chiffres clés 2014 :**

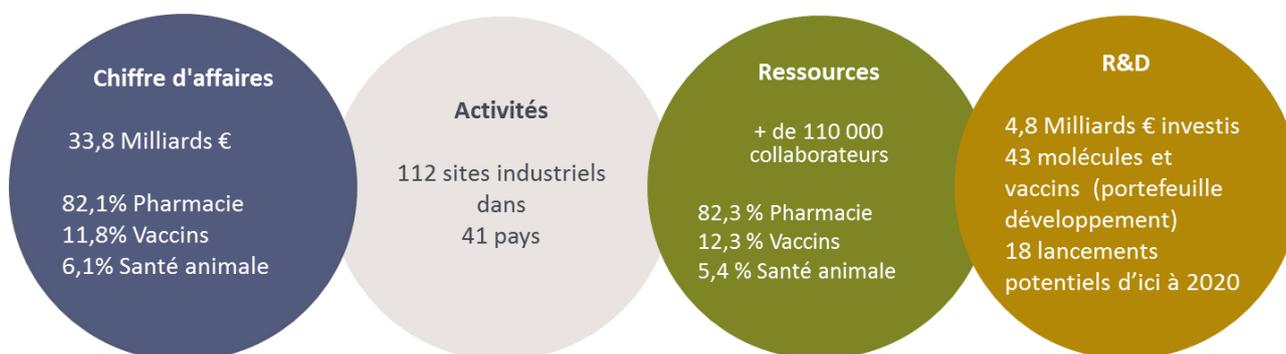


Figure 2 : SANOFI Monde – chiffres clés 2014 [5]

6.1.2 En France

Sanofi développe en France un savoir-faire dans les domaines de la santé humaine (les vaccins, les traitements pour le diabète, le cancer, la douleur, la sclérose en plaques ou les maladies rares), des services de santé et de la santé animale ainsi qu’une expertise sur l’ensemble de la chaîne du médicament.

L’outil de production s’appuie sur une politique industrielle dont la stratégie vise à maîtriser l’intégralité de la chaîne de production des médicaments et des vaccins, de la production de principes actifs à la mise en forme galénique, jusqu’à la distribution, **pour en garantir les plus hauts standards de qualité.**

Sanofi produit en France pour la France et pour le monde entier. Avec Sanofi Pasteur, la France propose la plus grande capacité de production de vaccins au monde.

Le siège mondial des activités industrielles est basé en France.

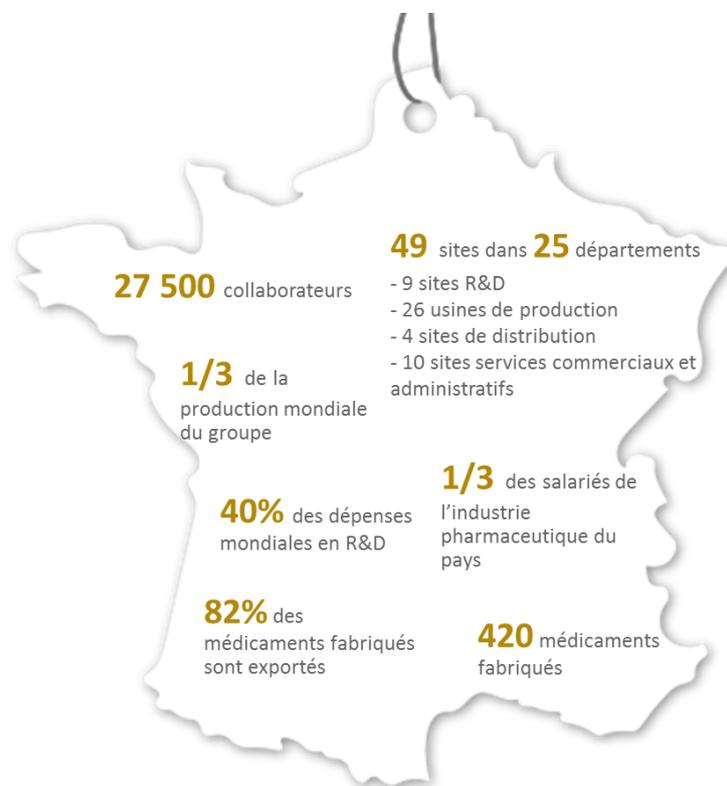


Figure 3 : SANOFI France – chiffres clés 2014 [6]

6.1.3 Sur le site de production de Compiègne

Inauguré en 1966, le site de production de Compiègne fabrique des médicaments à destination des marchés français (40% de la production) et étrangers (dont l'Europe, les Etats-Unis, la Russie et le Japon).

Le site est spécialisé dans la fabrication de médicaments sous formes solides orales (comprimés, gélules et poudres) et dans leur conditionnement (blisters, flacons, sachets).

Il possède un atelier dédié à la fabrication de céphalosporines (classe spécifique d'antibiotiques).

Le site héberge le centre mondial de l'Académie LEAN et un centre de développement industriel, consacré à l'innovation et au développement de plusieurs gammes de produits du groupe.

Il emploie 489 personnes, fabrique plus de 4 milliards de comprimés et de gélules et conditionne 160 millions de boîtes pour le monde entier.

6.2 Les unités de production du site de Compiègne

6.2.1 Plan du site

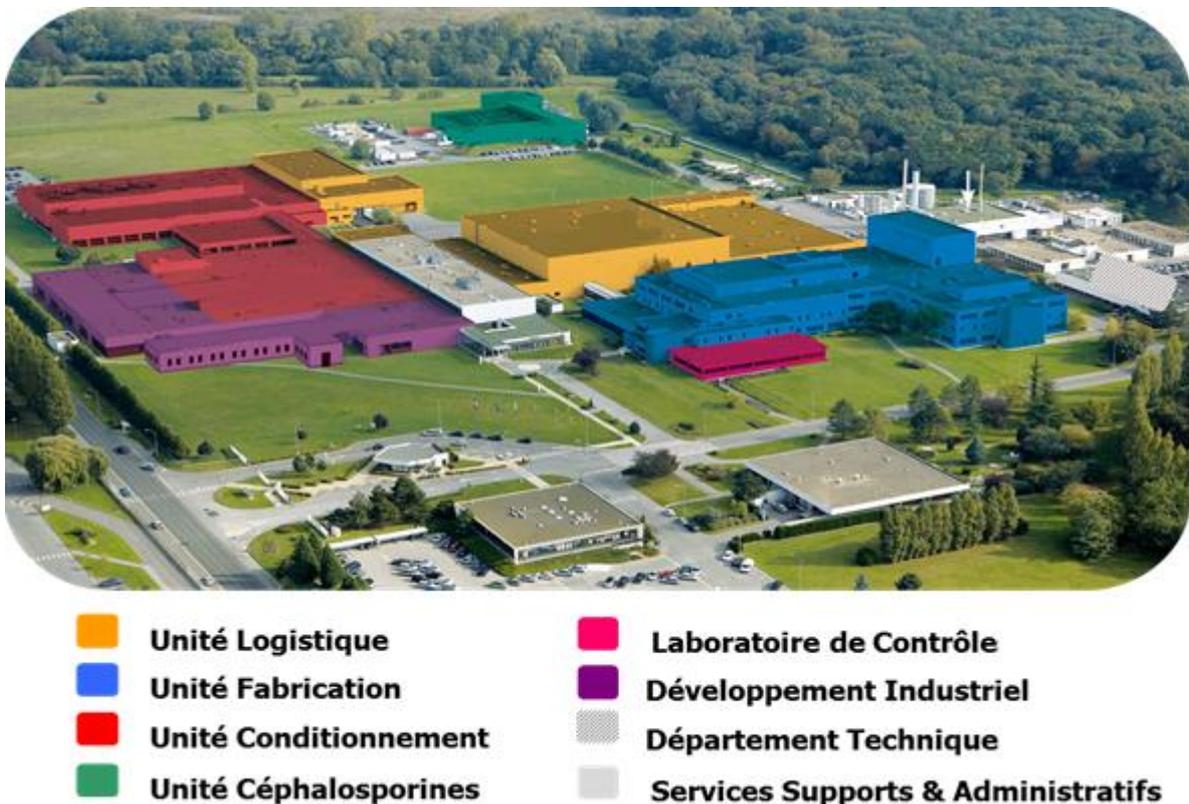


Figure 4 : SANOFI Compiègne – plan du site [6]

6.2.2 Les unités de production

Le site de Compiègne est organisé en 3 unités de production. Au niveau de chaque unité, les différentes opérations pharmaceutiques sont effectuées dans des locaux confinés appelés boîtes de production.

✓ L'unité de fabrication UPM :

C'est l'atelier de fabrication des comprimés et des gélules. C'est le principal atelier du site de Compiègne. On compte 3 secteurs : la pesée/pelliculage, la granulation et la compression/répartition.

- **La pesée :** sont pesés le principe actif ayant un effet direct sur la guérison (exemple : paracétamol) et les excipients, substances inactives d'un point de vue thérapeutique mais facilitant l'administration du principe actif ou encore assurant la stabilité et la conservation du médicament.
- **La granulation :** opération au cours de laquelle de petites particules s'associent entre elles pour former des agglomérats solides.
- **La compression :** les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules.
- **La répartition :** c'est l'action de répartir les agglomérats solides issus de la granulation dans des gélules.
- **Le pelliculage :** il permet de masquer une saveur ou une odeur ou encore de protéger les comprimés des agressions extérieures.

Le schéma d'un processus de fabrication est présenté en annexe 1.

✓ L'unité de conditionnement UPP :

Sa fonction est de répartir les médicaments provenant de l'UPM dans leurs conditionnements primaires, secondaires et tertiaires, permettant ainsi de les protéger et les conserver.

- **Conditionnement primaire :** il protège le produit et est en contact direct avec lui (blister, flacon, bouchon, sachet...).
- **Conditionnement secondaire :** il n'est pas en contact direct avec le produit mais il contribue à son identification (étui, étiquette, notice...).
- **Conditionnement tertiaire :** il permet le regroupement des étuis pour l'expédition.

Tous les éléments utilisés lors du conditionnement d'un médicament sont appelés articles de conditionnement.

Le schéma d'un processus de conditionnement blister est présenté en annexe 2.

✓ **L'unité de production des céphalosporines UPC :**

Cette unité de production est exclusivement dédiée à la fabrication et au conditionnement d'antibiotiques oraux appartenant à la famille des céphalosporines (Bétalactamines) et est séparée physiquement du reste du site, en raison du risque allergène que représente cette classe thérapeutique. Les médicaments produits à l'UPC se présentent sous deux formes : des comprimés conditionnés en blisters et des granulés pour suspension buvable conditionnés en flacon de verre.

6.3 Formation : exigences

6.3.1 Exigences des référentiels réglementaires

- **Les Bonnes Pratiques de Fabrication :**

Le chapitre 2 des BPF traite de la formation du personnel.

Le personnel amené à travailler dans les zones de production doit être formé à son arrivée sur les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de la qualité et des bonnes pratiques de fabrication. L'efficacité des formations doit être vérifiée.

Des formations métier ciblées sur les tâches quotidiennes doivent également être dispensées.

La formation continue doit être assurée et évaluée périodiquement.

- **Les current Good Manufacturing Practices [7] :**

Les cGMP reprennent les mêmes exigences que les Bonnes Pratiques de Fabrication européennes. Elles précisent en plus que la formation doit être dispensée par des personnes habilitées.

6.3.2 Exigences des référentiels internes [8]

La politique de formation du site de Compiègne découle directement des exigences des référentiels BPF et cGMP. Il en résulte la mise en place d'un processus de formation qui doit permettre à chaque membre du personnel de suivre des modules BPF et d'acquérir la maîtrise des compétences requises dans les différents postes de travail.

Les actions de formation sont mises en place selon les besoins de chaque salarié et sont réévaluées en fonction de l'évolution des besoins (ex : changement de poste).

Les formations BPF sont régulièrement programmées de façon à maintenir un niveau suffisant de connaissances. Tous les ans, chaque salarié réalisant des opérations pharmaceutiques doit suivre une formation BPF.

Chaque formation fait l'objet d'un test d'évaluation et/ou d'une vérification des connaissances au poste de travail.

6.4 Parcours de formation d'un opérateur de production

6.4.1 Modules qualité

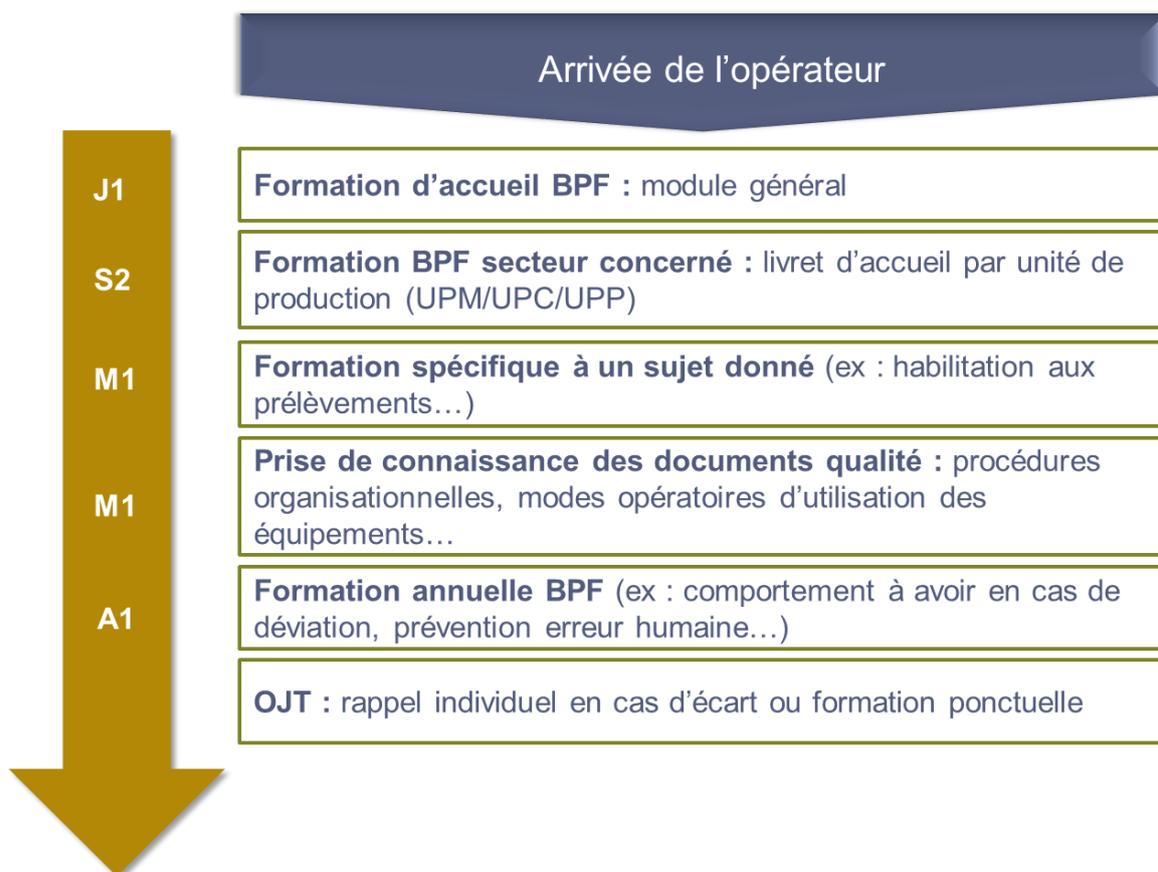


Figure 5 : Parcours de formation qualité – opérateur de production [12]

- **Formation d'accueil BPF :**

Tout nouvel arrivant reçoit une formation générale aux Bonnes Pratiques de Fabrication. Les grandes lignes des BPF appliquées sur site de Compiègne sont détaillées :

- ✓ Environnement du médicament
- ✓ Règles d'hygiène et d'habillement
- ✓ Comportements à avoir dans les locaux
- ✓ Risques majeurs et moyens de prévention
- ✓ Documentation et règles de remplissage
- ✓ Comportement en cas d'anomalie
- ✓ Assurance de la qualité

- **Formation BPF secteur concerné :**

Ce module d'accueil spécifique à l'unité de production vient en complément de la formation BPF générale. Il est décliné pour chacune des unités de production (UPM/UPP/UPC). Ce module a été mis en place pour que chaque nouvel arrivant soit dès le départ et le plus rapidement possible sensibilisé au respect des règles BPF sur le terrain. Il permet d'expliquer les règles liées à la production, les procédures générales et l'organisation des unités. Il permet aussi de s'assurer que les informations sont transmises de manière uniforme et complète. Cette formation se fait au moyen d'un livret d'accueil qui est présenté par un responsable de production au nouvel arrivant.

- **Formations spécifiques à un sujet donné :**

Les formations spécifiques à un sujet donné concernent certaines étapes critiques de la production, comme la façon de réaliser des prélèvements, par exemple. Il y a des points communs mais également des différences entre chaque unité de production.

- **Prise de connaissance des documents qualité :**

Pendant sa période de formation, le nouvel arrivant doit prendre connaissance des documents qualité applicables à son poste. Par exemple, à l'UPM, cela représente une centaine de documents.

Le système documentaire Qualité est constitué de procédures générales dites organisationnelles communes aux différentes unités de production (ex : gestion des déviations) et de modes opératoires spécifiques à l'unité et/ou au secteur concerné (ex : utilisation d'un équipement).

- **Formations annuelles BPF :**

Ces formations permettent de développer continuellement les compétences de chacun. Elles peuvent être des formations BPF sur un thème précis, des formations métiers, techniques et diverses. Chaque unité de production détermine le thème en fonction des problématiques rencontrées au cours de l'année et des récurrences des déviations.

- **On Job Training [9] :**

Un OJT est dispensé pour :

- un rappel individuel des personnes impliquées dans une déviation
- une formation au poste de travail
- une information ou sensibilisation d'un groupe de personnes

Les OJT ne sont pas intégrés dans le plan de formation et ne sont pas gérés selon les modalités définies dans la procédure générale de formation.

Les formations sont évaluées par l'intermédiaire de QCM avec score minimal à atteindre.

6.4.2 Formations spécifiques au secteur/au poste de travail [10]

La formation au poste de travail consiste en une période d'observation, de travail en double d'une durée variable sous le contrôle d'un opérateur habilité et de prise de connaissance des documents qualité liés au poste, jusqu'à l'obtention d'une habilitation permettant au nouvel arrivant de travailler seul.

L'évaluation au poste de travail est formalisée par le biais de grilles d'évaluation et surtout axée sur les aspects pratiques du métier, notamment en ce qui concerne l'utilisation des équipements et les tâches du quotidien.

Une habilitation est valable 3 ans. Passé 3 ans, le responsable pourra reconduire cette habilitation sur la base d'une réévaluation au moyen des grilles d'évaluation.

7. PROBLEMATIQUE

Afin de clarifier la problématique, une Planification Dynamique Stratégique a été établie.

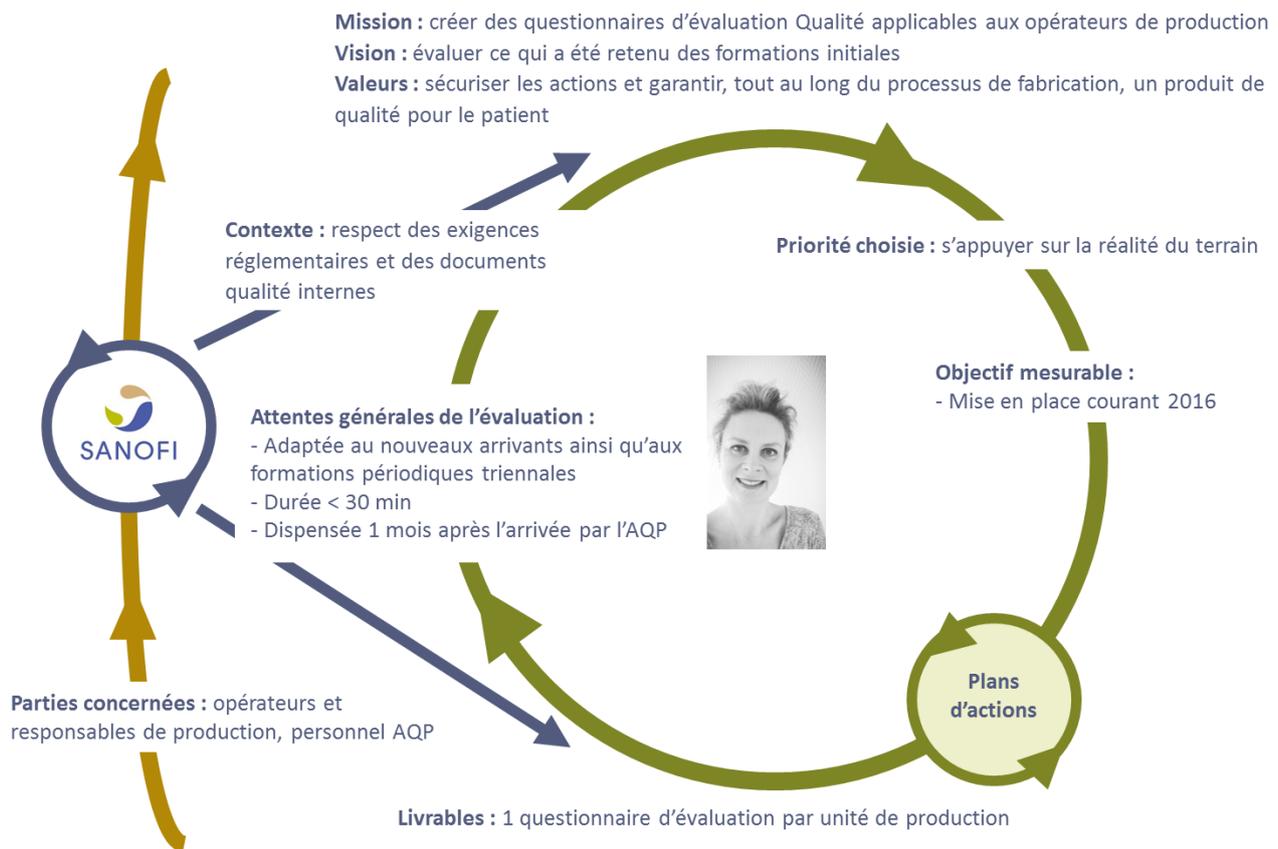


Figure 6 : Problématique – Planification Dynamique Stratégique [12]

La création de questionnaires d'évaluation qualité permettra de s'assurer que les points essentiels abordés lors des formations initiales ont été retenus, et, le cas échéant, de faire des rappels sur ce qui n'a pas été assimilé.

Pour cette raison, cette évaluation se fera quelques semaines après l'arrivée de l'opérateur et une fois que la majorité des formations initiales aura été dispensée.

Le but de cette évaluation est également de sensibiliser les opérateurs sur le pourquoi de leurs tâches et les impacts que peuvent avoir leurs actions sur la qualité du produit fabriqué.

Les métiers étant différents entre les 3 unités de production, 3 questionnaires seront établis.

Ils seront dispensés par un membre de l'Assurance Qualité Produits. L'AQP s'assure que toutes les opérations liées aux produits sont réalisées conformément aux documents qui régissent la fabrication. Les équipes AQP assurent la revue des dossiers de lot en vue de la libération des produits, la gestion des déviations dans les unités de fabrication, la mise en place des actions associées, ou encore les autres activités d'amélioration continue de la qualité.

De ce fait, c'est le service le plus adapté pour évaluer les connaissances des opérateurs en qualité.

Une fois les questionnaires établis, il pourront également servir de rappel qualité lors de formations périodiques triennales, qui sont déjà mises en place pour les formations au poste de travail (voir paragraphe 6.4.2).

8. ENJEUX

Afin d'orienter la méthodologie à déployer, une matrice SWOT a été établie. Elle permet de prendre en compte l'ensemble des facteurs identifiés de manière à maximiser les potentiels des forces et des opportunités et à minimiser les effets des faiblesses et des menaces.

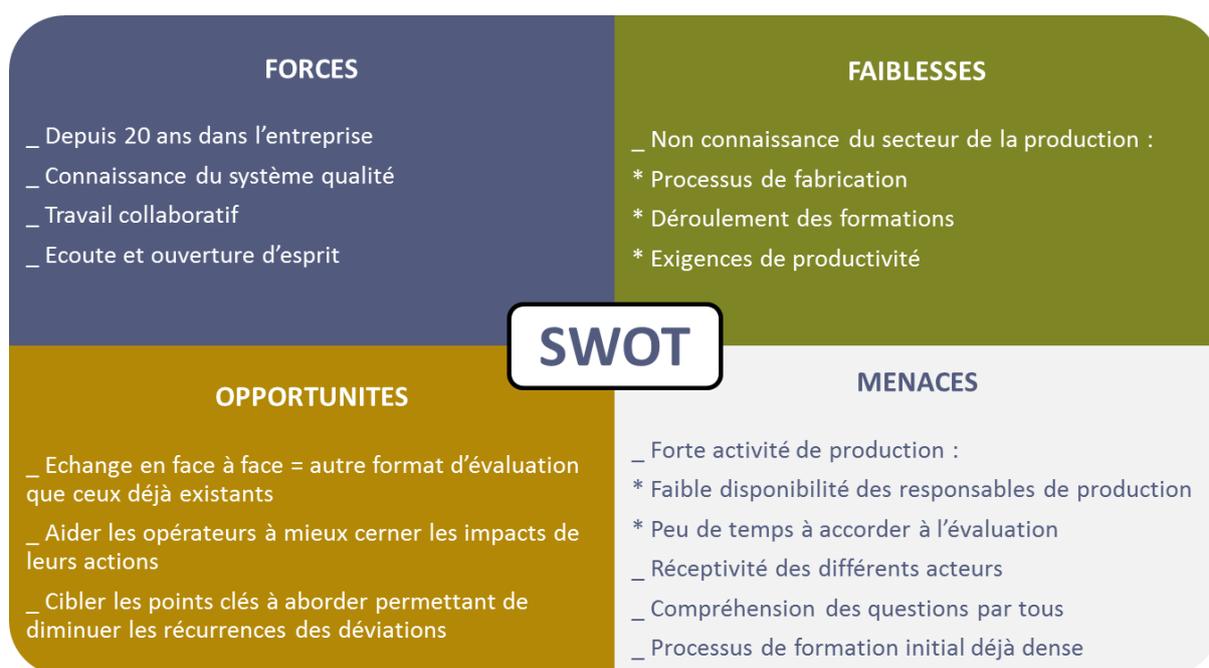


Figure 7 : Enjeux – SWOT [12]

Le SWOT a mis en évidence une menace majeure qui est la disponibilité des parties prenantes. En effet, on est sur le terrain et donc confronté aux contraintes de la production. Il faut tenir compte du planning, de la possibilité de mobiliser à la fois des opérateurs, des responsables de production et le personnel AQP.

Concernant les opportunités, le nouveau format d'évaluation, qui est l'échange en face à face avec un technicien de l'AQP, va permettre d'instaurer une relation de proximité avec l'opérateur et l'aider à mieux comprendre le pourquoi des tâches qui lui sont confiées. Cela renforcera les liens entre le personnel de la production et les équipes d'assurance qualité.

L'enjeu majeur de ces questionnaires est de diminuer les récurrences des déviations d'origine main d'œuvre, et ainsi d'augmenter la qualité des produits et l'efficacité de la production.

9. METHODOLOGIE : ELABORATION DES QUESTIONNAIRES

9.1 Méthodologie

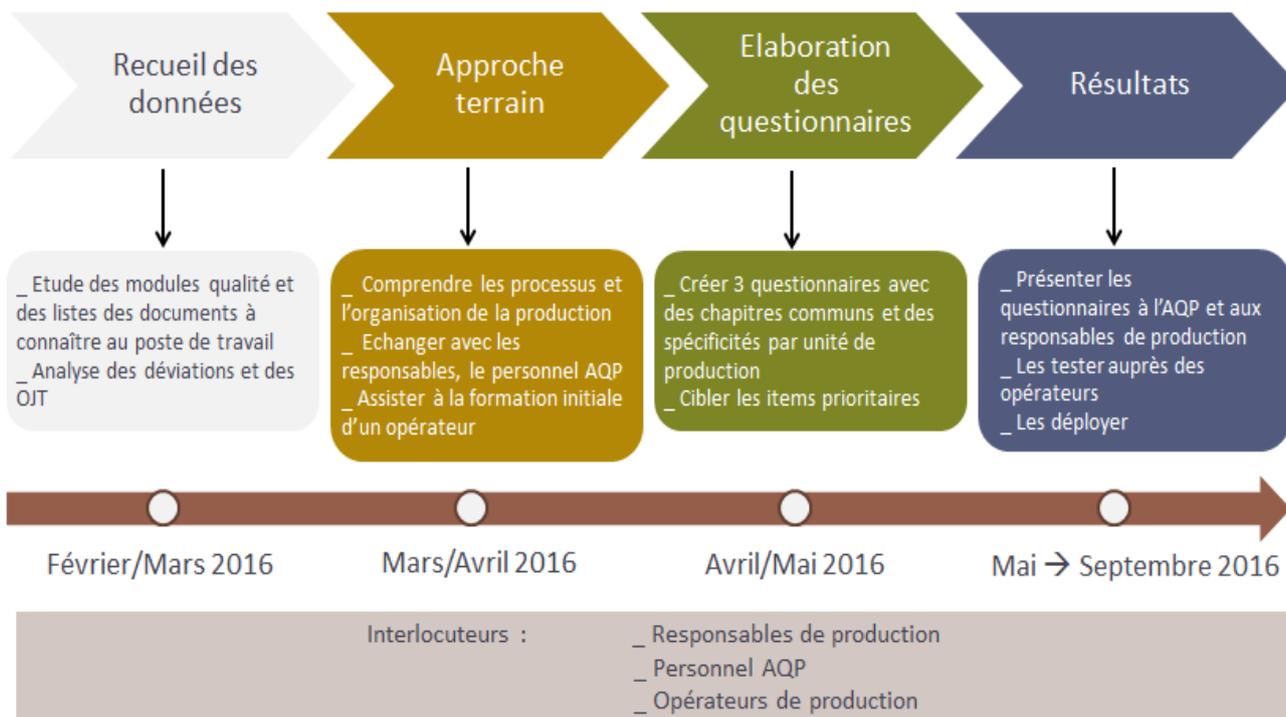


Figure 8 : Méthodologie [12]

9.2 Recueil des données

9.2.1 Modules et documents qualité à connaître au poste de travail

- **Modules qualité : formation d'accueil BPF, formation BPF secteur concerné, formation spécifique à un sujet donné, formations annuelles BPF**

Avant de construire les questionnaires, l'état des lieux des modules qualité dont disposent les unités de production a été effectué ; ceci dans le but d'apprécier la nature des formations dont bénéficient déjà les opérateurs. Cela permettra de leur apporter des éléments/explications complémentaires.

En reprenant l'ensemble du parcours de formation et en axant l'état des lieux sur les formations qualité uniquement, les points principaux et récurrents abordés ont été identifiés :

- ✓ Comment réagir en cas d'anomalie ?
- ✓ Nettoyage des équipements et des locaux
- ✓ Etiquetage
- ✓ Mentions mobiles
- ✓ Prélèvements et contrôles en cours de production
- ✓ Risques majeurs et moyens de prévention
- ✓ Bonnes pratiques documentaires
- ✓ Erreur humaine
- ✓ Vide de ligne
- ✓ Conditions environnementales
- ✓ Comportement

- **Documents qualité à connaître au poste de travail :**

L'étude des documents qualité à connaître au poste de travail a permis de comprendre et de regrouper par thèmes les activités quotidiennes des opérateurs. En dehors des modes opératoires métiers d'utilisation des équipements, on retrouve les points principaux énoncés dans le paragraphe précédent.

9.2.2 Analyse des déviations et des OJT

- **Analyse des déviations**

Une déviation est un écart par rapport aux référentiels documentaires (BPF, cGMP...) et aux référentiels internes (procédures, modes opératoires...) applicables sur le site. Il s'agit de tout évènement imprévu pouvant présenter un lien avec une opération pharmaceutique.

Chaque déviation émise va conduire à une enquête dont le but est d'en déterminer les causes afin de prévenir les récurrences.

Les déviations sont classées selon les 5M (Méthode, Milieu, Main d'œuvre, Matériel, Matière).

L'étude des déviations a été effectuée sur les années 2014 et 2015. Les déviations étudiées sont celles ayant une origine main d'œuvre, ce qui permettra de sensibiliser les opérateurs lors du déploiement du questionnaire en face à face.

Ci-après sont présentés les chiffres de l'année 2015. Ceux de l'année 2014 sont semblables.

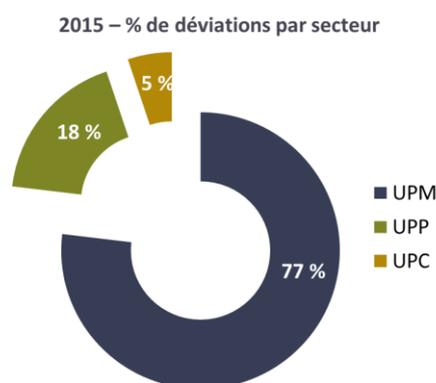


Figure 9 : Bilan 2015 – % de déviations par secteur [12]

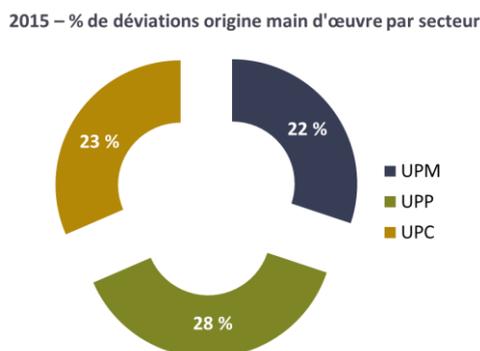


Figure 10 : Bilan 2015 – % de déviations origine main d'œuvre par secteur [12]

La proportion des déviations d'origine main d'œuvre est en moyenne de 25 %, toutes unités de production confondues. Cela confirme l'utilité de la mise en place des questionnaires pour sensibiliser le personnel et, par la suite, faire baisser ces pourcentages.

L'analyse des déviations d'origine main d'œuvre permet de faire ressortir les récurrences suivantes :

UPM : Documentation non respectée

UPP : Documentation non respectée

Mauvais réglages

Erreurs de mentions mobiles

UPC : Documentation non respectée

- **Analyse des OJT**

Les OJT de type « rappel individuel des personnes impliquées dans une déviation » ont été étudiés.

Cela a permis de recenser les erreurs types effectuées par les opérateurs afin de définir des questions précises à mettre dans les questionnaires.

9.3 Approche terrain

Il s'agit de prendre connaissance des activités des différentes unités de production en allant sur le terrain et en assistant à certaines opérations pharmaceutiques ; ceci afin de comprendre les processus de fabrication et de conditionnement et ainsi de minimiser les faiblesses identifiées dans le SWOT (non connaissance du secteur de la production). Cette étape a été facilitée par le recueil préalable des données qui a déjà révélé les grandes lignes des opérations et des défaillances pouvant leur être liées.

Cette approche terrain s'est déroulée en 3 étapes :

1. Comprendre globalement le fonctionnement des équipements, des locaux et l'organisation du personnel.
2. Dialoguer avec le personnel de l'AQP et les responsables de production pour leur présenter le concept des questionnaires et recueillir leurs avis ; poser des questions cibles :
 - ✓ Que pensez-vous du choix du questionnaire dispensé par l'AQP en face à face ?
 - ✓ Quels sont les messages importants à faire passer aux opérateurs ?
 - ✓ Quelles sont les erreurs humaines récurrentes que vous constatez ?
 - ✓ Quelles sont les opérations pharmaceutiques qui posent le plus de problèmes aux opérateurs ?
3. Assister à la formation initiale d'un opérateur, notamment la formation BPF secteur. La formation est dispensée par un responsable de production. Des points importants et complexes sur lesquels il faudra revenir dans les questionnaires ont été identifiés, comme, par exemple, le traitement des anomalies.

Cette présence sur le terrain a permis d'établir une liste d'items sur lesquels il faudra insister lors du déploiement des questionnaires et ainsi de définir une grande partie de leur contenu. Globalement, ce format d'évaluation a été bien perçu, d'autant qu'il s'agit là d'un outil supplémentaire pouvant amener à la baisse des déviations d'origine main d'œuvre donc à un gain de productivité permis par le gain de temps passé à traiter les déviations.

La contrainte majeure est qu'il ne faut pas que l'échange prenne trop de temps, à la vue des objectifs de productivité.

9.4 Elaboration des questionnaires

Pour élaborer les questionnaires, il restait à faire la synthèse des informations terrain recueillies, couplée à celle de l'étude préalable des divers documents (modules de formations, déviations, OJT...) pour identifier les opérations critiques et les risques ayant un impact direct sur la qualité des produits et qu'il faut maîtriser. Ce travail collaboratif avec les futurs utilisateurs des questionnaires, c'est-à-dire les responsables de production et les membres de l'AQP, permet de mieux adapter les questions à la réalité du terrain. Par ailleurs, la formulation des questions doit être claire et sans ambiguïté pour l'ensemble des participants. Pour certains chapitres, certaines informations seront données par la personne réalisant l'évaluation afin de rendre les réponses à certaines questions plus aisées.

Ci-après sont exposés les chapitres retenus.

9.4.1 Chapitres communs aux 3 UP

- **Ecart/Anomalies**

De nombreuses anomalies peuvent survenir en cours de production. Il est indispensable de réagir rapidement et efficacement. Cela permet de limiter les dérives et les conséquences sur la qualité des produits. Pour cela, le processus de traitement des anomalies doit être parfaitement maîtrisé.

- **Double-Check**

Les opérations estimées critiques pour le produit lors du processus de production (impact sur la qualité du produit) doivent être vérifiées visuellement par une deuxième personne afin de s'assurer que l'opération soit conforme. Cette vérification se doit d'être méthodique et rigoureuse.

- **Documentation**

Le respect des documents qualité est fondamental. Cela permet de garantir que les opérations sont organisées et réalisées toujours de la même façon, d'un individu à un autre et d'un moment à un autre. Ceci est rappelé ici pour toutes les UP car la récurrence commune en termes d'erreurs main d'œuvre dans les déviations est le non respect de la documentation. Il est également important de

respecter les règles des bonnes pratiques documentaires (BPD) qui visent à expliquer comment remplir correctement les documents (ex : remplir immédiatement les documents après avoir réalisé une action, ne pas détruire de données primaires...).

- **In Process Control (IPC)**

Les IPC sont des contrôles en cours permettant de suivre la qualité du produit tout au long des étapes de production et de garantir la conformité aux spécifications déposées/validées. Il est donc important de respecter les fréquences des IPC et de savoir comment réagir en cas de non-conformité.

- **Etiquetage**

Une étiquette est une « carte d'identité » qui accompagne en permanence une matière, un matériel ou un local. Les opérateurs ont une responsabilité importante dans la vérification de l'étiquetage. Une erreur d'étiquetage peut avoir de graves conséquences. En effet, si une étiquette indique que le matériel est propre alors qu'il ne l'est pas, il y a des risques que ce même matériel contamine le produit suivant par des particules du produit précédent. Plus grave, une étiquette produit se trouvant sur une cuve alors que celle-ci contient un autre produit conduit forcément à un mélange. Les produits doivent donc être étiquetés au fur et à mesure et ne jamais être utilisés sans avoir vérifié leur étiquette.



Figure 11 : Etiquette produit [13]

- **Nettoyage**

Il faut rappeler aux opérateurs que, dans l'industrie pharmaceutique, bien nettoyer est aussi important que bien produire. Le nettoyage est le principal moyen pour éviter les contaminations.

Il est important de rappeler certaines règles comme la protection et l'identification du matériel nettoyé. Par ailleurs, l'opérateur devra vérifier visuellement la propreté d'un matériel avant de l'utiliser.



Figure 12 : Opérateur de laverie [13]

- **Maîtrise des conditions environnementales**

La maîtrise de l'environnement est indispensable pour éviter tout type de contamination. Pour cela, le contrôle des pressions est permanent. Les boxes de production sont en dépression par rapport aux couloirs, ce qui empêche l'entrée/la sortie de poussières des boxes. Les couloirs sont propres et doivent le rester. La surveillance des pressions est assurée par un système de monitoring qui les enregistre et les affiche en temps réel. Ce système possède également des alarmes qui se déclenchent en cas de non-conformité. La conduite à tenir en cas d'anomalie doit être rappelée. Les valeurs de température et l'humidité sont aussi contrôlées pour certains produits sensibles tels que les comprimés effervescents.



Système de monitoring

Figure 13 : Suivi des conditions environnementales [13]

- **Sécurités pharmaceutiques**

Les sécurités pharmaceutiques résident en un ensemble de tests permettant de s'assurer que les équipements sont fonctionnels et que les non-conformités sont bien détectées.

Avant de commencer la production, il est impératif de s'assurer du bon fonctionnement du matériel et de la fiabilité des systèmes automatiques de contrôle : il s'agit d'avoir confiance dans les équipements.

- **Comportement**

En conclusion, plusieurs règles de comportement sont rappelées aux opérateurs car c'est la base de leur métier. Le comportement doit être exemplaire et pour cela, il est primordial, par exemple, de conserver un esprit critique, de ne pas travailler de mémoire, de travailler avec méthode et rigueur...

9.4.2 Chapitre spécifique à l'UPM

- **Contamination par un corps étranger**

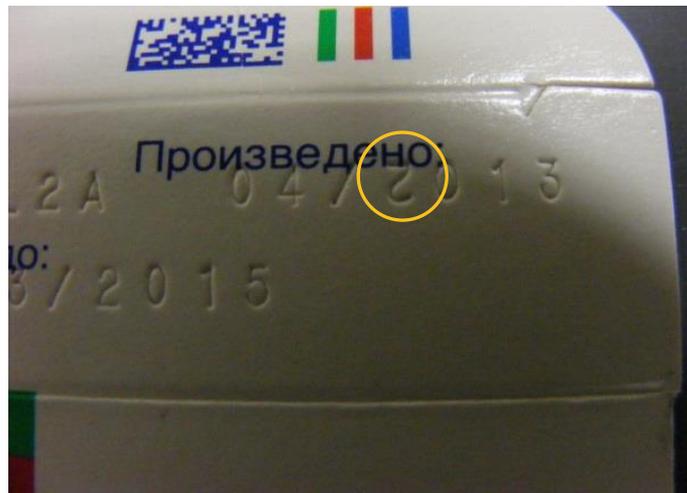
Un corps étranger est un élément non pharmaceutique se retrouvant dans le produit. Les principaux corps étrangers risquant d'être retrouvés sont des liens, des joints, des morceaux de saches plastiques, des morceaux de gants... Il faut donc sensibiliser les opérateurs sur les précautions à prendre pour que cela n'arrive pas.

9.4.3 Chapitres spécifiques à l'UPP

- **Mentions mobiles**

Les mentions mobiles sont des mentions imprimées sur les conditionnements des produits (ex : date de fabrication, numéro de lot, date de péremption...). La vérification de ces mentions doit être rigoureuse. Par exemple, une mauvaise date de péremption peut mettre en danger le patient.

Les chapitres ci-dessous n'ont pas été identifiés comme faisant partie des récurrences des déviations mais le responsable de l'UPP a choisi de les faire figurer dans le questionnaire afin de dispenser des rappels sur les bonnes pratiques.



Inversion du chiffre 2

Figure 14 : Erreur de mention mobile [14]



Miroir permettant de grossir les mentions mobiles pour une meilleure vérification

Figure 15 : Vérification des mentions mobiles [14]

- **Prélèvements**

Il s'agit de prélever une quantité de produit permettant de réaliser dessus des tests IPC. Ceci dans le but de surveiller les étapes les plus critiques d'une production (ex : début ou fin d'un procédé de fabrication) et les caractéristiques du produit. Cela permet de garantir la qualité et l'homogénéité du lot ; pour cette raison, le mode opératoire de réalisation des prélèvements doit être rigoureusement suivi.

- **Contamination croisée**

Présence non visible à l'œil nu d'un produit étranger (ex : pollution par des poussières pharmaceutiques). Un rappel informel sera dispensé, notamment pour l'utilisation de matériel dédié par produit.

- **Mix-Up**

C'est la présence visible d'un produit étranger. Par exemple, un comprimé/étui de conditionnement étranger au milieu d'autres comprimés/étuis. L'accent va être mis sur les moyens de prévention comme, par exemple, le vide de ligne. C'est la toute première étape après la fin de la fabrication et/ou du conditionnement d'un produit et avant la mise en œuvre du produit suivant. Le vide de ligne consiste à éliminer toute trace du produit précédent ; ceci dans le but d'éviter un mix-up ou une contamination croisée avec le produit suivant. Pour verrouiller cette opération, une check-list de vide de ligne est utilisée. Elle contient tous les éléments et les zones critiques à vérifier.



Figure 16 : Comprimés restants avant vide de ligne [13]

9.4.4 Chapitres spécifiques à l'UPC

Cette unité étant à la fois une unité de fabrication et de conditionnement, il n'y a pas de chapitres spécifiques supplémentaires à ajouter par rapport à ceux déjà détaillés ci-dessus.

Par contre, un risque propre à la ligne de conditionnement en flacons, la présence de morceaux de verre dans les granulés ou encore la casse de flacons, est à rappeler. Cela représente un risque très grave pour la sécurité des enfants, les flacons étant destinés à une utilisation pédiatrique.

10. RESULTATS

10.1 Présentation des questionnaires au personnel AQP et aux responsables de production

Les questionnaires sont présentés au personnel AQP et aux responsables de production des 3 unités pour recueillir leurs avis.

Les retours sont très positifs, le format d'échange en face à face va permettre d'instaurer une relation de confiance entre l'opérateur et le technicien AQP. Le but de cette communication entre acteurs est de conduire à une meilleure compréhension des objectifs et des contraintes de chacun. Ainsi, l'opérateur, en cernant plus les impacts de ses actions, sera davantage sensibilisé à l'importance de garantir un produit de qualité pour le patient. Grâce à cela, le nombre des déviations d'origine main d'œuvre devrait être amené à diminuer, permettant ainsi d'augmenter la qualité des produits et l'efficacité de la production.

L'absence d'évaluation notée de type QCM permettra de réaliser cet échange sans sentiment d'être jugé sur les réponses apportées. En effet, seul un rappel sur les points non complètement maîtrisés sera effectué le cas échéant.

10.2 Tests auprès des opérateurs

Les questionnaires ont été testés auprès d'un opérateur dans chacune des unités de production.

Les objectifs des questionnaires leur ont été présentés, en insistant sur le fait qu'il n'y a pas de réponse « figée » à donner, qu'il s'agit juste de s'assurer de la compréhension des questions pour qu'ils participent efficacement à l'échange et qu'ils en tirent le maximum de connaissances.

La durée du face à face peut prendre plus de 30 minutes mais ne dépasse pas 1 heure. Cela a été jugé acceptable par les responsables de production.

10.3 Déploiement

Les 3 questionnaires ont été créés. Ils seront déployés progressivement courant 2016 dans chacune des trois unités de production. Le moment jugé le plus propice est entre 1 et 2 mois après l'arrivée de l'opérateur.

Après quelques mois de test, la question de les utiliser pour des formations périodiques triennales sera étudiée.

La création d'un questionnaire supplémentaire pour les opérateurs de maintenance est à l'étude.

11. CONCLUSION

Comme tout processus intervenant dans un site de production pharmaceutique, le processus de formation ne doit pas être figé mais soumis à une démarche d'amélioration continue. Cela impose d'avoir en permanence un esprit critique par rapport à ce qui est déjà en place et une capacité de proposition et d'innovation.

Le déploiement des questionnaires est un moyen d'aborder et de mettre l'accent sur des sujets qui posent concrètement problème sur le terrain.

La présence dans les unités de production m'a permis de comprendre l'organisation et la mise en œuvre de différents procédés pharmaceutiques, ce qui me sera utile dès la fin de ce stage, étant amenée à être assistante assurance qualité au développement industriel, secteur pluridisciplinaire dont les activités s'étendent de la fabrication au conditionnement des spécialités pharmaceutiques, incluant les analyses de laboratoire.

Cela m'a permis, comme je le souhaitais au départ, de diversifier mon expérience professionnelle dans des secteurs que je ne connaissais pas.

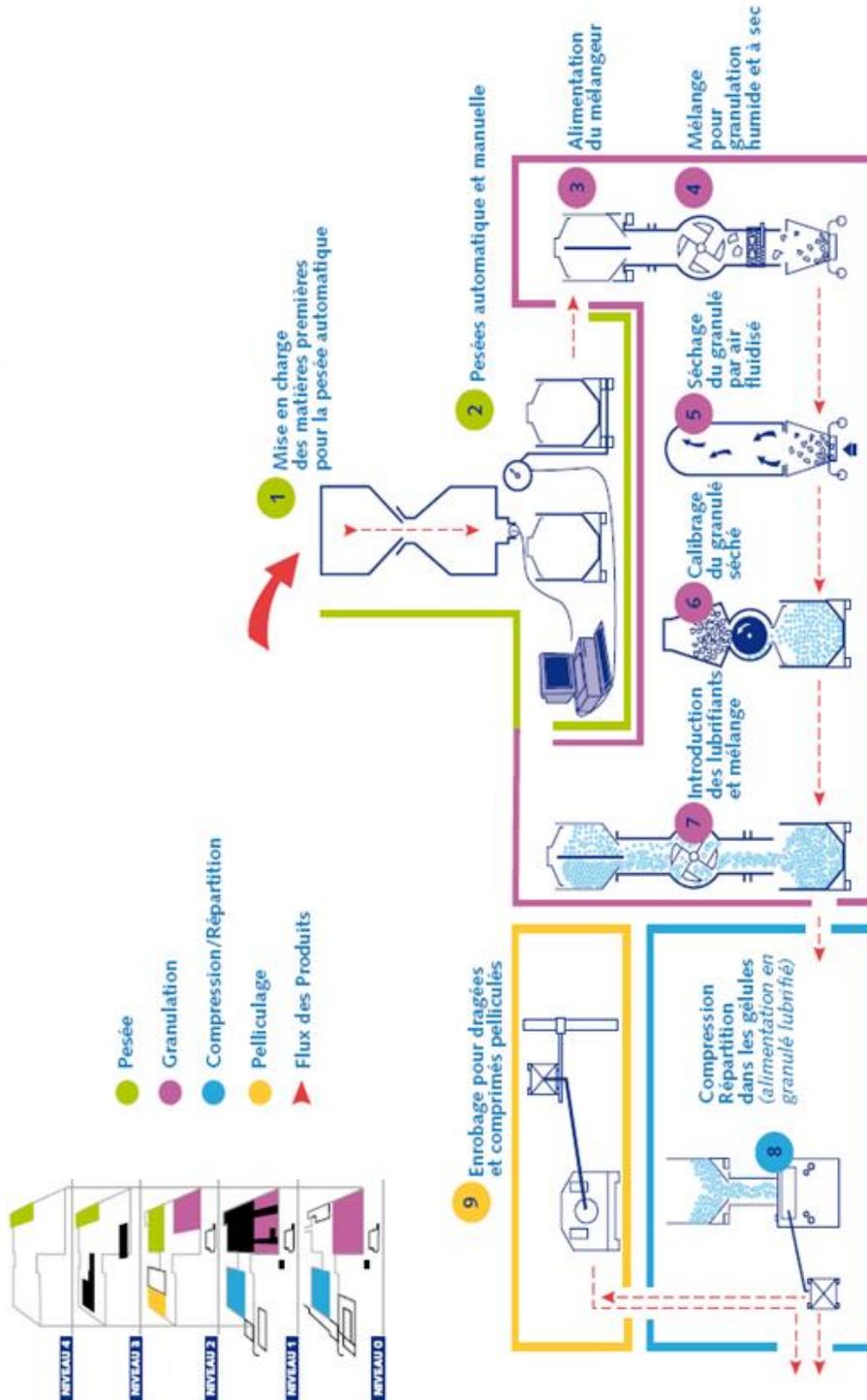
Les métiers de la qualité ne peuvent se faire indépendamment de la réalité du terrain et des contraintes de productivité. La collaboration étroite entre tous les acteurs est essentielle.

12. BIBLIOGRAPHIE

- [1] « Directive 2003/94/CE de la commission du 8 octobre 2003 » - Journal officiel de l'union européenne [En ligne]. Disponible sur « http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_fr.pdf ». [Consulté le : 5-avr-2016].
- [2] Bonnes Pratiques de Fabrication - Bulletin officiel No 2014/1 bis – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- [3] « Plaquette de présentation de l'ANSM du 4 septembre 2015 ». [En ligne]. Disponible sur : « <http://ansm.sante.fr/> ». [Consulté le : 10-avr-2016].
- [4] « <http://www.fda.gov/> ». [Consulté le : 19-avr-2016].
- [5] « <http://www.Sanofi.com> ». [Consulté le 4-avr-2016].
- [6] « Présentation groupe et site 2016 Sanofi ». Document PDF interne.
- [7] « Current Good Manufacturing Practices (cGMP's) : 21CFR 211/Subpart B: Organization and Personnel » [En ligne]. Disponible sur : « <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211> ». [Consulté le : 5-avr-2016].
- [8] « CMP-PRG-00175 v8.0 Organisation générale de la formation du personnel ». Document interne.
- [9] « CMP-MO-00900 v5.0 Gestion des OJT (On Job Training) ». Document interne.
- [10] « CMP-MO-00981 v4.0 Formation/Evaluation au poste de travail dans les unités de production et logistique ». Document interne.
- [11] « CMP-FORMATION-00010 v2.0 Livret d'accueil BPF unité conditionnement ». Document interne.
- [12] « Questionnaire d'évaluation des formations Qualité », PITON Cécile, Université de Technologie de Compiègne, Master Qualité et Performance dans les Organisations (QPO), Mémoire d'Intelligence Méthodologique du stage professionnel de fin d'études, www.utc.fr/master-qualite, puis "Travaux" "Qualité-Management", réf n°370, juin 2016.
- [13] « Module BPF version 5.0 janvier 2013 ». Document PDF interne.
- [14] « Module mentions mobiles ». Document PDF interne.
- Icônes fournis par Freepik sur www.flaticon.com.

13. ANNEXES

13.1 Annexe 1 : UPM – Schéma d'un processus de fabrication



13.2 Annexe 2 : UPP – Schéma d'un processus de conditionnement blister [11]

