

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

2012

N° 009P

THÈSE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
Guillaume CORDIER

Présentée et soutenue publiquement le 31/01/2012

HABILITATION AU CONTROLE DU
NETTOYAGE EN PRODUCTION
PHARMACEUTIQUE

Président :	Dr. Frédéric DEHAUT, Professeur associé, Laboratoire de pharmacie galénique et industrielle
Directeur :	Dr Aurélie BILLON-CHABAUD, Maître de conférences, Laboratoire de pharmacie galénique et industrielle
Membre du jury :	Dr. Marc CUDELOU, Pharmacien

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	4
INTRODUCTION.....	5
CHAPITRE I LA FORMATION	8
LE PLAN DE FORMATION	9
1 <i>Enjeux du plan de formation.....</i>	10
2 <i>Acteurs du plan de formation.....</i>	12
3 <i>Stratégie d'élaboration du plan de formation.....</i>	13
4 <i>Mise en place</i>	17
5 <i>Evaluation du plan de formation.....</i>	19
CREATION DE LA FORMATION	21
CHAPITRE II L'HABILITATION	25
HABILITATION DU PERSONNEL	26
PRE REQUIS A L'HABILITATION	27
MODULE D'HABILITATION	28
MISE EN PLACE DE LA FORMATION	31
1 <i>Le facteur humain</i>	31
2 <i>La communication.....</i>	32
3 <i>Les types de management.....</i>	33
4 <i>L'après-projet</i>	34
CHAPITRE III LE NETTOYAGE	36
LES CONTAMINATIONS.....	38
LIMITER LES CONTAMINATIONS	40
PRINCIPE DU NETTOYAGE.....	42
DETERGENTS	45
1 <i>Les tensioactifs ou agents de surface</i>	46
2 <i>Adjuvants</i>	49
CONDITIONS DE NETTOYAGE	50
PROPRETE VISUELLE	52
MODELISATION MATHEMATIQUE DE L' ACTION DU NETTOYAGE	53
CHAPITRE IV HABILITATION SUR LE SITE D'INNOTHERA A CHOUZY SUR CISSE	55
PRESENTATION DU SITE	56

APPLICATIONS DE L'HABILITATION.....	59
1 Contexte	59
2 Définitions.....	60
3 Les risques	62
4 Système documentaire.....	63
5 Temps passé au contrôle des nettoyages.....	65
6 Traçabilité de la vérification du nettoyage	65
MISE EN PLACE DE L'HABILITATION A LA VERIFICATION DES PROPRES	68
1 Mise en place de l'imprimé de vérification du nettoyage au dos des imprimés en place.....	68
2 Création de la formation.....	69
3 Supports de formation.....	73
4 Evaluation de la formation	74
5 Validation du projet	77
CONCLUSION	80
BIBLIOGRAPHIE.....	83
ANNEXES	86
ANNEXE 1 : TEMPS PASSE AU CONTROLE DES NETTOYAGES	87
ANNEXE 2 : IMPRIME D'IDENTIFICATION D'ATELIER	88
ANNEXE 3 : IMPRIME DE PRODUCTION.....	89
ANNEXE 4 : PRESENTATION POWERPOINT DE LA FORMATION THEORIQUE	90
ANNEXE 5 : LIVRET DE FORMATION	92
ANNEXE 6 : POSTER DE LA FORMATION THEORIQUE.....	94
ANNEXE 7 : Q.C.M. D'EVALUATION THEORIQUE DE LA VERIFICATION DU NETTOYAGE	95
ANNEXE 8 : SCENARI DE NON-CONFORMITES VOLONTAIRES POUR L'EVALUATION PRATIQUE	96
ANNEXE 9 : EVALUATION PRATIQUE DE LA VERIFICATION DU NETTOYAGE.....	97
ANNEXE 10 : MATRICE D'HABILITATION AU CONTROLE DU NETTOYAGE EN FABRICATION	98

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Production pharmaceutique des premiers pays producteurs européens [1].....	6
Figure 2 Approche projet de l'entreprise	11
Figure 3 Principaux acteurs d'un plan de formation	13
Figure 4 Exemple de facteurs « moteurs » et « freins » du plan d'action	16
Figure 5 Dynamique du plan de formation	17
Figure 6 Approches pour la mise en place du plan de formation.....	18
Figure 8 Schéma bilan de la lutte contre les contaminants	41
Figure 9 Principe du nettoyage.....	42
Figure 10 Mode d'action d'un détergent [25]	43
Figure 11 Structure d'un tensioactif	46
Figure 12 Emulsion eau dans huile.	47
Figure 13 Emulsion huile dans eau	47
Figure 14 Micelles de Sodium desoxycholate en solution aqueuse (à gauche) et en solution organique (à droite) [28]	48
Figure 15 Cercle de Sinner [29]	51
Figure 16 Modélisation mathématique du nettoyage [24]	53
Figure 17 Production de comprimés IDEOS®.....	57
Figure 18 Fiche Atelier FETTE 2090	64

INTRODUCTION



A la fin du XIX^e siècle, les industries pharmaceutiques ont permis la fabrication des médicaments à grande échelle. En prenant le relais des pharmaciens ou apothicaires dans les officines, elles ont permis le développement à grande échelle des nouveaux médicaments issus de la chimie.

Les besoins en médicaments sont de plus en plus importants en raison du vieillissement de la population, de l'accès à un système de santé plus efficace dans de nombreux pays ainsi que la circulation facilitée des matières premières et produits finis à travers le monde.

D'autre part, la demande exponentielle en preuves de la qualité de ces médicaments, le déclin de l'innovation thérapeutique, la diminution des prises en charge par la sécurité sociale et enfin la concurrence des génériques, posent de nombreux défis à ces laboratoires pharmaceutiques, tant économiquement que technologiquement.

Depuis 2005, la France est le premier pays producteur de médicaments de l'Union Européenne [1].

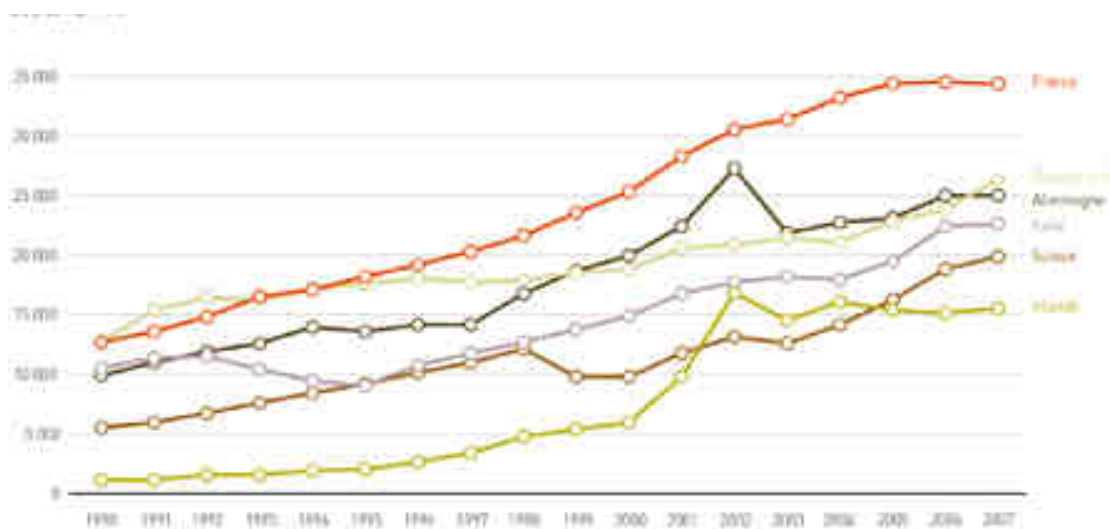


Figure 1 Production pharmaceutique des premiers pays producteurs européens [1]



L'augmentation constante du chiffre d'affaire des industries pharmaceutiques permet de maintenir un taux de recrutement constant, mais *a contrario*, la crise et l'intensification de la concurrence au niveau international mènent à une hausse perpétuelle du niveau de qualification salariale et à l'émergence de nouveaux emplois très spécialisés.

La formation des opérateurs en production pharmaceutique, pourrait permettre d'atteindre ce niveau de qualification. Plusieurs choix sont alors disponibles :

- Créer une habilitation pour certains salariés
- Prévoir un poste spécifique à cette mission et y recruter un responsable

Dans chacun de ces deux choix s'opposent avantages et inconvénients. La situation est à adapter en fonction du mode de fonctionnement du site et de ses besoins.

Nous étudierons donc comment se met en place une formation, puis ce qu'est une habilitation et comment se définit et se déroule le processus de nettoyage en industrie pharmaceutique. La dernière partie de cette thèse montrera l'application de ces principes dans une usine de production pharmaceutique d'INNOTHERA à Chouzy-sur-Cisse.

CHAPITRE I

LA FORMATION



Le monde du travail, et en particulier dans le secteur pharmaceutique, est en plein bouleversement. Les formations professionnelles sont souvent en décalage avec la réalité du quotidien des salariés. Les formations de l'enseignement théorique sont souvent favorisées, au détriment des capacités pratiques ou opérationnelles. L'école est un excellent outil de réflexion et d'apprentissage d'un métier mais, ne participe pas suffisamment à l'obtention de performances concrètes en milieu professionnel. [2]

Pour pallier cet écart, il devient essentiel d'enrichir cette formation de base pour qu'elle soit en adéquation avec la dynamique du monde du travail. On identifie donc les objectifs et les moyens dans un plan de formation, pour permettre une construction cohérente et logique.

LE PLAN DE FORMATION

Le plan de formation constitue un élément clé pour la mise en place d'une formation professionnelle. C'est une démarche prévisionnelle d'organisation et d'optimisation d'activité. Il permet d'analyser les écarts entre la situation actuelle de l'activité avec celle de l'avenir, mais aussi d'accompagner les changements, de combler les manques et d'anticiper les évolutions de cette activité.

Le plan d'action permet d'assurer l'harmonie entre la volonté de l'organisateur de la formation et l'orientation de l'entreprise en matière de qualification du personnel.

Il permet également d'établir un état des lieux des ambitions et priorités de toutes les parties concernées par cette formation.



1 Enjeux du plan de formation

Les objectifs de la formation doivent être fixés *a priori*. La formation est un investissement de par le temps pris pour sa réalisation. En effet, les personnes formées ne pourront pas assurer leur fonction le temps de cette formation, aussi bien les opérateurs que les organisateurs. Mais si cette formation est efficace, ces personnes ressortiront plus performantes et travailleront d'une manière plus adaptée à la tâche qui leur est confiée.

Les enjeux du plan sont :

- déterminer l'objectif à atteindre à l'issue de la formation, en fonction des orientations du responsable, mais aussi des contraintes.
- préciser le rôle attendu de la formation, c'est-à-dire la résolution d'un problème ou l'amélioration attendue
- définir le profil de compétence attendu pour atteindre l'objectif fixé par le responsable. On compare donc les compétences professionnelles vers lesquelles il faut tendre par cette formation avec celles disponibles dans l'entreprise
- convertir les besoins de formation en objectifs de formation en tenant compte des délais et des contraintes (réglementaire, technique, etc.)

Plusieurs facteurs vont impacter ce plan de formation au sein de l'industrie pharmaceutique :

- o La formation doit être en adéquation avec les nouveaux requis de la réglementation pharmaceutique. Comme nous le montre l'actualité, la santé du patient passe avant tout et il faut de plus en plus, démontrer l'innocuité des opérations qui une à une, mènent à la création d'un médicament.
- o La demande croissante en qualification : La tendance d'autrefois qui consistait à embaucher et former sur le tas n'existe quasiment plus. Les employés doivent être opérationnels le plus rapidement possible, pour assurer la qualité des tâches effectuées mais aussi pour réduire les coûts liés au temps de formation.



- o Les salariés affichent de plus en plus des exigences d'ergonomie au travail, de diminution des tâches répétitives et de la pénibilité du travail. Les organisateurs de la formation doivent donc mettre à disposition des personnes qui sont aptes à ces nouvelles fonctions.
- o La baisse des moyens financiers disponibles pour le personnel. On tend à former à d'avantage d'activités pour réduire le renouvellement des départs en retraite.

Tous ces facteurs compliquent la mise en place de la formation, de par les restrictions qu'ils apportent. Le plan de formation devient donc une étape obligatoire pour la réussite du projet de mise en place.

La formation est la pierre angulaire de la gestion des ressources humaines. Elle gère les variations entre le recrutement et les avancées de carrière (retraite ou démission) pour permettre d'acquérir de nouvelles compétences indispensables au développement de l'activité de l'entreprise [3].

La figure 2 montre l'approche du projet, vu par l'entreprise :

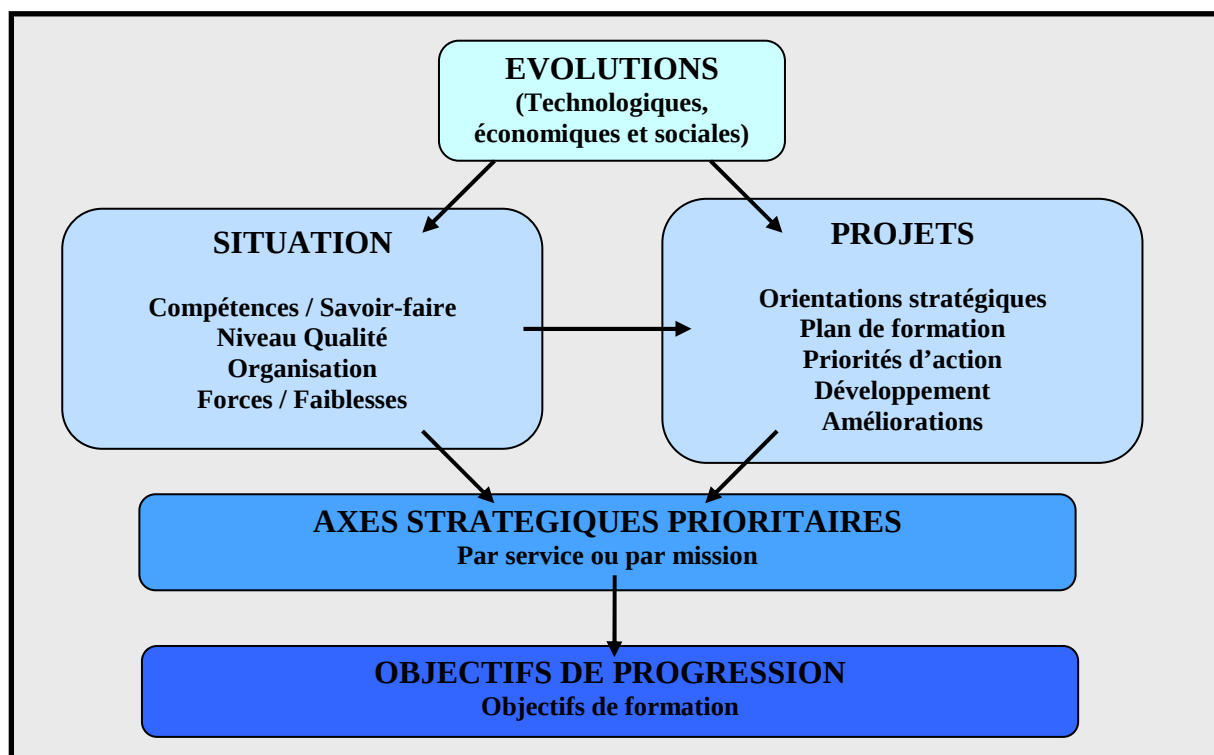


Figure 2 Approche projet de l'entreprise



En résumé le plan de formation permet de régir les moyens comme les ressources humaines ou économiques, de structurer l'organisation de l'activité mais aussi d'accéder à un niveau supérieur de qualification et d'homogénéisation des connaissances.

2 Acteurs du plan de formation

Le plan de formation naît la plupart du temps de la collaboration de plusieurs secteurs :

- Le responsable du service : Celui-ci gère l'activité de son secteur et voit les besoins en temps réel. En fonction de l'évolution qu'il souhaite donner à son secteur, il peut faire des demandes de formation du personnel, voire d'embauche si l'activité est vraiment trop importante. C'est donc lui qui est à l'origine du plan de formation, de par le besoin que son activité crée et en fonction des prévisions qu'il fait à long terme. Il réfère cependant ce besoin à sa direction et au service de gestion des ressources humaines, afin de savoir si la mise en place du projet est réalisable à court terme en fonction des moyens humains et économiques à disposition.
- Le responsable des ressources humaines : Il travaille entre la production et la direction, c'est-à-dire qu'il gère les besoins du responsable du service impliqué avec les restrictions qu'impose la direction. Il reste néanmoins à part car il fournit des conseils techniques et propose des outils aux responsables mais ne participe que de l'extérieur à ce projet, une fois que toutes les conditions de lancement ont été fixées.
- Le formateur lui, agit en second sur le plan de formation. Il propose avec son expérience, les outils les mieux adaptés au lancement de la formation notamment pour la création et le déroulement de celle-ci. Il élabore donc le plan de formation avec le responsable de service. Il informe ensuite les opérateurs et les personnes ayant un lien avec la formation et devient ainsi un véritable relais de la communication au sein du groupe de projet. Il est donc amené à tenir au courant ce groupe des avancées du plan et à être au cœur du projet.



- Les opérateurs interviennent eux, en troisième plan. Ils subissent le plan de formation, voient les mises en place par le formateur et ses points de communication, et enfin interviennent par des échanges avec formateur et encadrement, sur le plan de formation en cours pour l'optimiser vis-à-vis de la réalité du quotidien. [4]

La figure 3 résume les fonctions de chaque unité à la base du plan de formation.

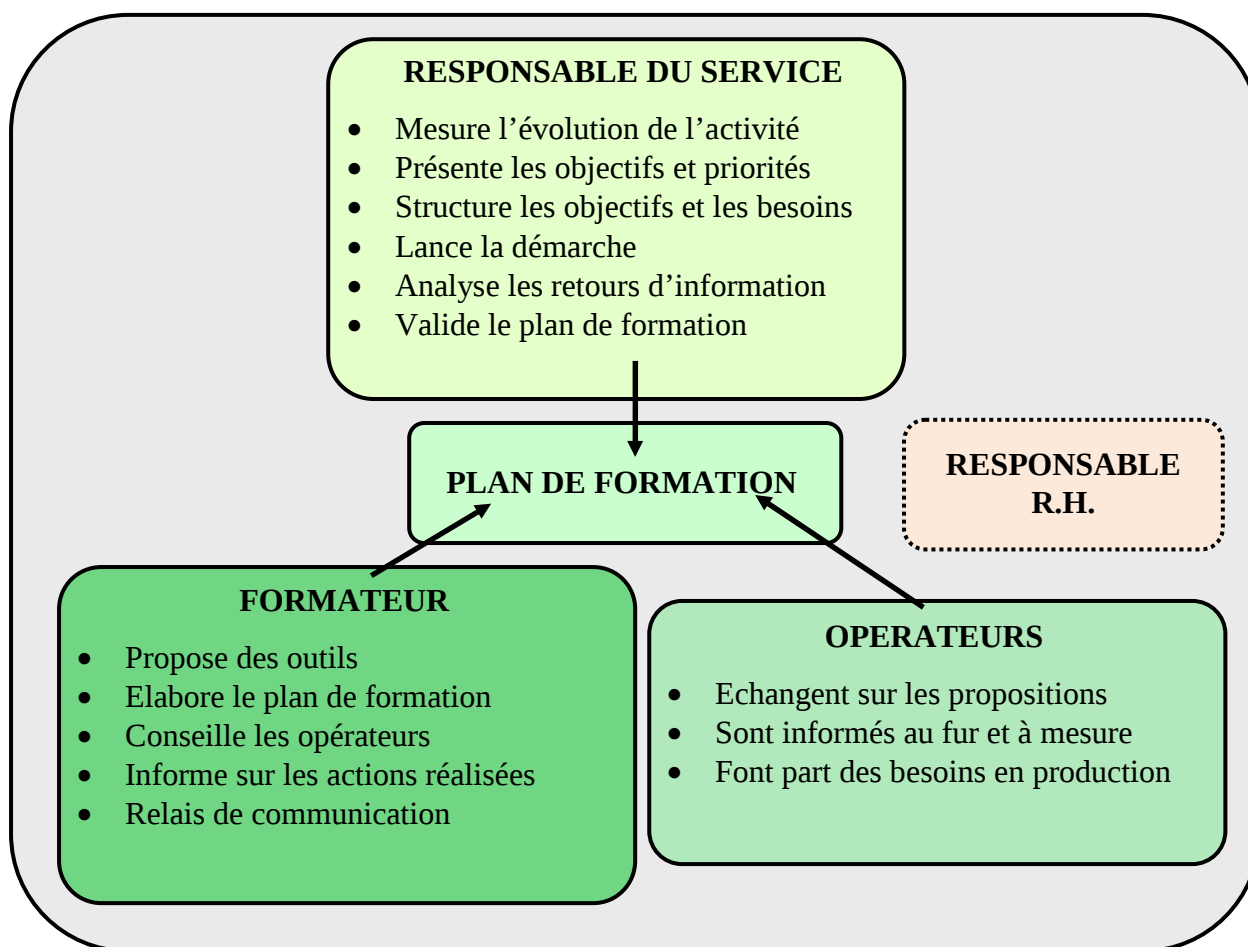


Figure 3 Principaux acteurs d'un plan de formation

3 Stratégie d'élaboration du plan de formation

Un plan de formation doit être dynamique et chronologique pour être efficace. Il doit s'animer au fur et à mesure des actions entreprises par les acteurs, que nous avons décrits plus haut.



Un plan de formation est à mettre à jour et à animer dans le temps pour pouvoir fournir une information de qualité. Il devient alors un indicateur puissant de l'évolution de l'activité visée. Si les paramètres mesurés, par exemple le besoin de personnel à un poste particulier, diminuent avec le temps, alors la formation et donc le plan de formation auront été efficaces.

Il convient d'établir une communication et une traçabilité claires et efficaces. Les acteurs doivent donc mettre à jour les procédures mises en place pour les demandes de formation. En effet, si les informations ne parviennent pas jusqu'aux acteurs du plan de formation, la dynamique du plan de formation ne peut se mettre en route.

La première étape de l'élaboration d'un plan de formation est de recueillir les informations auprès de chaque acteur et de les organiser. Il faut transformer les besoins de compétences du responsable du secteur, en besoins de formation. Sur le terrain, le manque de savoir-faire peut être flagrant mais il peut être parfois délicat d'identifier sur quelles personnes reporter cette fonction.

Plusieurs questions se posent alors : Qui former pour combler le manque de compétence ? La formation impactera-t-elle la productivité ? Comment remplacer cette personne durant sa formation ?

Les différents acteurs doivent pour cela s'interroger sur ce qui existe déjà mais est à améliorer et ce qui manque réellement en terme de formation. Ainsi on pourra organiser les actions à mener en termes de création avec celles en termes d'amélioration.

On peut citer l'exemple de l'amélioration d'une formation à un poste de fabrication comme une presse à comprimer, où l'on ajoute au fur et à mesure des d'équipements à celle-ci, comme un dépoussiéreur ou un détecteur de métaux. A chaque matériel, il convient de fournir une procédure et une formation associée pour que le personnel soit en mesure d'utiliser et de nettoyer correctement ces équipements.

Il faut déterminer ensuite ce qui est réalisable dans l'immédiat et l'opposer avec ce qui peut être fait à plus ou moins long terme. Par exemple si une activité est peu fréquente à un temps donné, mais qu'une augmentation est prévue, la formation d'un salarié est sans doute préférable à une création d'emploi.



Enfin il faut identifier les conditions de réussite. On parle de facteurs « Moteurs » et de facteurs « Freins » :

Les facteurs « Moteurs » sont ceux qui favorisent le lancement du plan de formation. Les principaux Moteurs sont les acteurs du plan comme nous l'avons vu plus haut, car ils sont à l'origine de la formation et la font évoluer.

La réglementation est également un Moteur car, si une formation devient réglementaire, elle devra être mise en place immédiatement ou avec un délai à respecter. On peut citer l'exemple des formations aux Bonnes Pratiques de Fabrication en production pharmaceutique. Un autre moteur pourrait être la présence de stagiaires, qui prennent en charge la création et le déroulement de la formation pour dégager l'encadrement de cette fonction.

Les facteurs « Freins » sont ceux qui ralentissent ou bloquent l'avancée du plan de formation. Les moyens nécessaires au lancement de la formation, par exemple, sont à opposer aux moyens disponibles. S'il existe trop d'écart entre ceux-ci, la formation aura des difficultés à aboutir.

La productivité est aussi un handicap car la formation et sa mise en place coûtent cher et ne doivent en aucun cas ralentir le processus qu'elles visent à améliorer. La production restera toujours prioritaire puisqu'elle est le garant de la pérennité de l'entreprise à court terme. Pendant sa formation, le personnel est rémunéré mais n'assure pas sa fonction primaire. De plus, il faut souvent un temps d'adaptation après formation, de par les erreurs et les retards créés, même si le personnel a été déclaré opérationnel. Enfin le manque de personnel peut devenir un Frein lui aussi. En période de congés scolaires par exemple, les absences sont plus nombreuses, et en lien avec la productivité, on ne peut parfois pas lancer une formation si les autres fonctions vitales doivent être assurées par des remplacements. [5]

La figure 4 montre quelques exemples de ces facteurs :

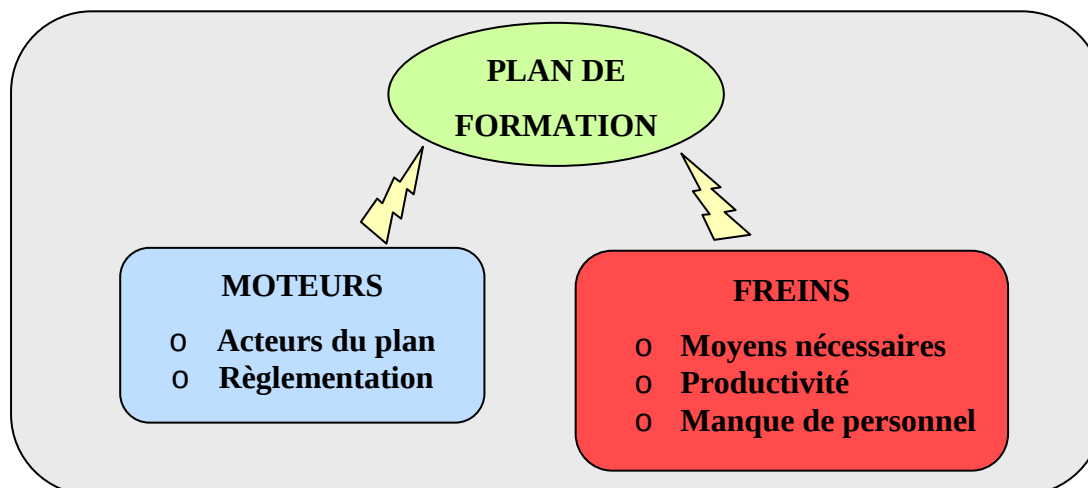


Figure 4 Exemple de facteurs « moteurs » et « freins » du plan d'action

L'élaboration du plan de formation dépend donc de l'analyse du contexte et de sa compréhension. Il convient pour chaque secteur de clarifier les objectifs à atteindre et les conditions d'atteinte de cet objectif, notamment en termes de moyens et de délais.

Le plan de formation doit aussi contenir un certain nombre d'informations obligatoires : le type de formation à dispenser, le caractère obligatoire ou facultatif et les salariés potentiellement visés.

Il faut donc définir la structure du plan de formation, c'est-à-dire fixer les actions de formation à mettre en œuvre, en fonction des contraintes économiques, humaines ou techniques du responsable.

On doit enfin décrire les spécifications de ces actions : créer un cahier des charges propre à chacune et voir s'il est respecté. Ceci doit être réalisé en ordonnant ces actions de formations en fonction de leur importance pour la réalisation du projet. On les classera donc chronologiquement pour les rendre plus efficace et pour prévoir les remplacements en conséquence.

A la fin de l'élaboration, on s'assure que le plan de formation est cohérent avec les objectifs fixés par le responsable et la direction, et s'il est cohérent avec les contraintes du service. On ne peut pas, par exemple, former tout un atelier sans que cela n'impacte la productivité. Il faut donc gérer les impératifs et placer judicieusement les actions de formation dans le temps pour atteindre l'objectif de formation dans un temps optimal. [6]



Le plan de formation est donc à mettre en œuvre et à suivre au fur et à mesure de son évolution.

La figure 5 schématise comment s'organise la dynamique du plan de formation :

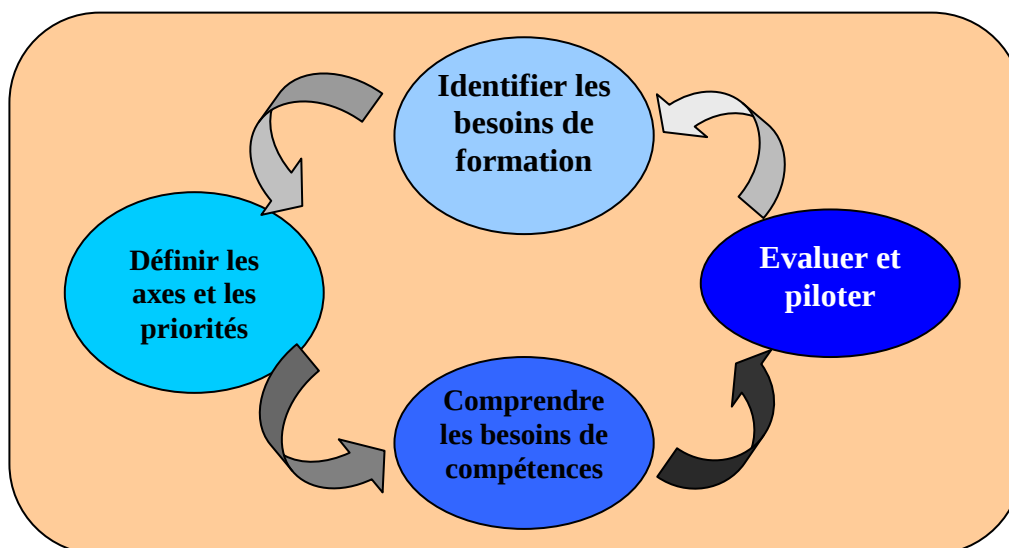


Figure 5 Dynamique du plan de formation

4 Mise en place

Les deux méthodes les plus utilisées pour lancer une formation sont représentées dans la figure 6.

La première méthode est une approche « Objectif » : on définit les objectifs phares ou prioritaires par service, et en fonction des ressources humaines disponibles. C'est une méthode qui permet de définir les besoins de compétences à décoder en besoins de formation. L'avantage principal de cette approche est qu'elle facilite la formulation des besoins afin d'y répondre. Elle résout donc une partie des problèmes d'élaboration du plan de formation.

Une seconde approche serait l'approche « Personnel ». Celle-ci est orientée sur les salariés et sur leurs compétences, en particulier celles nécessaires aux évolutions de l'activité ciblée par



la formation. Cette méthode permet de définir le seuil entre les compétences actuelles et celles à acquérir. Il faut donc obligatoirement prévoir des fiches de poste et des entretiens individuels pour obtenir des informations sur la volonté de carrière des personnes, les projets personnels avec l'entreprise et les demandes si elles existent.

Cette démarche est donc plus liée à un objectif de promotion individuelle. Au lieu de prévoir d'avantage de personnes pour contrôler une activité comme la première approche, elle axe plutôt le développement des savoir-faire des salariés en poste pour les rendre encore plus compétents. Par contre, elle nécessite que le personnel souhaite s'investir et assumer d'avantage de responsabilités dans l'entreprise. [7]

La fiche de poste permet de fixer les pré-requis d'un poste au présent et dans le futur. Elle définit notamment les objectifs à atteindre, les évolutions possibles si elles sont claires et déterminées à l'avance et les compétences nécessaires au salarié.

La rédaction de la fiche de poste fige les attentes des responsables envers ce poste, mais aussi les relations de travail à maintenir avec l'entourage professionnel.

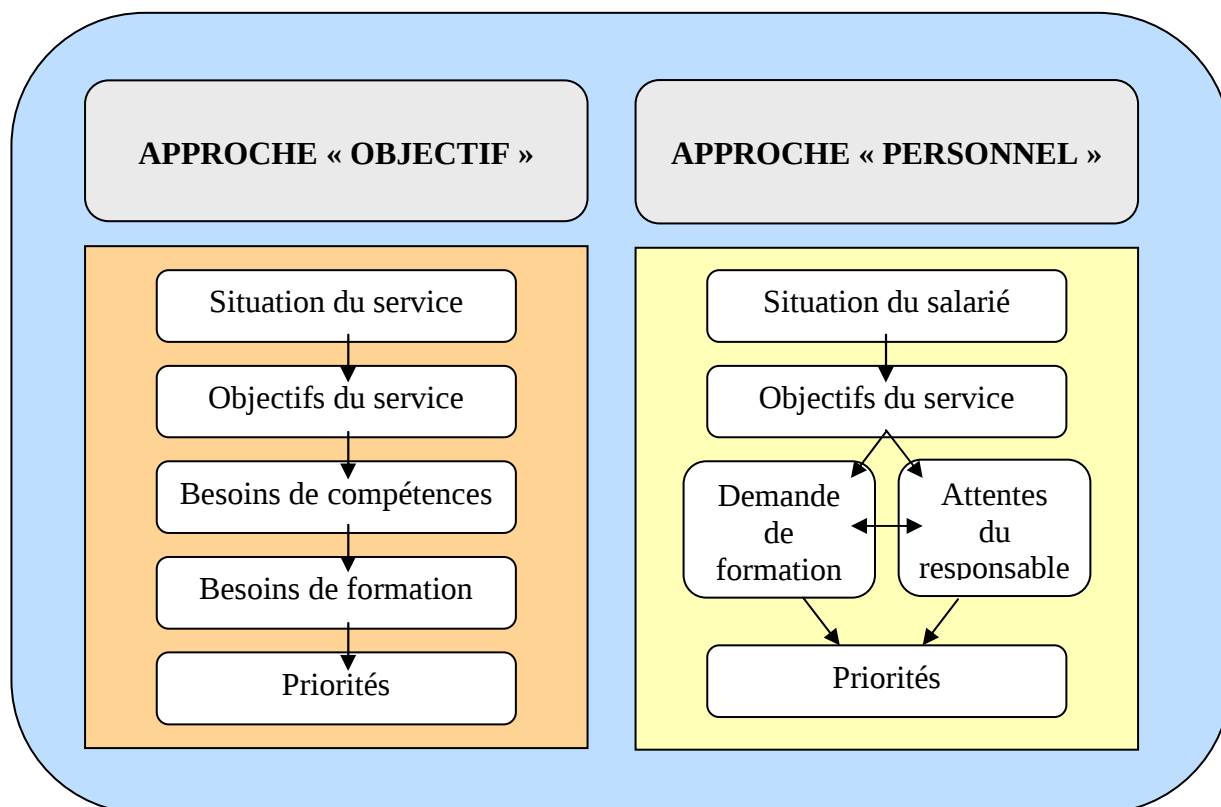


Figure 6 Approches pour la mise en place du plan de formation



Comme nous l'avons vu, le plan doit être mis à jour et piloté pour prévoir et ajuster correctement les formations. La direction doit également soutenir les démarches pour que l'ensemble de l'entreprise soit regroupé et uni.

Il faut ensuite préparer le lancement de ces formations dans le quotidien des acteurs. Une bonne communication étant un sérieux gage de la réussite du plan, il faut veiller à ce que l'information circule par tous les moyens classiques. On peut citer les réunions, les mails d'information, les groupes de travail, etc.

L'idéal serait la création d'un programme de formation, sous la forme d'un tableau de pilotage du plan de formation, ceci notamment pour les nouveaux arrivants. Ainsi, le nouveau salarié avant sa mise en fonction, devra passer et valider les formations internes considérées indispensables. Puis au fur et à mesure de son expérience, il pourra postuler aux formations facultatives, dans le cas d'une démarche « Personnel », ou devra le faire pour la démarche « Objectif ».

5 Evaluation du plan de formation

L'évaluation du plan de formation est cruciale car elle permet une amélioration continue, de vérifier les connaissances acquises et leur application et enfin de connaître l'avis des personnes formées. L'évaluation permet en outre de s'assurer que l'on atteint les objectifs fixés.

On pourrait par exemple penser qu'au fil du temps, les formations ne soient plus suivies par manque de temps ou de personnel en production. Le recyclage ne serait alors plus assuré et donc la qualité des opérations effectuées ne serait plus garantie. En effet pour un salarié polyvalent, comment s'assurer que le retour à une fonction après une absence, se fera correctement sans une formation de rappel ?



L'évaluation du plan de formation passe donc par la mise en place et le suivi d'indicateurs. On peut par exemple, suivre l'évolution du Taux de Rendement Synthétique ou TRS. Celui-ci permet de suivre la productivité d'un secteur ou d'un atelier particulier. En fonction du sens d'évolution de l'indicateur, on pourra mettre en place des actions préventives en améliorant la formation ou le plan de formation lui-même.

Cette évaluation peut être réalisée par le formateur, dans le cadre de la formation elle-même, par exemple à la fin du stage. Elle peut aussi être confiée aux encadrants du service, au responsable de ce service, voire enfin aux responsables des ressources humaines lors d'un entretien individuel. Cette dernière possibilité, qui ne paraît peut-être pas systématiquement applicable, fournirait un regard neutre. En effet si c'est une personne très impliquée au service qui juge le plan de formation, l'objectivité ne serait plus certifiée.

Un exemple d'évaluation du plan de formation pourrait être la capitalisation. En effet si la mise en place du plan et des formations paraît coûteuse, on peut fixer un objectif de délai au bout duquel, l'amélioration des compétences et donc de la productivité des salariés, permettra de suppléer ces coûts. Autrement dit, à partir de quel moment les formations et le temps alloué par les divers acteurs, deviennent rentables pour l'entreprise ?



CREATION DE LA FORMATION

Les objectifs du plan de formation étant fixés, il s'agit désormais de construire la formation elle-même. Plusieurs approches sont utilisables pour aboutir à une formation efficace. La plus largement utilisée par les entreprises, est **l'approche par les ressources humaines**.

Celle-ci vise à faire s'adapter les travailleurs aux besoins de la production. Elle repose sur la faculté des services de gestion des ressources humaines, à repérer les potentiels et à les intégrer au processus. La formation est donc un outil de gestion des ressources humaines disponibles, pour orienter les savoir-faire vers les objectifs de la société. Elle agit sur la flexibilité et la capacité de l'entreprise à s'adapter à la demande pour conserver un niveau d'égalité sur le marché, voire obtenir un avantage concurrentiel. [8]

Dans cette approche, on distingue quatre étapes :

1. L'analyse des besoins de formation : un diagnostic des problèmes de fonctionnement de l'activité visée est établi. On essaie par exemple de déterminer les secteurs touchés par un problème, la nature et l'ampleur de ce problème ou encore les solutions à disposition pour le résoudre. On peut également citer l'évaluation des performances de l'entreprise vis-à-vis de ce problème de formation, les écarts et les échecs des salariés par rapport aux normes réglementaires et les connaissances exigées par une fonction. Cette étape pose les bases de la formation.
2. La conception de la formation : les priorités et les objectifs à transmettre aux salariés, en termes de connaissances ou d'aptitudes sont déterminés. Cette étape vise à concrétiser ce que l'on veut apporter à l'activité et qu'il faut transmettre en formation. Cette étape est le lien entre les attentes hiérarchiques et la réalité du travail que l'on a déterminée dans le plan de formation au préalable.
3. La mise en place de méthodes d'enseignement appropriées : C'est la réalisation de la formation. Cela peut se dérouler selon divers schémas, notamment si une formation pratique ou non est envisagée. Une partie théorique est indispensable pour exposer les objectifs et les changements liés à cette formation. Le développement d'outils



pédagogiques est indispensable pour l'atteinte des objectifs fixés, notamment à long terme.

4. L'évaluation du fonctionnement de la formation : Cette dernière partie permet au formateur et aux responsables, de pouvoir affiner la formation au fur et à mesure de son application. Si la formation est composée d'une partie théorique et d'une pratique, alors on pourra évaluer la compréhension des stagiaires, et ensuite tester la bonne application des principes et des savoir-faire acquis en formation. L'évaluation permet de connaître l'appréciation des formés, mais aussi de limiter les dérives d'application des consignes dans le temps. [9]

Cette approche par les ressources humaines est intéressante dans la mesure où une fois que les objectifs sont bien définis, le travail de formation peut être effectué par une personne autre qu'une personne du service même ; par exemple, par l'emploi d'un stagiaire ou d'une personne du service de l'assurance qualité, si la formation vise à combler des manques dans ce domaine bien précis.

Par contre, cette approche s'intéresse moins à l'application pratique de tels changements dans l'activité. On adapte volontairement le savoir-faire de l'employé au système, aux dépens du contenu réel de l'activité.

Une seconde approche, par **transfert des connaissances** de la formation vers la pratique, permet l'application à long terme au poste de travail. Une grande partie des informations transmises, ne sont pas appliquées réellement en situation de travail. Or ici, c'est la formation qui assure l'applicabilité des connaissances, à l'activité visée.

La conception prend donc en compte trois niveaux :

1. La formation elle-même, qui décrit les modalités de passage entre la théorie et l'application concrète au poste : alternance ou travail à deux, implication des professionnels pour la construction des modules d'enseignement.
2. L'environnement d'application des savoirs, comme la présence d'un second pour les premières applications, d'un superviseur ou de paires sur les mêmes types d'activités ou d'équipement.
3. Les apprenants, c'est-à-dire les savoir-faire de ceux-ci, leur personnalité ou leur capacité pour assurer le transfert des connaissances durant la formation. On peut par



exemple, citer le cas d'un salarié peu motivé à respecter les consignes, en opposition à une personne qui suit scrupuleusement tout ce qui lui est enseigné.

Cette approche est donc d'avantage tournée vers la réussite de la formation, et donc à son application en pratique. Elle encadre tout le processus pédagogique, et notamment les difficultés liées à ce processus, comme les différences individuelles ou les problèmes liés à l'activité. Cette seconde approche pousse donc à l'amélioration continue des conditions de travail pour l'apprentissage et la formation. [10]

La formation n'est donc qu'un moyen d'accélérer le processus d'adaptation, et de prévenir les problèmes les plus fréquents. La notion d'aide à l'activité propose donc la mise en place de moyens pour comprendre les situations en les analysant et en prenant les bonnes décisions d'action. Ces moyens peuvent être techniques et organisationnels.

L'expérience n'étant pas statique, elle évolue et se transforme en fonction des situations rencontrées et de la faculté de l'individu à s'adapter à celles-ci. [11]

L'apprentissage est donc indissociable de l'expérience et inversement.

Pour être optimale, une formation initiale suggère l'apprentissage par mémorisation des connaissances mais aussi, par intégration d'un mode de fonctionnement, appelé couramment la déformation professionnelle. Ceci sous-entend que l'apprenant accepte cette façon de faire. La formation doit idéalement l'aider à apprendre et à pratiquer.

D'une part, le contexte scolaire permet l'interaction nécessaire au développement des connaissances et du savoir-faire. Ici l'approche par transfert de connaissances tient un rôle particulièrement important.

D'autre part, la culture du métier par la formation pratique, permet cette adaptation au travail et à la fonction visée. Il ne s'agit pas de reproduire la pratique en formation, mais plutôt d'aider au développement réflexif sur le poste.

L'utilisation de situations de travail pour l'apprentissage est bien documentée et montre une poursuite de l'acquisition de connaissances au-delà de la formation elle-même. [12]



La poursuite de la formation en activité est donc matérialisée par cette aide à l'apprentissage. Il faut cependant veiller à respecter les conditions pédagogiques permettant une bonne acquisition, mais aussi aux conditions individuelles, chacun ayant un mode d'assimilation propre à lui seul. On pense notamment à la mise à disposition d'outils plus efficaces pour le quotidien, comme les procédures par exemple.

Normalement, on ne cherche donc pas à faire adapter l'individu à un idéal de travail, mais à le valoriser de par ses expériences acquises et donc le faire évoluer vers l'activité pratiquée. Les actions portées sont d'avantage sociales et plus cohérentes avec chaque employé, mais réclament une évaluation préalable très aboutie.

CHAPITRE II

L'HABILITATION



Le terme « habilitation » se définit comme la stratégie visant à augmenter le pouvoir de décider et d'agir des membres d'une organisation pour atteindre les objectifs de l'entreprise, tout en respectant les valeurs de celle-ci. [13]

HABILITATION DU PERSONNEL

Pour habiliter un personnel, le responsable doit s'assurer de la mise en place au préalable, d'une formation aux risques liés à cette habilitation, aux règles d'usage et à la conduite à tenir en cas de non-conformité.

L'habilitation du personnel n'est pas directement liée à la position hiérarchique ni à la classification professionnelle. Elle est matérialisée par un document établi par l'employeur et signé par l'employeur et l'habilité.

Cette formation doit fixer les points les plus critiques de la fonction visée pour en permettre une meilleure assimilation mais aussi une meilleure intégration au sein de l'ensemble des tâches à effectuer par la personne.

Un point critique est défini comme :

« Toute opération dont la maîtrise insuffisante peut entraîner un risque inacceptable pour la santé du consommateur ou pour la qualité du produit. Il peut aussi s'agir d'un lieu, d'un appareillage, ou encore d'un stade de préparation. Un point critique doit pouvoir se maîtriser pour prévenir un ou plusieurs dangers identifiés auparavant. » [14]

L'habilitation permet à la personne formée d'effectuer la tâche pour laquelle elle est habilitée, sans besoin pour les responsables d'ordonner l'exécution de cette tâche. L'habilitation ne décharge pas les encadrants des responsabilités liés à l'exécution de la tâche.



PRE REQUIS A L'HABILITATION

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'obtention d'une habilitation. On distingue la partie théorique de la partie pratique.

Chaque personnel désigné pour être formé doit avoir les bases indispensables à l'application de ces notions au poste. La capacité du salarié à comprendre et à appliquer comme il se doit, la formation qu'il suit est appelée Qualification technique.

Elle est nécessaire, pour garantir la qualité du transfert d'information du formateur au formé, puisque celui-ci connaît les bases de la tâche à effectuer.

Par exemple, il est capital que l'opérateur connaisse au préalable comment fonctionne l'atelier et comment sont organisés les processus autour de lui. Un opérateur habilité à contrôler le nettoyage d'un atelier, doit au minimum être habilité à utiliser le matériel et l'équipement s'y trouvant. L'opérateur sera donc plus à même de comprendre le nettoyage et donc son contrôle.

Pour la partie pratique, plusieurs équipements peuvent avoir des similitudes et autoriser la formation d'un opérateur à plusieurs machines de production. L'habilitation pourra donc réunir pour une même fonction, plusieurs matériels avec chacun des particularités. Celles-ci seront bien sûr à détailler en formation.



MODULE D'HABILITATION

La formation est à différencier de la qualification technique. En effet la qualification au poste n'est pas suffisante pour habiliter les opérateurs à contrôler la qualité du nettoyage de celui-ci. On doit également distinguer la formation initiale de celle réalisée en production. Deux types d'évaluation doivent donc être mises en place.

L'habilitation est délivrée au stagiaire par la conjonction de trois parties :

- Qualification technique
- Evaluation en formation ou « à chaud »
- Evaluation post-formation ou « à froid »

La qualification technique étant considérée comme acquise, la formation théorique doit permettre d'aborder les objectifs ainsi que les bases de l'habilitation. Elle fournit une analyse détaillée des besoins de l'entreprise au poste désigné. Elle doit être adaptée aux particularités de l'équipement comme par exemple entre des granulateurs de marques différentes.

Plusieurs équipements d'un même fournisseur peuvent être semblables du point de vue de la conception mais différents sur des points très techniques dus aux innovations technologiques. Il n'est donc pas indispensable que l'opérateur formé le soit à tous les postes. Il possède ainsi la base, ou qualification technique, nécessaire à la compréhension des objectifs et attentes de la formation.

Cette partie théorique doit être sanctionnée par une évaluation en formation ou « à chaud ». Ceci permet d'évaluer la transmission d'informations mais également que les opérateurs fournissent un rétro contrôle sur la formation même. En donnant une note au formateur et à la présentation, chaque participant contribue à l'amélioration continue et à l'optimisation de la formation.



Au second plan, la formation pratique permet l'aboutissement de l'habilitation théorique. La période entre les deux formations est à fixer par l'entreprise. Une date de recyclage de la formation théorique peut même être apposée à la suite de l'évaluation de la partie théorique. Ainsi, on ne pourra pas fournir une habilitation à un employé dont les deux parties de la formation ne sont pas suivies d'assez près chronologiquement.

La pratique devra permettre la mise en place des connaissances acquises en formation théorique. Le formateur doit également être présent pour veiller à la bonne application des recommandations. De plus, c'est lui qui doit gérer les éventuelles particularités liées au poste.

Une formation spécifique à chaque matériel et équipement n'étant pas envisageable, le formateur doit être le lien entre la formation théorique exposant les objectifs finaux de l'habilitation, et la pratique qui permet d'appliquer et d'évaluer concrètement si l'élève est apte à poursuivre l'exécution de la tâche seul.

Cette partie pratique est effectuée sur les installations du site, en cours de production si possible, ou sinon sur des installations reconstituées. Ceci permet de confronter le stagiaire aux subtilités qui ne seraient pas perçues en formation théorique. La formation globale ne sera que meilleure si toutes les nouveautés sont abordées en partie théorique au calme. L'application sur ligne, avec l'addition des contraintes et des rendements de la production est suffisamment ardue.

Cette partie pratique doit elle aussi être évaluée. Un opérateur peut très bien passer avec succès l'évaluation théorique mais ne pas appliquer les recommandations sur ligne. L'évaluation pratique doit évaluer si les particularités et subtilités du poste visé par l'habilitation, sont assimilées par le formé. En effet même si celui-ci applique correctement les principes inculqués en partie théorique, il faut également que les points les plus critiques soient connus et identifiés.

En cas de modification du matériel ou des équipements, un recyclage du module d'habilitation devra être mis en place. L'opérateur pourra également suivre une nouvelle fois le cycle de formation s'il en fait la demande ou si une des évaluations n'est pas conforme.



Ce deuxième passage sera notifié comme « Stage complémentaire », sur le suivi de formation de l'opérateur.

Une fois les deux étapes du module validées, l'opérateur se voit remettre son habilitation qu'il doit signer. Cette habilitation peut lui être retirée à tout moment en cas de non respect des exigences élémentaires liées à cette tâche ou, en cas de trop grande dérive à moyen terme. Un « stage complémentaire » peut être décrété si les preuves sont suffisantes, voire un recyclage complet du module d'habilitation.



MISE EN PLACE DE LA FORMATION

La réussite de la mise en place d'un projet passe dans la plupart des cas par des contraintes et des objectifs économiques, mais pas seulement. La qualité finale de l'habilitation va dépendre des formateurs de par leurs qualités orales, mais aussi des personnes formées, de par leurs connaissances initiales et leurs capacités d'écoute.

1 Le facteur humain

Les transferts d'informations ou de connaissances, répondant à des contraintes ou à des objectifs de productivité, ne sont pas toujours compris et sont souvent mal acceptés par les salariés.

La réussite de la mise en place de l'habilitation passe cependant par la compréhension et l'adhésion du plus grand nombre. Le facteur humain devient dès lors un élément majeur de cette réussite, d'où l'importance d'une évaluation performante.

Il faut apporter un maximum de soin au management du projet et à la communication qui l'accompagne, vis-à-vis du personnel.

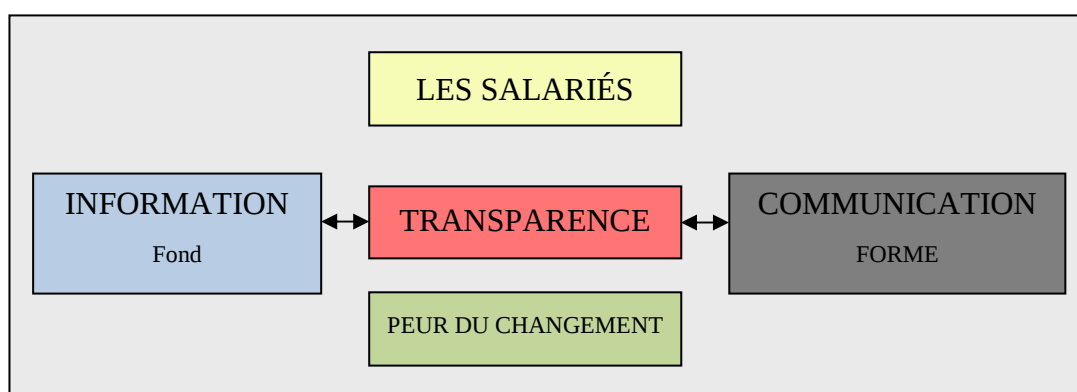


Figure 7 Résistance au changement

La peur du changement, au sein du personnel, est un facteur très important à prendre en compte pour la réussite et la pérennisation du projet mis en place.



Cette peur est générée par différents facteurs, comme la peur de ne pas faire face, de perdre des acquis, des compétences ou du savoir. Les changements nous obligent à nous remettre en question ou à réapprendre les bases du métier.

C'est pourtant bien aux femmes et aux hommes que l'on va demander de réaliser un changement dans leur travail de tous les jours, par une responsabilité et un investissement supplémentaires, pour atteindre l'objectif parfois vital à la réussite de l'entreprise et donc de chacun.

2 La communication

La communication est un élément indispensable lors de la mise en place d'un projet ou de tout changement dans l'entreprise. Il faut transmettre les informations pour atténuer craintes et angoisses liées à au changement et permettre une adhésion et une conviction du plus grand nombre. Il ne faut cependant pas communiquer de n'importe quelle façon. La réussite du lancement du projet dépend en grande partie de l'efficacité de cette communication et de sa bonne gestion, tout ceci étant géré par l'encadrement au sein de l'entreprise :

- A qui communiquer ? La définition des personnes visées permet de choisir le contenu et la forme de cette communication, afin que celle-ci soit adaptée et en corrélation avec le projet lui-même. Le plus souvent il s'agit des salariés en lien direct ou dans le même environnement mais également des représentants du personnel et des leaders d'opinion.
- Quoi communiquer ? Il faut veiller à être le plus clair et le plus transparent possible sur les informations sûres et vérifiables. Il faut à tout prix éviter de revenir sur des propos annoncés pour limiter tout refus du projet. Le pourquoi du projet doit être expliqué, en justifiant les apports, les objectifs et les résultats attendus. Par exemple, les attentes économiques ou ce que rapportera le projet une fois mis en place, permet d'afficher les intérêts collectifs du projet et donc d'y impliquer le plus de personnes possible.



- Quand communiquer ? Tenir les participants du projet informés est capital comme nous l'avons vu précédemment. Des points d'avancement réguliers avec les équipes montrent la motivation portée au projet, la confiance et la reconnaissance que l'on accorde aux collaborateurs. Comme pour le type d'information, il faut veiller à ne transmettre les informations que lorsqu'elles sont sûres et validées, ni avant ni trop après mais tout au long du projet.
- Comment communiquer ? Pour cette communication, on peut employer tous les modes utilisés dans l'entreprise comme les réunions quotidiennes ou hebdomadaires dans le service, tant que l'échange d'idées est possible. Les réunions de masse ne permettent pas en effet, de communiquer et de dialoguer efficacement sur le projet, puisque la communication y est trop souvent un passage d'information de l'encadrement aux équipes. Pour l'évolution du projet et l'implication des salariés, la communication doit être à double sens : descendante et ascendante.

3 Les types de management

Différents modes de management sont proposés dans les formations professionnelles pour les entreprises. On parle fréquemment de la classification de Hersey et Blanchard :

1. Directif : Le manager prend les décisions. Il donne beaucoup d'instructions et de consignes.
2. Participatif : Ce type tend à optimiser la collaboration du personnel par les échanges et un travail en commun. Le manager travaille sur le même plan que ses collaborateurs.
3. Persuasif : Ce type tend à mobiliser les collaborateurs. Les décisions sont prises par le manager qui explique les raisons de son choix et s'exprime beaucoup pour susciter des questions et un échange.
4. Déléгатif : Le but est de responsabiliser et de faire participer les collaborateurs aux prises de décisions. Ce type encourage les initiatives et les échanges par les propositions individuelles ou collectives.



Aucun modèle ni aucune recette toute faite, n'est applicable sans une réflexion préalable sur l'objectif que l'on souhaite atteindre. Un style de management n'est ni bon ni mauvais, mais son efficacité dépend de la situation et des collaborateurs. Un bon manager est souvent celui qui est capable d'adapter son style à la situation et notamment au niveau de maturité des collaborateurs par rapport à un objectif où une tâche donnée. C'est le management Adaptatif ou Situationnel. [15] [16]

On peut citer également quelques exemples de nouveaux modes de management :

- L'Empowerment : C'est la capacitation ou l'autonomisation des collaborateurs, ou donner du pouvoir pour donner les moyens et autoriser. Par cette autonomie, les collaborateurs sont amenés à prendre des responsabilités, à s'engager et à assumer. [17]
- Le management transversal : Il est très lié au fonctionnement en mode projet. Le management de processus décrit dans les normes ISO 9001, fait d'ailleurs appel au management transversal. Celui-ci contrairement au management vertical, nécessite une forte implication du leadership et donc une grande conviction qui se substitue à l'autorité hiérarchique du management vertical. [18]
- L'organigramme plat : Cette structure favorise la responsabilisation, l'autonomisation et donc l'Empowerment. On assiste donc au développement de managers très généralistes très au point sur la globalité des projets de l'entreprise. Cependant, en cas de haute spécificité, le manager ne pourra se substituer à un expert en la matière. [19]

4 L'après-projet

Au même titre que la mise en place du projet avec les employés, la définition de l'avenir de celui-ci est indispensable à la motivation et à l'implication des personnes concernées. Les expériences et les compétences acquises avec le projet, doivent être capitalisées pour faciliter l'application aux futurs groupes de formation, pour éviter notamment, de commettre les mêmes erreurs.



Le retour à une activité normale est parfois difficile pour ceux qui se sont investis dans le projet. Le fonctionnement en mode projet permet une relative autonomie qui est perdue à la reprise de fonctions normales. De même, ce projet permet sur un temps court de passer au travers de certaines règles comme la hiérarchie ou le mode de management. Enfin, l'implication de la direction et de l'encadrement à la réussite du projet, favorise un lien ou une communication plus directe avec l'équipe qui est généralement stoppée après le lancement de ce dernier.

Le retour à la normale peut s'avérer difficile et nécessite donc un management d'accompagnement assez fort.

CHAPITRE III

LE NETTOYAGE



Le nettoyage est défini comme « l'ensemble des opérations permettant d'assurer un niveau de propreté, d'aspect, de confort et d'hygiène et faisant appel dans des proportions variables aux facteurs combinés suivants : action chimique, action mécanique, température, temps d'action » [20].

C'est une opération de maintenance et d'entretien des équipements, outils, matériels et locaux. Son principal objectif est d'assurer le niveau de propreté, qui est une notion d'hygiène, mais aussi d'assurer le bon fonctionnement en limitant l'encrassement des appareils.

Le nettoyage est donc une intervention visant à éliminer macroscopiquement toute salissure. Le nettoyage-désinfection résulte de l'élimination des microorganismes par l'utilisation d'un désinfectant après acquisition de la propreté macroscopique [21].

Le but du nettoyage est d'atteindre un état appelé propreté, ou absence de salissure incluant poussière, tache et trace. On peut classer cette propreté en trois catégories :

- Propreté physique ou macroscopique
- Propreté chimique liée aux détergents
- Propreté microbiologique liée à l'activité biologique

Le nettoyage doit satisfaire trois principales exigences qui sont :

1. Éliminer la souillure
2. Ne pas altérer le matériau
3. Ne pas être un facteur de contamination ni un vecteur de transfert de contamination [22].

L'obtention de la propreté, par quelque moyen que ce soit, le choix d'une méthode et d'un produit de nettoyage sont avant tout une question de bon sens. Ces règles visent non seulement à fournir un résultat de qualité au meilleur coût, mais aussi à assurer la sécurité des opérateurs et des patients, des matériaux et des procédés de production, toujours en lien avec les objectifs fixés.



LES CONTAMINATIONS

Le matériel ou les locaux peuvent être souillés par diverses sources. On distingue quatre grands types de contaminations qui peuvent altérer la propreté visuelle :

- Le premier, la contamination particulaire, est liée à l'environnement du médicament et tout ce qui n'entre pas dans la composition du médicament, telles les poussières ou les cheveux. Cette contamination peut être prévenue par de nombreux moyens comme le contrôle du taux d'empoussièrement, la tenue de travail pour les salariés, la caractérisation des équipements mécaniques et bien sûr par le nettoyage préventif et après chaque opération de fabrication ou de maintenance.
- Le second type de contamination est la contamination microbiologique. Celle-ci peut être prévenue par une désinfection efficace et validée par le contrôle qualité. Elle peut être quantifiée par dénombrement du nombre de germe présent sur une surface. Le dénombrement peut englober la totalité des germes ou être spécifique à un seul type. Des moyens doivent être mis en œuvre pour éviter cette contamination en production. De même, un protocole de désinfection doit être rédigé pour chaque matériel neuf ou en maintenance.
- Le troisième type de contamination est la contamination chimique. Elle est liée à la présence de détergents à la suite d'un nettoyage. De par les moyens mis en œuvre pour limiter les contaminations précédentes, une quantité de substances détergentes peut subsister sur le matériel. Ces substances n'entrant pas dans la composition des produits fabriqués, il faut donc s'assurer que le nettoyage est effectué correctement et cela inclut que le rinçage le soit également.



- Le dernier type de contamination et sans doute le plus important à maîtriser est la contamination croisée. Celui-ci est lié à la contamination du produit fabriqué par toute autre substance active ou excipient qui n'entre pas dans la composition du produit fini mais qui fait partie de la formule d'un autre produit fabriqué sur le site. Cette contamination est une des plus importantes pour la suite du lot fabriqué car l'impact peut aller jusqu'à la mise en danger de la santé du patient, même pour des doses aussi faibles, notamment en cas d'hypersensibilité [22].



LIMITER LES CONTAMINATIONS

Comme nous l'avons défini, le nettoyage entretient et maintient le matériel et les locaux. Or, comme toute maintenance ou toute action de lutte, on trouve deux grands types de traitement : préventif et curatif. [23]

Le traitement préventif du nettoyage permet de prévenir les contaminations liées à l'environnement majoritairement. On filtre, par exemple le contenu de l'air par un filtre absolu, pour ne pas insérer de particules dans les salles de production. De même, le contrôle de la propreté environnementale permet de maintenir l'état de propreté du matériel stocké nettoyé.

Cette lutte préventive est organisée sur plusieurs axes : protection des équipements par des moyens physiques ou maîtrise des contaminants liés aux produits fabriqués eux-mêmes.

- Les moyens physiques employables sont par exemple, le regroupement des salles travaillant sur les mêmes produits. La maîtrise des flux et donc la création de zones Personnel ou Matière, permet de limiter la contamination des produits par d'autres substances d'un même atelier.
- La création de Zone à Atmosphère Contrôlée ou ZAC, limite aussi physiquement la contamination des matières. En effet, le traitement de l'air permet de diminuer le taux d'empoussièrement et l'arrivée de particules venant de l'extérieur du local. L'utilisation de pressions différentes peut aussi favoriser la propreté. En appliquant une surpression à l'intérieur des locaux visés, on s'assure qu'à l'ouverture des portes, aucun contaminant ne puisse rentrer par voie aérienne.
- La maîtrise des contaminants générés par l'activité elle-même.

Le nettoyage peut donc être lui-même envisagé comme préventif, s'il permet en étape intermédiaire, d'accéder au niveau de propreté fixé lors du nettoyage final. Par exemple, le dépoussiérage hebdomadaire d'un appareillage permet d'atteindre plus facilement l'état de propreté lors du nettoyage mensuel, qui est le plus drastique au niveau du contrôle.



Le traitement curatif représente le nettoyage lui-même. Toutes les surfaces de contact avec les produits sont potentiellement sources de contaminations et doivent donc, être nettoyées correctement.

Les B.P.F. décrivent notamment que tous les éléments du matériel en contact avec les produits sont nettoyés de manière à éviter les risques de contamination croisée pendant la fabrication, mais aussi les altérations pouvant être occasionnées par les bactéries et les moisissures. Des procédures devront être établies pour chaque type de produit fabriqué et de matériel utilisé.

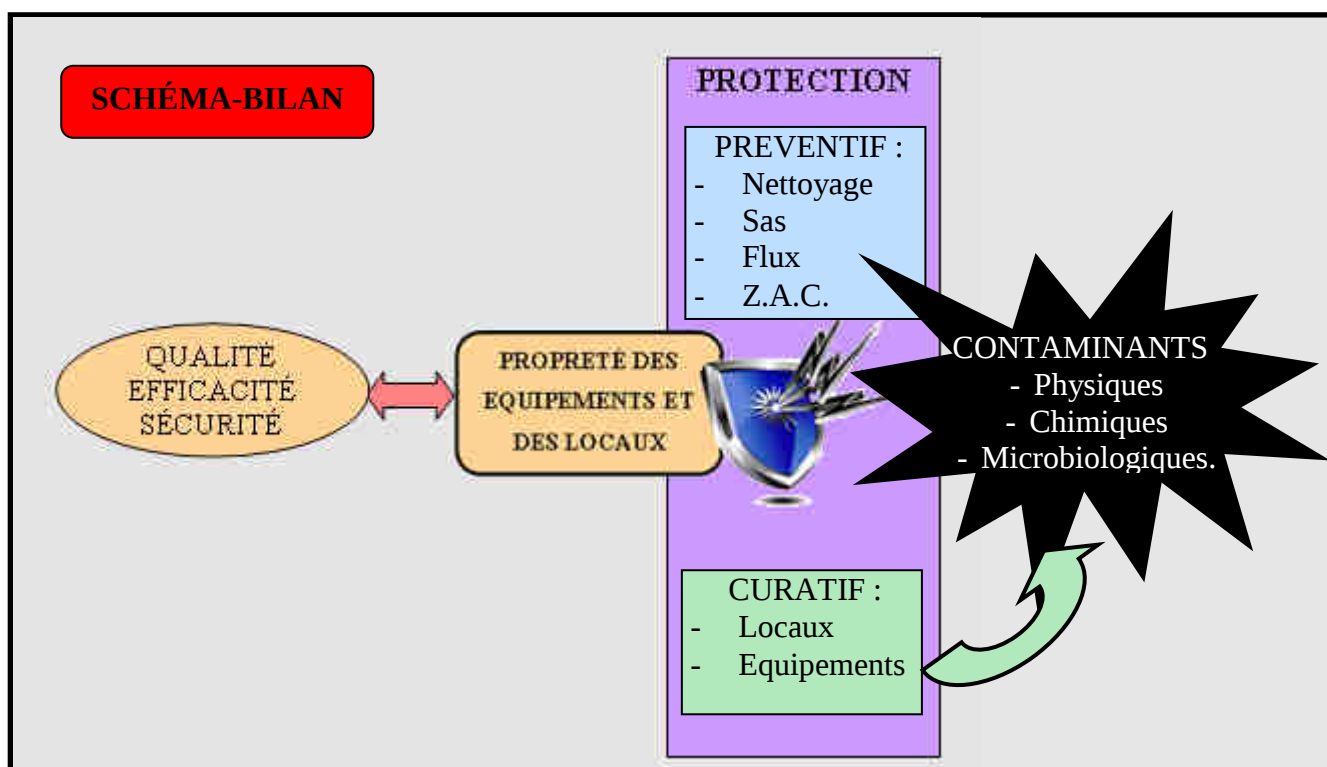


Figure 8 Schéma bilan de la lutte contre les contaminants



PRINCIPE DU NETTOYAGE

La détergence est le principe physique par lequel l'équipement est rendu propre. Le nettoyage met donc en œuvre un procédé physicochimique où les souillures sont décollées du matériau et dispersées ou solubilisées.

Pour être considéré efficace par les utilisateurs, le nettoyage doit être efficace et rapide. Il est défini par un ensemble complexe de mécanismes physiques survenant aux interfaces de trois phases, qui sont la souillure, le détergent et le support. On retrouve donc, constamment une phase solide (la surface), une première phase liquide (la souillure) et une seconde (la solution détergente). La souillure passe donc d'un état solide collé à la surface, à un état liquide dispersé dans la solution nettoyante (voir schéma ci-dessous) [24].

Le nettoyage est toujours la conséquence de deux phénomènes majeurs que sont l'action chimique et la détergence. La détergence est définie comme « processus selon lequel les salissures (souillures) sont détachées de leur substrat et mises en solution ou en dispersion. Au sens ordinaire, la détergence a pour effet le nettoyage des surfaces. Elle est la résultante de la mise en œuvre de plusieurs phénomènes physicochimiques » [26].

Kluger *et al* ont défini que « pour séparer la souillure de la surface, le détergent doit entrer en contact avec elle et établir entre eux une force d'adhésion plus grande que celle existant entre la surface et la souillure. [...] Lorsque le détergent est ainsi parvenu à mouiller puis à pénétrer la souillure, il reste à l'écarter de la surface à nettoyer » [24].

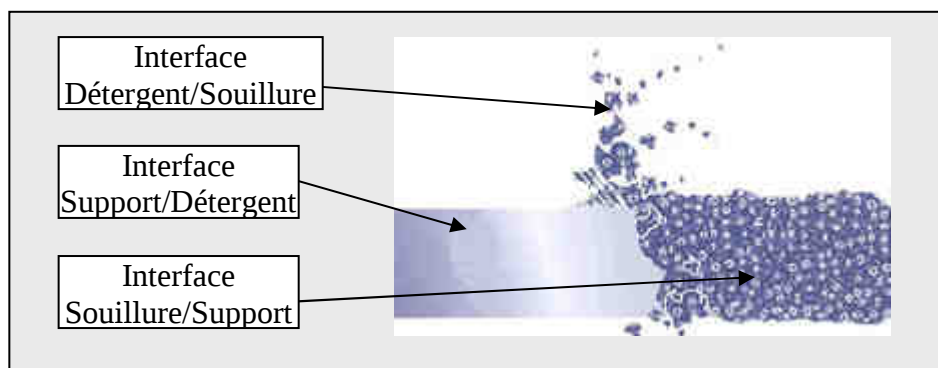


Figure 9 Principe du nettoyage



Le mécanisme de détergence est donc structuré en trois étapes coexistantes, selon l'interface :

1. Mouillage : C'est la séparation souillure/support. Ce sont les tensioactifs par l'abaissement de la tension interfaciale, qui permettent cette opération.
2. Dispersion : L'abaissement de la tension interfaciale souillure/support permet le décollement de la souillure. La tension interfaciale support/détergent devient donc supérieure.
3. Maintien en suspension : Pour être réellement efficace, le détergent doit éviter la redéposition. La souillure ne doit pas se remettre sur le support. Deux mécanismes permettent ce maintien en suspension dans la solution détergente : la saponification et l'émulsification. Le premier estérifie les acides gras insolubles en sels alcalins solubles. Le deuxième mécanisme utilise l'abaissement de la tension interfaciale souillure/détergent. Un film se dépose à la périphérie des particules empêchant une redéposition sur le support. En effet, les têtes polaires hydrophiles chargées étant orientées vers la partie hydrosoluble, elles permettent de faire se repousser la surface des particules et la surface du support [25].

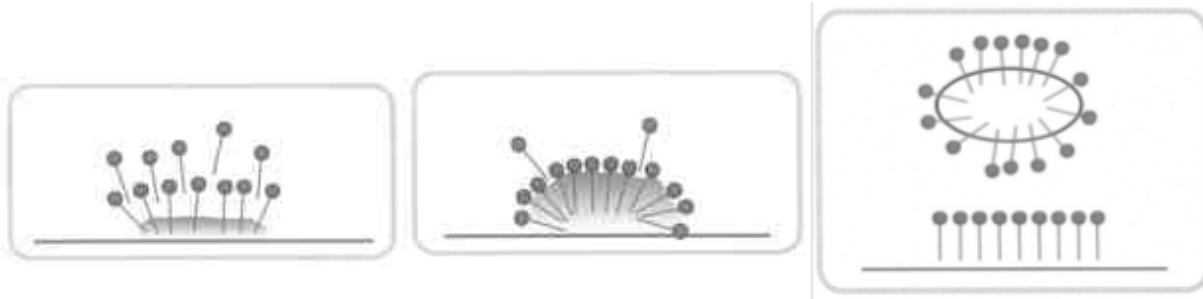


Figure 10 Mode d'action d'un détergent [25]

Plusieurs paramètres influencent l'efficacité du nettoyage. Le résultat final, et donc la propreté souhaitée, est directement dépendant de la taille de la souillure, de sa composition et du type de détergent utilisé. Par exemple, si le même détergent est utilisé pour tous les produits à éliminer des équipements, il se peut que sa composition et la relation chimique ou mécanique qui a lieu lors du nettoyage, ne soit pas optimales et donc limitent le niveau de propreté atteignable pour un temps fixé.



La propreté est également liée à l'adhésion de la souillure avec l'équipement, mais aussi par l'état de surface de cet équipement et du temps de latence entre le dépôt et le début du nettoyage. En effet, plus la liaison avec l'équipement est forte, moins le détergent pourra décoller cette souillure. Il en est de même si le matériau est poreux, la souillure sera plus difficile à extirper si sa surface d'exposition est très réduite.

Le temps de latence est aussi important, notamment pour les matières qui peuvent sécher et former une pellicule plus difficile à éliminer que le produit originel.

Pour éliminer ces souillures le plus efficacement et le plus rapidement possible, on utilise la plupart du temps, des agents détergents pour le nettoyage.



DETERGENTS

Le terme détergent lui est défini comme « Substance contenant des tensio-actifs, destinée à favoriser l'élimination par l'eau de souillures non solubles dans l'eau pure. Le détergent possède uniquement des propriétés nettoyantes, il ne détruit pas les micro-organismes par action directe mais contribue à leur élimination par action mécanique. Après utilisation d'un détergent, les surfaces sont visuellement propres mais non désinfectées ». [26]. Un détergent agit donc toujours sur la propreté visuelle, et seulement celle-ci.

Les détergents ont donc pour rôle de modifier, à l'aide de produits tensioactifs, l'état de surface de l'eau qui, en raison du phénomène de tension superficielle, ne parvient que partiellement à mouiller les objets. Ils doivent, en outre, décoller les salissures et les maintenir en suspension dans l'eau.

Le choix du ou des détergents employés est capital pour garantir l'efficacité du nettoyage.

Le classement des détergents se fait en fonction de leur composition : les substances détergentes minérales (sels acides ou basiques) et les substances organiques (tensioactifs, dispersant ou séquestrant) [27].

On utilise donc plusieurs types de détergents pour améliorer le nettoyage et faciliter l'obtention de la propreté. Ils sont choisis en fonction de leurs propriétés :

- Mouillant : diminution de la tension superficielle pour faciliter la pénétration et le décollement
- Moussant : diminution de la tension superficielle provoquant la formation d'une mousse
- Solubilisant : mise en suspension des substances hydrosolubles
- Emulsifiant : émulsification des substances liposolubles
- Séquestrant et dispersant : mise en suspension des solides

La structure de l'agent détergent est la clé de sa capacité à opérer en tant qu'agent de solubilisation.



1 Les tensioactifs ou agents de surface

La molécule des tensioactifs contient une tête polaire hydrophile, à partir de laquelle s'étend une longue chaîne carbonée hydrophobe (voir figure 11 ci-dessous).

C'est que l'on appelle l'amphiphilie. La structure amphiphile d'un détergent lui confère des propriétés particulières en solution aqueuse.

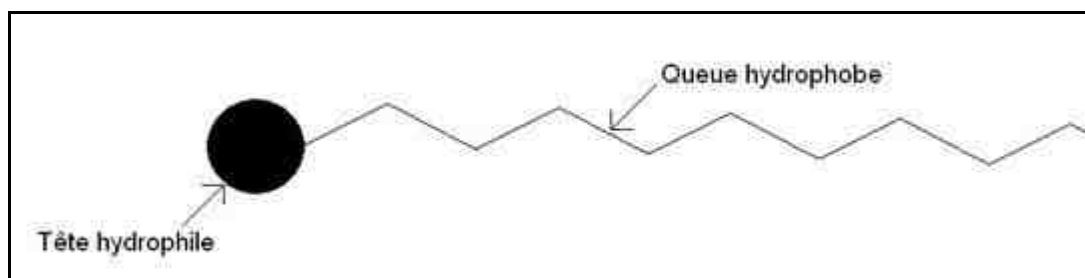


Figure 11 Structure d'un tensioactif

La tête polaire hydrophile, est fréquemment composée d'au moins un hétéroatome, comme l'oxygène, l'azote, le soufre ou le phosphore, contenu dans des fonctions alcools, thiols ou amines, etc. Cette partie, en raison de sa composition, possède une affinité particulière pour les solvants polaires, comme l'eau par exemple, ce qui explique le terme hydrophilie.

La queue hydrophobe, apolaire ou très peu polaire, est le plus souvent composée d'une chaîne assez longue hydrocarbonée, qui peut contenir différents atomes. Cette partie possède une affinité plus importante pour les solvants apolaires, expliquant le terme hydrophobe ou lipophile.

Dans l'eau, un tensioactif aura donc deux comportements bien distincts, en fonction de son affinité majoritaire, liée à sa structure et à la proportion de chacune de ses extrémités. Ce dernier paramètre est déterminé par la balance hydrophile-lipophile ou Hydrophilic-Lipophilic Balance (H.L.B) en anglais.

Ce H.L.B. a l'avantage de respecter la règle d'additivité. Ce principe est très fréquemment utilisé si plusieurs tensioactifs doivent être employés en mélange pour stabiliser une formulation [28].



La valeur du H.L.B. permet donc de savoir à l'avance si le tensioactif sera plus affiné de la phase organique ou de la phase polaire.

Si on obtient une valeur comprise entre un et six, le tensioactif sera majoritairement hydrophobe, donnant des émulsions de type eau dans huile, notées E/H ou H/L (hydrophile dans lipophile).

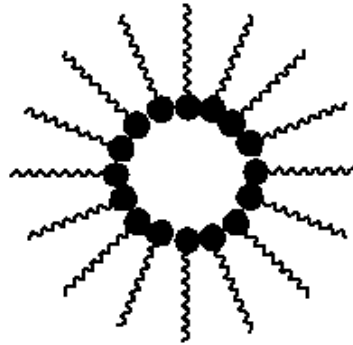


Figure 12 Emulsion eau dans huile.

Pour une valeur supérieure à dix, les émulsions seront de type huile dans eau, notées H/E ou L/H.

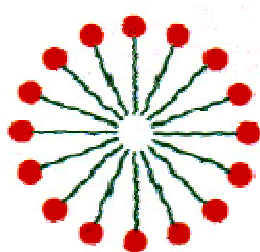


Figure 13 Emulsion huile dans eau

Les agents détergents ont fréquemment un H.L.B. compris entre treize et quinze. Ils forment donc majoritairement des émulsions huile dans eau.

En solution aqueuse, la partie polaire hydrophile interagira avec les liaisons hydrogènes des molécules d'eau. La partie hydrophobe s'agregé pour réduire la surface de contact avec l'eau, formant une structure sphérique très organisée appelée micelle. Le cœur de cette sphère est donc isolé de toute partie hydrophile.



En solution organique, la partie hydrophobe se placera à la périphérie pour être au contact du solvant. Par contre, les têtes polaires hydrophiles se regroupent au centre pour limiter la surface de contact avec le solvant. On formera donc une structure en « soleil ».

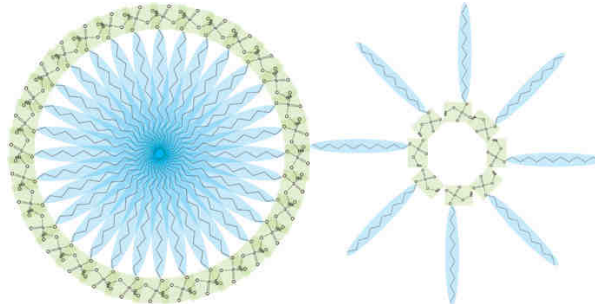


Figure 14 Micelles de Sodium desoxycholate en solution aqueuse (à gauche) et en solution organique (à droite) [28]

A faible concentration, le tensioactif réside en molécule simple ou en petits agrégats. On définit ensuite la Concentration Micellaire Critique ou C.M.C., qui est la concentration seuil en tensioactif à partir de laquelle, des micelles se forment spontanément. La C.M.C. est dépendante du pouvoir hydrophobe de la chaîne hydrocarbonée du tensioactif. Plus la taille de cette chaîne augmente, plus la C.M.C. diminue. De même, plus le nombre de doubles liaisons augmente, plus la C.M.C. augmente.

La valeur de C.M.C. est importante car elle permet de fixer un taux précis de détergent dans la solution nettoyante. Si la concentration est trop faible ou trop forte, l'action émulsionnante sera inefficace et deviendra même potentiellement toxique pour les utilisateurs.

On peut classer ces tensioactifs en plusieurs catégories : Non ionique, ionique ou Zwitterionique.

1. Tensioactifs non ioniques : La tête polaire hydrophile de ces molécules n'est pas chargée. On peut citer l'exemple des Polysorbate 20 ou 80.
2. Tensioactifs ioniques : La tête polaire hydrophile est chargée soit positivement pour les tensioactifs cationiques comme le Cétyltriméthylammonium, soit chargée négativement pour les tensioactifs anioniques comme le Sodium Dodecyl Sulfate et le Desoxycholate.



3. Tensioactifs Zwitterioniques : Ces tensioactifs voient leurs propriétés changer en fonction du pH comme la Sulfobétaïne.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation de détergents a des inconvénients. Le risque pour la santé du patient et de l'environnement s'accroît, en raison de la toxicité de certains produits industriels, utilisés à très forte concentration. On retrouve parfois ces produits très loin de leur lieu d'utilisation, et bien longtemps après celle-ci.

Il convient donc de valider la propreté visuelle obtenue grâce aux détergents, mais aussi la propreté chimique qui veille à l'absence de ceux-ci, même sous forme résiduelle.

2 Adjuvants

La plupart des détergents sont également composés d'adjuvants pour renforcer l'action des tensioactifs. Ainsi, on retrouve fréquemment des agents désinfectant, des agents de blanchiment chlorés ou oxygénés ou encore des substances abrasives pour améliorer l'action mécanique.

Les agents antitartre évitent la formation d'un dépôt minéral qui peut devenir un réservoir de micro-organismes. Ces produits sont souvent des séquestrants comme l'Acide Ethylène Diamine Tétracétique ou E.D.T.A., ou des inhibiteurs d'entartrage comme les phosphonates.

D'autres agents sont utilisés comme les inhibiteurs de corrosion, indispensables pour le nettoyage de métaux légers comme l'aluminium par des alcalins forts.

La composition et le choix du détergent sera aussi influencée par d'autres critères comme la compatibilité avec les surfaces, la stabilité à la lumière, la température ou l'air, mais aussi la biodégradabilité et la toxicité.



CONDITIONS DE NETTOYAGE

Nous avons vu que le nettoyage est influencé par les propriétés physicochimiques des souillures d'une part, et de la surface d'autre part.

D'autres paramètres régissent la durée nécessaire au nettoyage. Ces paramètres sont liés à la méthode ou procédure de nettoyage et sont interdépendants. Il convient de les déterminer pour que le résultat soit homogène dans le temps.

1. Action mécanique : C'est l'action physique apportée par l'utilisation du matériel, se traduisant par les notions de frottement, d'abrasivité d'un accessoire, de pression, de distance et d'angle d'impact. Au cours du nettoyage, ce paramètre doit être modulé pour éviter toute altération de la surface impliquée.
2. Action chimique : C'est l'action de la solution détergente, qui varie en fonction de la concentration de produit pur utilisé en solution. Les nettoyeurs sont fréquemment validés pour être d'une efficacité optimale à une concentration précise. Un surdosage en détergent peut donc d'une part, réduire l'efficacité nettoyante, et d'autre part être nuisible pour le matériel et l'utilisateur. La formule du produit choisi est donc prise en compte dans ce paramètre, comme la qualité de l'eau, vu que les détergents sont moins efficaces en eau dure.
3. Action thermique : La température peut avoir un rôle accélérateur ou non de l'effet nettoyant de certains produits, mais aussi un effet possible sur les salissures comme les albuminoïdes et les supports thermosensibles. Comme nous le verrons dans la modélisation du nettoyage avec la loi d'Arrhenius, l'augmentation de la température provoque une augmentation de la vitesse de réaction. L'eau chaude favorise la détergence et les différents pouvoirs d'un produit comme le pouvoir mouillant ou séquestrant. L'élévation de la température favorise l'abaissement de la tension superficielle, la solubilisation des graisses et la diminution de leur viscosité et enfin, l'augmentation de la turbulence qui atteint son maximum à ébullition. L'action thermique peut aussi être apportée par le frottement d'un disque sur un support,



favorisant l'action des produits thermoactifs comme dans la méthode spray ou le décapage à sec.

4. Action temporelle : Laisser agir un produit sur son support, accroît son pouvoir nettoyant. Cela permet de décoller, dissoudre et ramollir les couches de souillures. Les réactions chimiques aboutissant à la propreté ne sont jamais instantanées. La quantité de souillure résiduelle est liée au temps passé à nettoyer. Ce facteur est double : il peut s'agir du temps d'action chimique du détergent et de la durée de l'action mécanique, qui sont inversement proportionnels. Concrètement, plus on frotte et moins le produit a besoin d'agir, et plus on laisse le produit agir et moins on a besoin de frotter, à propreté équivalente.

Ces quatre facteurs sont communément représentés dans un cercle à quatre quartiers, ou cercle de Sinner (voir la figure 15), où l'on pourra les faire varier : le total des parts doit toujours être égal à cent pour cent pour que le résultat final soit celui attendu.

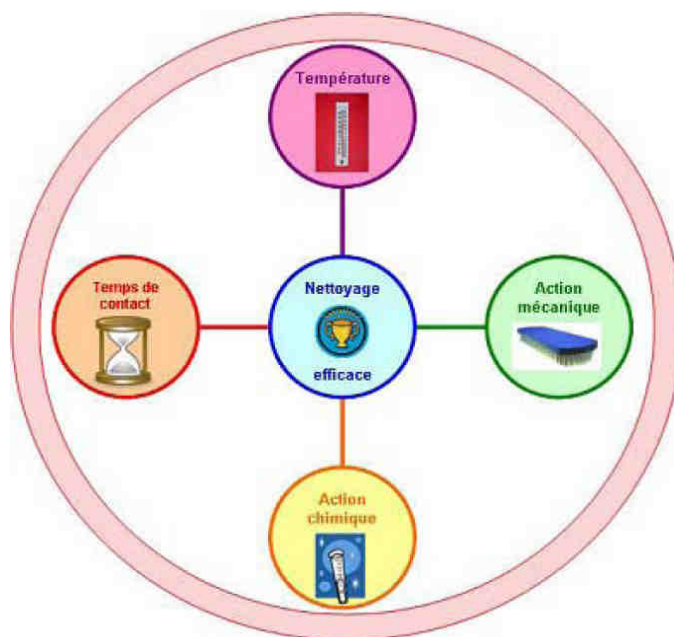


Figure 15 Cercle de Sinner [29]

Ainsi, le fait de baisser la température devra être compensé par une augmentation d'un ou plusieurs autres paramètres pour arriver au résultat désiré, en se rappelant que le facteur temps est le plus pénalisant en terme de production et donc de coût.



PROPRETE VISUELLE

Le but de la mise en place du nettoyage est d'éviter tout risque de contamination. Une fois les procédures de nettoyage validées, le seul critère de vérification de la bonne efficacité du nettoyage utilisé est la propreté visuelle : aucune trace de produit ne doit être visible après nettoyage.

Ce critère ne tient pas compte de la haute activité de certaines substances pharmaceutiques. Pour une surface générale ou un équipement affecté à un seul produit, la propreté visuelle peut constituer un critère d'acceptation. Pour un équipement à plusieurs produits, ce critère visuel est le premier à considérer pour les vérifications de nettoyage mais une autre méthode d'évaluation quantitative peut être mise en place.

Leblanc a étudié la possibilité d'avoir un examen visuel comme seul critère d'acceptation. Ceci implique de définir une limite visuelle propre à un résidu donné. Il faut noter que la limite visuelle est une notion abstraite et spécifique d'une surface avec certaines conditions fixes comme l'éclairage, la distance et l'angle de vue [30].

Le plus important est qu'un standard de propreté soit établi et qu'un visuellement propre soit universellement reconnu par l'ensemble des personnes présentes. Une formation peut être nécessaire pour que tout le monde soit en phase avec ce standard et qu'aucun doute ne soit permis.

Ce contrôle visuel passe par la connaissance des zones critiques du matériel. Tout comme pour le cas de l'échantillonnage, si l'ensemble des zones critiques est «visuellement propre» alors on peut être assuré que les zones moins critiques sont également «visuellement propres».

Il doit être clair pour tous que toute surface ou équipement non « visuellement propre » doit être renettoyé, en appliquant la procédure de nettoyage dans son intégralité. En effet si une zone critique n'est « pas visuellement propre », cela peut impliquer que d'autres zones n'ont pas été nettoyées efficacement.



MODELISATION MATHEMATIQUE DE L'ACTION DU NETTOYAGE

La vitesse à laquelle la souillure est éliminée est proportionnelle à la quantité de souillure présente. On suppose donc que le nettoyage suit une cinétique d'ordre un.

Pour une réaction dont le bilan est $A+B \rightleftharpoons C$, la vitesse de réaction s'écrit $v= k. [A]*[B]$

v est la vitesse de la réaction

k est la constante de nettoyage.

$[A]$ et $[B]$ sont les concentrations en produit A et B

La vitesse est égale à la dérivée en fonction du temps.

$$v = -\delta Q / \delta t$$

Q étant la quantité de souillure

v est la vitesse d'élimination de souillure

t est le temps de nettoyage

$$\delta Q / \delta t = -v = -k. Q$$

La résolution de cette équation différentielle de premier ordre donne une forme exponentielle : [24]

$$Q=Q_0.e^{-kt}$$

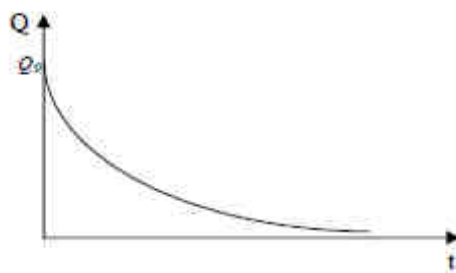


Figure 16 Modélisation mathématique du nettoyage [24]

L'élimination des souillures est descriptible par une exponentielle décroissante.

Le nettoyage peut donc être réalisé selon un temps infini, l'état de propreté absolu ne sera pas pour autant atteint. Cette hypothèse se conçoit assez bien car, selon le niveau requis, le



nettoyage pourra être plus ou moins long. On voit donc qu'il restera toujours une quantité infime de souillures malgré le nettoyage [24].

Comme nous l'avons vu précédemment, c'est la propreté visuelle qui nous intéresse.

La quantité de souillure est donc décroissante, en fonction du temps de nettoyage. D'autres paramètres que la durée, influencent le résultat du nettoyage :

- Nature de la souillure : Ce facteur conditionne la validation du nettoyage, par le choix du type de détergent à employer. Le temps de latence entre le dépôt et le nettoyage influence aussi le temps nécessaire au nettoyage, comme nous l'avons vu plus haut.
- Nature de la surface : La composition et l'état de la surface influencent beaucoup le nettoyage. Plus la surface sera poreuse ou adsorbante, plus la durée du nettoyage devra être importante. La rugosité augmente la surface de contact avec les souillures car, celles-ci peuvent épouser la forme du matériau et se loger dans des cavités où le détergent aura plus de difficultés à pénétrer pour mouiller et disperser les particules. La quantité de relief du support est donc inversement proportionnelle à l'efficacité du nettoyage.

CHAPITRE IV

HABILITATION SUR LE SITE D'INNOTHERA A CHOUZY SUR CISSE



PRESENTATION DU SITE

Le site de production de Chouzy est divisé en deux zones : la fabrication et le conditionnement.

En zone de fabrication Monoproduit, c'est à dire dédiée à la production d'IDEOS®, comprimé à base de carbonate de calcium et de vitamine D, INNOTHERA possède :

- Trois ateliers avec comprimeuses rotatives dédiées : FETTE 3200, FETTE 2200 et FETTE 2090
- Une salle de pesée dédiée avec pont de pesée METTLER TOLEDO et balances SARTORIUS
- Un atelier de granulation humide dédié au carbonate de calcium, avec un mélangeur granulateur KEVIN HSMG 900, un calibre KEVIN SUPER MILL SM8 et un lit d'air fluidisé sécheur KEVIN FBS-300
- Un atelier de tamisage dédié avec mélangeur BOHLE PTM 300S à l'étage et transport gravitaire vers une cuve BTS/BOHLE et un tamis BTS/BOHLE au RDC
- Un atelier de mélange dédié avec une cuve BOHLE et un mélangeur BOHLE (agitation par cuve mobile)

En zone de fabrication Multiproduit, où sont fabriqués l'IDEOS® et les autres produits, on retrouve :

- Une salle de pesée avec pont de pesée METTLER TOLEDO et balances SARTORIUS
- Un atelier de granulation humide avec un mélangeur LODIGE FKM 1200D, deux granulateurs FREWITT CONIWITT 200 dédiés à l'IDEOS®, un granulateur FREWITT MGF 205 et un granulateur FREWITT 603 dédiés à l'Autre produit et un sécheur à lit d'air fluidisé GLATT Multiproduit
- Un atelier de tamisage à étage avec transport gravitaire et un tamis GLATT au RDC relié à une cuve BTS/BOHLE
- Un atelier de mélange BOHLE (agitation par pâles et cuve mobile)
- Deux ateliers avec comprimeuse rotative : FETTE P2000 et FROGERAIS MR20



- Un atelier préparatoire pour les solutions de pelliculage avec mélangeur RAYNERI, un cuiseur DUMOULIN et un mélangeur Tank de SEJONG
- Un atelier de dragéification avec deux Turbines DUMOULIN TVV 1200
- Un atelier de pelliculage avec une turbine SEJONG et un fondoir RAYNERI
- Un atelier de fabrication avec un mélangeur OSLA séparé de deux cuves de stockage par un filtre presse. Chaque cuve possède une capacité de 5000 litres. Trois lots différents peuvent donc être fabriqués en même temps avant conditionnement
- Un atelier avec mélangeur doseur de poudre CERAM avec transport pneumatique
- Un atelier avec compacteur ALEXANDERWERK WP170

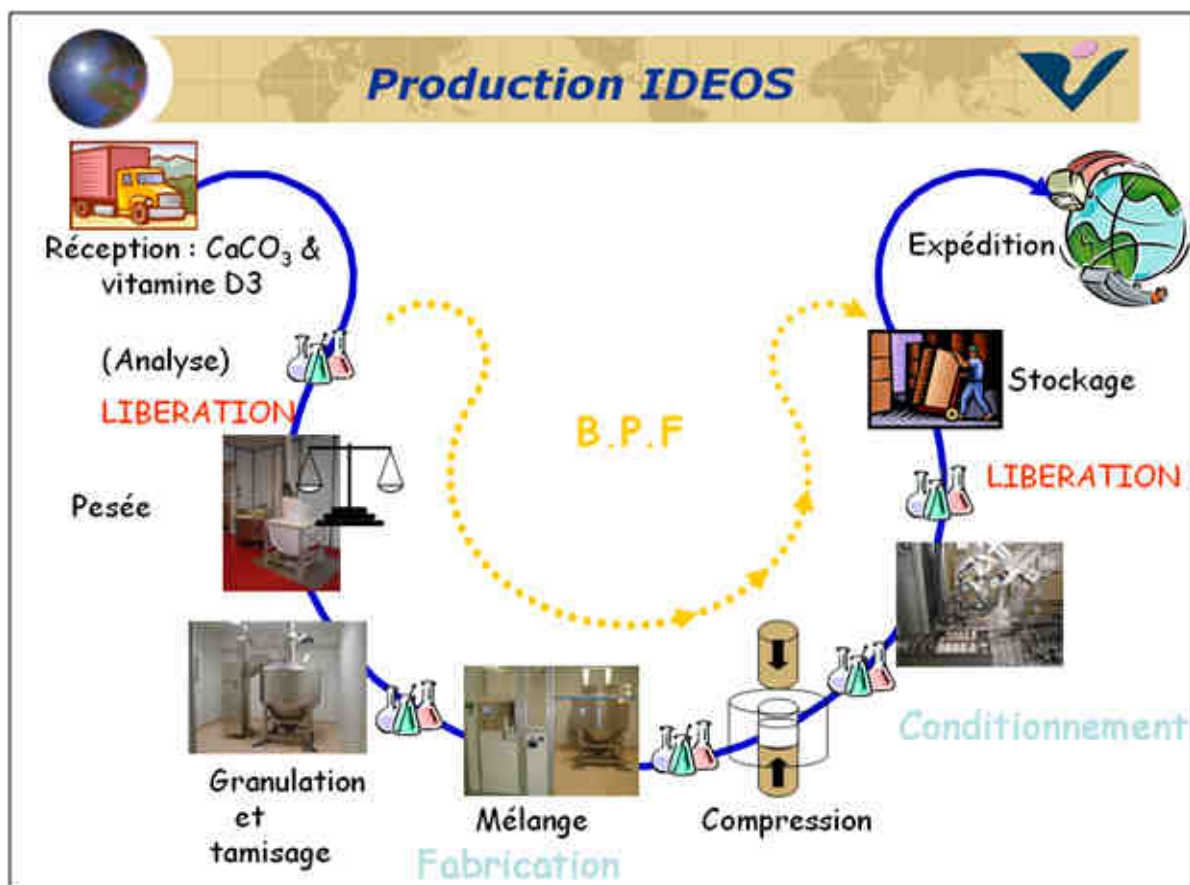


Figure 17 Production de comprimés IDEOS®



En fabrication, les matières premières nécessaires à la production sont acheminées par camions et livrées à l'arrière du site au magasin.

Après réception d'un ordre de transfert, les matières nécessaires à la fabrication des lots sont sorties du magasin, dépoussiérées et envoyées en salle de pesée IDEOS® ou Autres produits selon le cas échéant. Les masses des matières premières pesées sont ensuite contrôlées par double pesée, avant d'être stockées dans l'atelier de fabrication. Pour l'IDEOS®, une granulation humide du carbonate de calcium est réalisée, soit en salle KEVIN soit en salle LODIGE. La poudre y est mélangée à une solution de mouillage avant de passer dans un granulateur humide puis dans un lit d'air fluidisé et enfin dans un granulateur sec après passage.

Les matières sèches sont ensuite amenées au tamisage haut, soit en tamisage IDEOS® soit en tamisage Autres produits. Pour l'IDEOS®, le mélange de poudres est déposé dans un petit mélangeur BOHLE, puis arrive au tamisage bas IDEOS® par transfert gravitaire. Pour les autres produits, les poudres passent directement en tamisage bas par transport gravitaire, sans mélange préalable. Les formulations sont tamisées juste avant le dépôt dans les cuves BOHLE et agitation par un retourneur BOHLE (agitateur à cuve mobile). Ces cuves sont ensuite acheminées par transpalette vers les bols de réception des cuves des ateliers de compression. Ceux-ci sont équipés de comprimeuses rotatives alimentées par transporteurs pneumatiques ou gravitaire. La poudre de Diosmine, elle, passe par une étape de compactage avant d'être comprimée puis pelliculée en turbine. Les comprimés de MUCINUM®, eux, sont dragéifiés avant le pelliculage. Après compression, les comprimés sont envoyés au conditionnement.

Pour le TRANSILANE® poudre, préparé avec ou sans sucre, la formulation est effectuée par un mélangeur alimenté par transport pneumatique. Une cuve de pré-mélange et trois big-bag d'alimentation en composants servent au remplissage du mélangeur central, qui produit la formulation finale. Cette poudre est ensuite transportée par transporteur pneumatique vers le conditionnement où elle est mise en pots ou en sachets.

Pour l'unique forme liquide, le TOT'HEMA®, les matières pesées, liquides et solides, sont amenées en atelier de sous tirage des liquides, pour être acheminées par transport pneumatique à la cuve du mélangeur Osla en atelier TOT'HEMA®. Chaque lot contient cinq



mille litres de solution et est stocké dans l'une des deux cuves de stockage. Les lots passent à travers un filtre presse avant l'envoi au conditionnement pour la mise en ampoules bipointes.

Au conditionnement, les comprimés à croquer d'IDEOS® sont soit mis en tubes puis dans des boîtes pré-imprimées, soit déposés en vrac dans des cartons. Les autres produits de la fabrication, comme le SYMPATHYL®, le MUCINUM®, le DIOVENOR®, le SURQUINA® et l'HELMINTOX®, et ceux fabriqués par sous-traitance, sont mis sous blister puis mis en boîte.

Par exemple, les capsules de PHARMATEX® et POLYGYNAX®, le sirop FLUIDITEC® ou les comprimés d'ATRICAN® sont seulement conditionnés à Chouzy par INNOTHERA sans y avoir été fabriqués.

APPLICATIONS DE L'HABILITATION

1 Contexte

Plusieurs années avant ce projet, les nettoyages étaient tous vérifiés en autocontrôle par les opérateurs de fabrication. L'encadrement ayant constaté des négligences dans ces vérifications, cette fonction a été reportée sur les chefs d'équipe et les vérificateurs qualité. Aujourd'hui, le niveau de qualité ayant fortement progressé à Chouzy, le contrôle des nettoyages entre opérateurs, est de nouveau possible.

La vérification du nettoyage faisant partie de la production, les opérateurs doivent être formés et évalués pour reprendre cette activité, avec les nouveaux acquis en termes de qualité.

Il était donc nécessaire de mettre en place une formation pour formaliser le contrôle du nettoyage et le niveau de propreté requis, mais aussi rédiger des procédures sur lesquelles s'appuieraient les opérateurs pour consigner leur vérification. Ainsi, en vérifiant scrupuleusement ce qui est annoté dans les procédures, aucun point critique ne pourrait être omis.



Plus généralement, cette transmission de savoir-faire n'est pas anodine. La qualité du produit est en grande partie tributaire de la performance du nettoyage. La formation pour habilitier ces opérateurs, est donc indispensable pour maintenir ce niveau d'exigence, tout comme l'évaluation à court et moyen terme des vérifications pour s'assurer notamment, du respect des procédures et des règles BPF de traçabilité.

Pour la mise en place de cette habilitation, il fallait définir les compétences nécessaires à la vérification. Avec le responsable de production, plusieurs propositions ont été étudiées telles que « A qui confier cette fonction ? » et de « Est-ce que tout le monde sera habilité ? ».

Il a été défini que tout le monde serait formé aux principes de la vérification du nettoyage et donc à sa traçabilité, mais que seuls ceux qui valideront la formation pourront signer ces vérifications dans l'atelier. D'autre part, les habilitations seront regroupées en « îlots ». Ces îlots regroupent :

- des ateliers d'activité similaire, comme par exemple les ateliers de compression afin que chacun connaisse le nettoyage du matériel qu'il doit vérifier ;
- des ateliers proches, afin de limiter les attentes d'un vérificateur.

2 Définitions

Selon l'Institut Nationale de Recherche et de Sécurité, l'Habilitation est la reconnaissance, de la capacité d'une personne à accomplir en sécurité les tâches fixées. L'habilitation n'est pas directement liée à la position hiérarchique ni à la classification professionnelle. L'habilitation est matérialisée par un document établi par l'employeur et signé par l'employeur et l'habilité [31].

"Habilter" est le fait pour une autorité, d'accorder à une personne physique ou morale une fonction ou un pouvoir. C'est donc autoriser à exercer une activité règlementée. L'habilitation a le même sens qu'un agrément.

Le mot habilitation qui à l'origine appartient au vocabulaire administratif, est aussi souvent utilisé en droit privé comme synonyme de "mandat" ou de "délégation de pouvoirs".



L'habilitation est généralement réalisée en une succession d'étapes :

1. **La qualification technique**, c'est-à-dire la capacité à exercer une activité, un métier ou un poste déterminé. Cette qualification est essentielle pour assurer l'employabilité des personnes actives. Elle est mesurée par les diplômes acquis ou l'expérience du personnel.
2. **La formation théorique** ou l'apprentissage du mode opératoire et du but à atteindre. La qualité espérée pour un nettoyage doit donc être décrite ici. Il faut pouvoir définir précisément de quelle manière le nettoyage est contrôlé et la traçabilité qui en découle.
3. **La formation pratique** ou la mise en application des connaissances théoriques acquises sur des installations de l'entreprises ou au mieux, sur des similaires.
4. **L'attestation de formation**, mentionnant le nom et le prénom du candidat, la durée et le type de formation ainsi que la réussite ou non à l'évaluation finale, mentionnée de façon explicite.

Recyclage : Périodicité normale et cas particuliers :

Une formation de recyclage est à dispenser selon une périodicité à définir en fonction des tâches effectuées :

- Complexité ou fréquence des opérations
- Evolution technologique du matériel
- Diversité (intérimaires)

Un recyclage particulier est à prévoir dans les cas suivants :

- Changement d'affectation
- A chaque modification de la structure des îlots de fabrication dans le cas du personnel permanent
- Non-conformité à l'évaluation de la formation

Au sens strict, l'habilitation sur ce site n'avait pas de valeur légale comme peut l'avoir une habilitation électrique par exemple.



Il s'agit d'avantage d'une habilitation interne, permettant de définir qui peut ou ne peut pas signer la vérification d'un nettoyage, selon qu'il a été formé et évalué correctement ou pas.

3 Les risques

On distingue cinq grands types de risques en fabrication selon les BPF :

1. Mélange et confusion (contamination croisée)
2. Contamination particulaire et microbiologique
3. Erreur quantitative
4. Hétérogénéité
5. Altération du produit

Le premier risque est le plus critique pour la production pharmaceutique de formes sèches, chez INNOTHERA à Chouzy-sur-Cisse. En effet, une matière première ou un produit fini contaminé par une substance étrangère active, peut mettre en jeu la vie du patient.

Cette contamination croisée peut être observée lors de deux phénomènes :

1. Le mélange tout d'abord, peut survenir dans ce cas, lors d'un nettoyage mal effectué. S'il reste du produit précédent, il y a de fortes chances pour qu'il contamine le lot à suivre, devenant critique s'il s'agit d'un produit différent. Même en atelier Monoproduit, ce risque de mélange provoquerait une hétérogénéité par mélange entre deux lots, notamment si la formulation ou le dosage sont différents.
2. Une contamination croisée peut également apparaître lors d'une confusion entre produits. On peut citer l'exemple de plusieurs matières différentes, stockées au même endroit ou circulant dans la même zone, mais sans protection ou description suffisante.

Le second type de risque provient des contaminations particulières et microbiologiques. Même pour la production de comprimés, moins susceptibles d'être contaminés que les formes liquides, la teneur du produit fini en microorganismes ne peut dépasser un certain seuil. Celui-ci permet de prévenir tout effet indésirable du médicament sur les patients, notamment sur les plus sensibles aux infections (patients âgés, traitement corticoïdes à long terme, etc.).



Des normes ayant été fixées par le service du contrôle qualité, en ce qui concerne la contamination microbiologique, le risque est un peu moins critique que lors d'une contamination croisée. Le nettoyage a en effet été qualifié pour que le seuil de contamination microbiologique soit respecté.

Là encore un nettoyage et un contrôle rigoureux sont indispensables.

Le troisième type de risque provient des problèmes de dosage. Ceux-ci ne sont pas liés à la qualité du nettoyage. Même si une matière demeurerait sur un équipement et était retrouvée au sein du lot suivant, il ne s'agirait que de quantités infimes (moins d'un gramme) sur plusieurs centaines de kilos de matière utilisée pour un lot, le risque de surdosage est donc très limité.

Le quatrième risque, d'hétérogénéité, est lui aussi peu lié au nettoyage du matériel de fabrication. Il est dépendant de la qualité des matières utilisées.

Enfin le cinquième risque, d'altération du produit, est influencé par les conditions de stockage ou par les différentes manipulations que le produit subit au cours du process, mais pas par la qualité du nettoyage ou de sa vérification.

4 Système documentaire

Les procédures relatives au Nettoyage en production sont divisées en deux : la Fabrication et le Conditionnement.

Comme le requièrent les BPF, des procédures de nettoyage, spécifiques à chaque poste de fabrication ont été mises en place. Celles-ci sont souvent liées aux procédures de démontage des appareils présents au poste. Les outils et les agents nettoyants utilisés sur le site, font aussi l'objet d'une procédure détaillée.

Pour rédiger une procédure, l'assurance qualité a mis à disposition la procédure « Elaboration et gestion des procédures et modes opératoires ».



Chaque procédure modifiée doit ensuite être enregistrée sur le réseau informatique, dans le dossier Qualité puis le dossier Documents En Cours De Mise A Jour, avant d'être vérifiée puis approuvée. La procédure est enfin mise en service dans le système documentaire pour relecture.

Au démarrage d'un lot en fabrication, la date et l'heure de production y sont notées avec le visa de l'opérateur. Ces fiches sont constituées d'un premier volet avec l'identification du lot par son numéro et le produit correspondant, la liste de toxicité du produit, le temps passé en production, le type de nettoyage à effectuer après la production et la vérification de celui-ci par une personne habilitée.

Le deuxième volet est réservé exclusivement au changement de lot. Chaque atelier est représenté vu du dessus, schématisé avec des espaces réservés au visa de l'opérateur réalisant le changement de lot, et au visa de celui le contrôlant, pour chaque élément particulier de l'atelier. (cf. figure 18).

Figure 18 Fiche Atelier FETTE 2090

Pour un changement de lot lors du fonctionnement en campagne, les opérateurs et conducteurs doivent donc dater et viser la fiche correspondante. Un autre opérateur ou



conducteur doit ensuite contrôler le changement de lot, dater et viser sur cette même fiche pour assurer le double contrôle.

Pour les nettoyages, les opérateurs complètent le premier volet normalement, mais tirent un trait sur le volet de changement de lot ou de vide, pour signaler la non-applicabilité.

Il n'existait donc aucune fiche de traçabilité spécifique des nettoyages, outre le volet gauche des fiches d'identification. Les changements de lot sont par conséquent beaucoup plus documentés, alors que leur criticité est moins importante qu'un nettoyage.

5 Temps passé au contrôle des nettoyages

Il fallait dans un premier temps, déterminer le temps passé par les chefs d'équipe et les vérificatrices qualité, au contrôle des propres.

Un fichier Excel a donc été créé avec le nombre de nettoyage effectués, par ateliers, suivis d'une vérification par semaine. Chacune de ces valeurs est multipliée par le temps théorique passé pour un contrôle sur chaque atelier (Voir Annexe 1).

On obtient donc le temps hebdomadaire passé à vérifier chaque poste. C'est donc autant de temps que les chefs d'équipe et les vérificatrices qualités pourraient passer sur une autre tâche telle que l'amélioration continue.

6 Traçabilité de la vérification du nettoyage

La modification de la traçabilité actuelle du nettoyage faisait partie des missions du stage. Etant donné que le changement de lot était renseigné et consigné sur les fiches d'identification des ateliers, il était logique que le nettoyage soit réalisé de même, dans une logique d'homogénéité de la traçabilité.

Néanmoins, comment consigner le nettoyage sur un imprimé déjà opérationnel et au format A5, sans rendre les caractères d'impression illisibles ?



Les dossiers de lot sont imprimés par les gestionnaires de flux, avec les documents vierges à remplir par les opérateurs, à chaque étape de la fabrication. Le logiciel ACCESS est utilisé pour simplifier cette tâche. En choisissant le type de produit pour lequel un dossier de lot doit être édité, une liste d'imprimés s'affichent et peuvent être imprimés en un seul clic. Tous les imprimés doivent donc être homogènes et opérationnels pour chacun des ateliers, pour que la base Access continue d'être opérationnelle et efficace.

Plusieurs possibilités étaient envisageables :

- **Séparer le volet de droite** de la fiche d'identification d'atelier en deux pour insérer le nettoyage, ce qui aurait réduit ces deux parties au format A6. La taille d'impression était déjà presque trop réduite avec les imprimés en place, il était donc hors de propos de réduire d'avantage ce paramètre.

- **Ajouter un imprimé** de réalisation du nettoyage à l'imprimé existant, constituant deux volets séparés àagrafer à l'impression et à mettre dans le dossier de lot. Cette solution créait un problème de gaspillage de papier assez conséquent.

En effet certains ateliers ne réalisent que très peu de nettoyage par rapport au nombre conséquent de changement de lot.

Il aurait fallu barrer la feuille non utilisée pour signifier la non-applicabilité. Une page A4 aurait donc été inutile à chaque lot de la campagne.

Comme nous l'avons vu plus haut, les imprimés constituant le dossier de lot sont tous imprimés en une fois, avant le démarrage de la fabrication.

Il n'était pas envisageable de demander à chaque opérateur d'imprimer le document dont il a besoin au dernier moment.

Les ordres d'agencement des nettoyages étant déterminés par les chefs d'équipe, et au fur et à mesure des besoins de la production, il n'était pas non plus possible de demander aux gestionnaires de flux de n'imprimer que le document nécessaire et pas un de plus puisque l'impression est lancée en une fois grâce à la base Access.

- **Modifier l'imprimé** actuel en disposant le changement de lot et le nettoyage en une page A4 recto-verso et en retournant à une version antérieure de l'identification de l'atelier au format A5 (Voir Annexe 2).

Cet imprimé était toujours utilisé pour les ateliers fonctionnant en campagne, et produisant plusieurs lots à la fois. Par exemple, en granulation humide, trois lots différents peuvent coexister dans le même atelier : mélangeur, sécheur et granulateur.



Le précédent imprimé était très similaire aux nouveaux, sauf qu'il n'était pas spécifique d'un atelier de fabrication et que le tableau inférieur séparait clairement changement de lot et nettoyage en deux colonnes.

Cet imprimé était préféré par les opérateurs du fait de sa meilleure fonctionnalité au quotidien au niveau de ce tableau inférieur. En effet, après la fin d'un lot, le changement de lot est systématiquement réalisé. Cependant, si le chef d'équipe programme le nettoyage mensuel au dernier moment, pour des raisons d'organisation, il se peut qu'un nettoyage soit réalisé juste après ce changement de lot. L'opérateur ne pouvant remplacer l'imprimé, il est obligé de barrer la mention changement de lot et de noter en commentaire qu'un nettoyage a été fait. Il colle donc un scotch PROPRE par-dessus celui VIDE. Ce problème n'existait pas avec l'ancien imprimé puisque les deux types de fin de lot étaient bien distincts.

- La dernière option était de réunir l'identification d'atelier, le changement de lot et le nettoyage sur le même imprimé. Les opérateurs étant toujours plus ou moins réfractaires au changement, il était plus simple de partir des imprimés actuels et de greffer au verso, la vérification du nettoyage sous la même forme que le vide, mais au format A4. En effet le nettoyage étant une opération plus complète et plus critique, il était logique de lui accorder d'avantage de place et d'ainsi faciliter la lisibilité et donc l'acceptabilité par les opérateurs.

Même si cette option était la plus favorable à l'avancée du projet, et donc celle choisie, il subsistait de nombreux problèmes à sa mise en place, notamment l'impression recto-verso avec Access (Voir Annexe 3).

Les imprimés modifiés ont été disposés dans les ateliers avec une fiche d'annotation, pour que les personnes concernées puissent émettre des commentaires.

Afin d'inclure les opérateurs dans le projet, il était important qu'ils participent à l'optimisation de ces imprimés pour qu'ils soient pratiques et simples à utiliser.



MISE EN PLACE DE L'HABILITATION A LA VERIFICATION DES PROPRES

1 Mise en place de l'imprimé de vérification du nettoyage au dos des imprimés en place

Dans leur base Access, les gestionnaires de flux choisissent le type de produit à lancer, avec un numéro de lot et un numéro d'ordre. Elles impriment ensuite le dossier de lot en une fois, contenant tous les documents vierges nécessaires à la traçabilité du processus de fabrication, en cliquant sur Impression. La difficulté était de leur permettre d'imprimer certains fichiers du dossier de lot en recto-verso mais pas tous.

Grâce au service informatique d'INNOTHERA à Chouzy-sur-Cisse, plusieurs pistes ont été étudiées pour résoudre ce problème d'impression. Toutes ces pistes passaient par la création d'une macro-définition dans les fichiers Word des imprimés.

Les macros sont des outils de programmation informatique, permettant de remplacer une action ou une instruction par un codage au format Visual Basic for Application (VBA). Ce langage de programmation est assez simple et permet de créer de petits programmes graphiques notamment.

La macro a donc été créée sur les fiches à éditer en recto-verso spécifiquement, pour qu'à l'ouverture de Word, le pilote de l'imprimante se configure en mode recto-verso automatique, puis retourne à la configuration précédente à la fermeture de ces documents précis.



2 Création de la formation

La communication lors d'une formation est capitale. Elle doit être pilotée avec beaucoup de rigueur, chose que l'on acquiert avec l'expérience et l'entraînement. Plusieurs tentatives ont été réalisées avant de pouvoir lancer la version finale de la formation.

Pour atténuer les craintes et les angoisses des opérateurs au sujet de la vérification des nettoyages, il était indispensable de communiquer avec eux, pour les informer de comment se déroulait le projet et pour les avertir des différentes avancées.

C'était une des difficultés de la mise en place de ce projet : il ne fallait pas communiquer n'importe quoi. Il faut être le plus transparent possible sur la nature du projet mais en ne parlant que de ce qui est sûr.

Le responsable de production a permis au travers des essais de présentation, de vérifier que les mots étaient justes et avaient le sens approprié pour ne pas effrayer.

Pour la réalisation d'une formation, le contenu et la forme doivent être adaptés à la cible de la communication.

La formation théorique est programmée étape par étape sous format Word, dans un fichier nommé scénario pédagogique. Celui-ci permet d'établir les objectifs de la formation ainsi que ses enjeux.

Le scénario pédagogique (Voir Annexe 4) permet de créer des actions de formation, en suivant un fil conducteur tout au long de l'évolution de cette formation.

On y définit :

- Les enjeux de la formation ou pourquoi cette formation est mise en place
- Les acteurs impliqués par l'action de formation
- L'objectif principal de la formation
- Le plan d'ensemble dans lequel s'inscrit la formation, comme par exemple le processus général de formation



- Le contexte de la formation : un changement organisationnel ou une remarque suite à inspection
- Le public visé : nombre et compétences de chacun
- Identifier les points clés du contenu : hiérarchiser les concepts et les notions selon leur importance.
- Construire les objectifs pédagogiques : Cf. ci-dessous (dans scénario pédagogique)
- Construire le dispositif d'évaluation : QCM évaluation de la formation et fiche d'appréciation de la formation
- Construire le scénario pédagogique : Succession des différentes séquences de la formation. Un bon scénario pédagogique est un scénario où alternent les différentes méthodes et dans lequel les séquences sont équilibrées.
- Construction des auxiliaires pédagogiques : Transparents, diaporama, film, matériel d'expérimentation, jeu...
- Organisation matérielle : Lieux, dates, matériel
- Organisation temporelle : Durée de chaque étape

La construction de ce scénario pédagogique a été d'un réel apport personnel et pour la qualité finale de la présentation. En effet, cela a permis de mieux synthétiser et structurer les informations à transmettre. Le temps qui était alloué pour la formation ne permettait pas au départ, de tout dire. Cependant, en divisant la formation en une partie théorique puis en une partie pratique en atelier, cela permettait de diminuer la quantité de connaissances, sans réduire la qualité du message.

La formation théorique a été réalisée sous Powerpoint en suivant ce qui avait été planifié, grâce au scénario pédagogique. Ce logiciel est le principal utilisé pour la création de présentation et permet hors atelier, de faire passer une information claire et animée aux destinataires.

La formation contient les items suivants :

- Présentation des objectifs pédagogiques
- Intérêts de la formation
- Ce qui est attendu des vérificateurs



- Rappel des bases réglementaires B.P.F.
- Types de contamination et conséquences possibles
- Niveau de propreté requis pour la vérification
- Définition d'un point critique et applications
- La pratique dans chaque atelier : où et comment ?
- Traçabilité de la vérification avec les imprimés et le logiciel informatique
- Cas particuliers : traces ou nettoyage incomplet
- Présentation des ateliers de fabrication regroupés en îlots

La propreté visuelle étant un critère relativement abstrait et difficile à formaliser, de nombreuses difficultés sont apparues pour définir le seuil de propreté à fixer, avec le responsable de production.

La notion de « propreté » étant personnelle et propre à chacun, il a été difficile de définir à l'écrit comment atteindre cet objectif en pratique.

Pour améliorer l'efficacité des vérifications du nettoyage, il avait été décidé d'habiliter les opérateurs, uniquement sur les ateliers où ils sont aptes à travailler. Ainsi, leur connaissance du matériel et de son nettoyage, permettraient une meilleure expertise de la vérification de ce nettoyage. Le but à terme était de transmettre cette fonction en gardant un niveau de qualité optimal du « propre ».

Cette formation était initialement prévue pour durer environ soixante minutes, évaluation comprise, sur le temps de travail des opérateurs et en salle de conférence.

La mise en place de cette présentation a été assez longue. Plusieurs réunions avec le responsable de production et le pharmacien de production ont été nécessaires pour améliorer la présentation.

Pour s'assurer de la pérennisation de la vérification du nettoyage, il fallait que la formation soit claire, concise et pas ennuyeuse. De même pour les imprimés, il fallait que tout soit pratique et simple à utiliser au quotidien pour que les personnes y trouvent un intérêt.



Après plusieurs essais, la présentation est devenue plus dynamique, notamment par l'augmentation des déplacements lors de la présentation des imprimés et des procédures. La participation des personnes présentes, a également permis d'améliorer le niveau général d'attention. On peut par exemple, demander à tout le groupe de répondre à une question, ou seulement à une personne si celle-ci participe moins ou ne semble pas attentive.

Il a également fallu respecter les durées fixées avec le scénario pédagogique. Le débit en formation ne doit être ni trop lent, afin d'apporter suffisamment de dynamisme et stimuler l'auditeur pour qu'il participe, ni trop rapide pour éviter les incompréhensions ou que les personnes se sentent perdues.

La formation pratique est réalisée en atelier de fabrication. Le formateur y rappelle la méthode de vérification du nettoyage ainsi que l'objectif de propreté à atteindre.

On vérifie donc :

- Premièrement, l'atelier dans son ensemble : murs et éléments proches comme les prises, les filtres de reprise d'air ou les interrupteurs, puis le sol.
- On vérifie dans un second temps, l'équipement comme le poste de travail, la boîte à outils, les armoires et l'ordinateur.
- Enfin, on contrôle la propreté du matériel spécifique à la fabrication dans l'atelier.

Pour l'exemple d'un atelier de pesée, il s'agit de balances disposées sur une table ou creusées dans le sol sous la forme de pont de pesée. On vérifie sur le dessus, en dessous et à l'arrière notamment des balances, entre les câbles qui retiennent fréquemment de la matière. Vient ensuite la vérification des écrans de pesées, critiques par leur présence à la verticale des balances et par la rétention de poussières et de poudres que l'électricité statique engendre.

Les points critiques sont précisés dans cette partie pratique et montrés concrètement dans l'atelier de formation. La traçabilité sur les imprimés de vérification et les procédures générale et spécifique sont également revues avec le formateur.

L'opérateur a donc une vision concrète de comment réaliser et enregistrer une vérification de nettoyage.



Pour cette partie pratique, en étant seul avec la personne formée, il est plus facile de maintenir son attention. Les opérateurs connaissaient de plus, comment se déroule la signature d'une vérification d'un nettoyage. Il leur a donc suffi d'appliquer sur eux ce qu'ils avaient vu en formation théorique avec ce qu'ils avaient l'habitude de pratiquer avec les chefs d'équipe et les vérificatrices qualité.

3 Supports de formation

Pour seconder la présentation Powerpoint, plusieurs outils ont été utilisés durant la mise en place de la formation.

Un livret de formation, donné à la fin de la théorie, permet aux stagiaires d'avoir en permanence sous les yeux, un récapitulatif de ce qui leur a été présenté avec le rétroprojecteur.

On y rappelle le plan, les grands axes et les points clés de la présentation. Il est créé pour être gardé au quotidien par les opérateurs. Dans le même style qu'un livret de bonne conduite, il permet un rappel instantané de l'attitude à avoir pour la fonction de vérification des nettoyages (Voir Annexe 5)

.

Un poster est aussi affiché en salle de formation. Celui-ci permet un rappel du plan, en particulier des grands thèmes et de leur contenu, ainsi que des temps prévus pour chaque partie de la présentation. Les stagiaires et le formateur peuvent donc à tout moment se référer à ce poster pour connaître l'état d'avancement de la formation (Voir Annexe 6).

Au départ plutôt statique, la formation théorique est progressivement devenue très animée. Le poster permet de faire de nombreux rappels pour captiver l'attention des personnes, mais aussi pour améliorer la quantité d'informations retenues en sortant de formation.



En salle de formation, des imprimés de traçabilité du nettoyage (réalisation et vérification) et les procédures papiers, tous liés à l'îlot d'ateliers visé par la formation, sont mis à disposition.

Ceux-ci permettent un apprentissage progressif de la traçabilité impliquée par cette nouvelle fonction, en surplus de l'information donnée à l'oral par le formateur et la présentation PowerPoint.

Des questions pertinentes, nées de ces échanges ont d'ailleurs permis d'améliorer la vérification du nettoyage, sur des points que seuls eux étaient susceptibles de percevoir.

4 Evaluation de la formation

Au terme de la formation théorique avec la présentation Powerpoint, une évaluation permet de contrôler « à chaud » les candidats. L'acquisition des informations capitales telles que la notion de point critique ou de contamination croisée doit atteindre un niveau suffisant pour permettre une vérification du nettoyage optimale. Cette évaluation théorique est présentée sous la forme d'un questionnaire à choix multiple ou Q.C.M. (Voir Annexe 7).

Pour valider cette première évaluation, une note supérieure à sept sur dix doit être obtenue. En cas d'échec, le recyclage de la formation théorique doit être effectué. Un rendez-vous a été pris avec chaque personne n'ayant pas obtenu la note suffisante au Q.C.M, afin de m'assurer qu'ils avaient compris leurs fautes.

Une des difficultés supplémentaire était que, selon les ateliers visés par la formation, les attentes et les acquis n'étaient pas identiques. Il a donc fallu s'adapter et modifier ce qui avait été planifié lors des simulations au départ.

Une différence a été constatée entre les personnes intéressées et celles qui l'étaient moins, notamment lors de la correction de l'évaluation. Certains ont tout de suite manifesté leur déception s'ils avaient coché une mauvaise réponse. Cela montrait l'intérêt que ces personnes tenaient à l'égard de la formation et du projet en général et de leur envie de bien faire.



Après cette première partie théorique, l'opérateur doit suivre la formation pratique en atelier de fabrication. Celle-ci est sanctionnée par une évaluation où tous les points doivent être conformes pour être validée.

On vérifie lors de cette deuxième évaluation, la capacité du stagiaire à effectuer son contrôle du nettoyage, mais aussi la détection des « pièges » mis en place. Ces pièges servant à tester l'opérateur, sont disposés volontairement par l'évaluateur.

En effet, l'évaluation devant avoir lieu en atelier, il faut attendre le nettoyage complet pour simuler une vérification du nettoyage avec le formateur. Cependant si ce nettoyage est conforme, l'évaluation portera un biais car rien ne sera retrouvé en termes de contamination. Il faut donc volontairement contaminer certains équipements, qui seront renettoyés par la suite, dès l'évaluation terminée.

Des scénarii de contaminations ont donc été mis en place (Voir Annexe 8).

C'est donc sous la forme d'un jeu de piste que l'évaluation pratique s'organise. Deux types de contamination sont présents, comme énoncé en formation :

1. Présence de traces : Les traces sont à différencier des parties non nettoyées, car la procédure a été correctement appliquée. Le vérificateur doit donc faire passer une lingette imbibée d'alcool à 70° au réalisateur du nettoyage, pour rendre le matériel impliqué, conforme. Cette non-conformité doit également être notée dans la partie commentaire au bas de l'imprimé de vérification du nettoyage. Le vérificateur note « Repassage à l'alcool de » suivi de la partie concernée.
2. Matériel non nettoyé : Ce type d'évaluation permet d'analyser la réaction du stagiaire, lorsqu'un équipement n'a pas été nettoyé du tout. Cette catégorie diffère de la première dans le fait que la procédure de nettoyage n'a pas été appliquée. On vérifie donc que celle-ci soit bien appliquée et que la conformité soit bien tracée sur les imprimés une fois revérifiée.

Un tableau, au verso du QCM de l'évaluation théorique, est à remplir par le formateur (Voir Annexe 9).



. La partie pratique est validée si toutes les étapes consignées sont conformes. On évalue donc pour un îlot d'ateliers de fabrication, si le vérificateur :

1. Porte un masque et des gants
2. Vérifie les points critiques vus en formation pratique et notés dans la procédure de nettoyage et sur l'imprimé de traçabilité
3. Trace correctement sa vérification (imprimés et sur informatique)
4. Retrouve toutes les contaminations (au moins une pour chaque type de non-conformité)
5. Sait tracer la non-conformité, note les commentaires et fait essuyer les traces de produit avec une chiffonnette imbibée d'alcool à 70° ou fait renettoyer l'équipement si nécessaire.

On y reporte également la conformité de l'évaluation théorique.

L'opérateur est donc habilité s'il satisfait à toutes les conditions fixées par l'évaluation théorique et pratique. L'habilitation est valable un an pour la partie pratique. Il y aura donc une évaluation des contrôles, effectuée par les vérificatrices qualité, au cours de cette année.

Sur ce même document d'évaluation pratique, on reporte dans le second tableau, ces contrôles annuels ainsi que l'îlot visé. Sous ce second tableau, une mention en rouge rappelle que la matrice d'habilitation doit être mise à jour à chaque obtention ou contrôle d'une habilitation.

Les deux évaluations et le maintien des habilitations sont donc visibles sur un seul et même document recto-verso.

La matrice d'évaluation, tout comme la matrice de polyvalence, permet de tenir à jour, un récapitulatif des habilités dans le secteur de fabrication. Il est donc impératif que ce fichier puisse être consultable dès que possible, s'il y a besoin de suppléer le vérificateur habituel (Voir Annexe 10).



5 Validation du projet

Après création des documents nécessaires au bon déroulement du projet, la formation est validée par les responsables, coordonnant les activités du pôle de production pharmaceutique :

1. Le management de production, tout d'abord, représenté par le responsable de production qui coordonne et manage les chefs d'équipe de la fabrication et du conditionnement, le responsable de l'amélioration continue et enfin le coordinateur de production.
2. L'assurance qualité, mais seulement une petite partie de ce service, composée d'un pharmacien responsable, de deux pharmaciens responsables intérimaires dont l'un est aussi responsable AQ produits, et d'une responsable du système de management de la qualité.

Pour chaque nouveauté, il faut faire valider que le projet est conforme aux objectifs et que rien n'a été omis, dans le respect des BPF et de l'assurance de la qualité.

L'assurance qualité vérifie aussi que les procédures et tous les documents s'accordent avec les normes fixées pour entrer dans le système documentaire : présentation, visa du vérificateur et de l'approbateur, format, etc.

La présentation du projet et de son avancée s'est faite sous la forme d'une réunion avec projection d'un diaporama Powerpoint.

Le but de cette présentation était de prouver à l'assurance qualité, que le projet d'habilitation était bien avancé au sein de la production, mais également qu'il garantissait la qualité et la sécurité des opérations de vérification du nettoyage.

Plusieurs craintes s'étaient manifestées : le transfert de responsabilité aux opérateurs, pour la fonction de vérification du nettoyage, devait s'effectuer sous surveillance. En effet, comment s'assurer sinon, qu'une dérive n'allait pas s'instaurer ?

Cette inquiétude, sur les risques engendrés par la vérification des nettoyages entre opérateurs, a pu être résolue aisément. En effet, il avait été prévu durant le stage, de former les opérateurs



à la théorie de la vérification puis ensuite à la pratique, pour chaque atelier spécifiquement. Cela permettait un contrôle à chaque étape.

Il était en plus prévu que le formateur « surveille » les premières vérifications de nettoyage, pour s'assurer que les opérateurs aient bien assimilé toutes les connaissances nécessaires pour la vérification et la traçabilité, mais aussi pour vérifier qu'une contamination ne passe pas entre les mailles du filet.

Pour instaurer ce projet, un groupe pilote fut proposé pour les salles de pesées : au lieu d'appliquer le projet à toute la fabrication en une fois et de ne pas pouvoir tout surveiller, il était préférable de tester les vérifications et la traçabilité sur un seul îlot, voire sur un seul atelier.

La seconde inquiétude était le niveau de propreté que l'on désirait fixer auprès des opérateurs. Le but du projet était d'améliorer le rendement de production, notamment en réduisant les temps d'attente. Or, si le vérificateur, sous le prétexte de l'engagement de sa responsabilité par la signature, prend beaucoup plus de temps que prévu pour vérifier le matériel, le bilan final en productivité serait nul voir négatif.

A contrario, si le niveau de propreté fixé était trop bas, il y aurait eu un risque majoré de contamination croisée. C'est sur ce point que l'assurance qualité insistait le plus.

Il était important que la traçabilité et les modes opératoires soient complets et faciles à utiliser en pratique. De cette façon, le vérificateur suit scrupuleusement ce qu'il lui est demandé de faire dans les procédures.

On peut par exemple, demander de vérifier une cloison avec un gant bleu plutôt que visuellement, en raison de la différence de couleur, pour détecter du carbonate de calcium. Ainsi, si des traces persistent après nettoyage, le gant permettra de voir immédiatement ces traces.

Pour la traçabilité, la signature à chaque point critique dans les bulles prévues, permet au vérificateur de ne pas passer à côté d'un équipement à risques.

Les procédures fonctionnant sur le même principe, elles décrivent point par point les zones à contrôler et de quelle manière : à l'œil, au gant ou à la lingette si besoin.

Une fois le lancement du groupe pilote validé, les réunions des chefs d'équipe avec les opérateurs ont pu tenir informé ces derniers de l'évolution du projet.



Il faut communiquer avec l'ensemble des ateliers de la fabrication et les prévenir du début du pilote et donc des premières convocations à la formation théorique. Il faut également répondre aux questions qui se posent à propos de la mise en place de ce projet d'habilitation.

Un rapport détaillé a pu être transmis aux personnes qui étaient présentes lors du premier point avec l'assurance qualité, pour les tenir au courant de la réussite du petit groupe en salles de pesées.

Une fois le projet validé grâce au groupe pilote, la formation doit être étendue à tout le personnel travaillant en fabrication et susceptible d'utiliser les nouveaux documents mis en place.

CONCLUSION



Le nettoyage en production pharmaceutique est un des éléments permettant d'assurer la qualité du produit fabriqué. Il ne doit en aucun cas être assimilé à une opération de second ordre, mais plutôt comme un paramètre indispensable de la qualité totale

La vérification de ce nettoyage est donc tout aussi indispensable. Il est primordial que l'entreprise optimise cette vérification, dans sa conception et dans son application.

Comme nous l'avons vu, une analyse poussée des risques de contaminations et des points critiques du nettoyage des équipements, sont indispensables pour mettre en place la formation qui permettra une vérification efficace et pertinente, en lien avec les matières manipulées en fabrication.

Cependant, avant de lancer toute formation ou habilitation, il convient de définir la stratégie de vérification du nettoyage et de choix des personnes habilitées. Il faut donc faire un état des lieux précis des ressources humaines disponibles et du niveau de confiance accordé pour le lancement de ce projet. Il faut également maîtriser les notions de point critique du nettoyage et reproductibilité de la vérification.

Les exigences réglementaires en termes de qualité sont de plus en plus rigoureuses et le recrutement s'oriente donc petit à petit vers des employés de plus en plus qualifiés, et avec des diplômes spécifiques aux métiers de la production.

La formation continue permet de pallier ces exigences de compétences. Les responsables des sites de production pharmaceutiques ne dérogeant pas à la règle, il est vital pour eux de développer une analyse fine et une gestion rigoureuse de leur plan de formation, en lien avec les objectifs de production à plus ou moins long terme.

Cependant, la formation coûte cher et mobilise non seulement les opérateurs mais aussi les équipements si celle-ci implique une partie pratique.

Toujours dans cette optique de responsabilisation, il serait pertinent de former les opérateurs au traitement des écarts, et leur transmettre la manière de réaliser l'investigation sur un écart



et d'évaluer sa criticité pour le process. Etant donné qu'ils constatent souvent les premiers les écarts, ils sont les plus à même de renseigner et traiter ces anomalies.

Les possibilités de délégation de compétences sont donc très vastes. L'essentiel étant de réussir à intégrer les personnes dans le projet, à les motiver et les faire s'intéresser pour qu'ils gardent l'objectif en mémoire, tout au long de l'évolution de ce projet.

Manager un transfert de compétence sous la forme d'une formation est un gage de réussite, mais tout est à faire pour obtenir cette réussite. C'est à nous de « manager notre management » pour assurer l'efficience attendue par tous.

La finalité d'un projet d'habilitation est de développer une méthode basée sur la réglementation d'une part et sur l'analyse du process d'autre part, pour optimiser la formation des opérateurs. Le but étant toujours d'améliorer le niveau de qualité de l'entreprise mais aussi d'assurer la pérennité de l'habilitation pour permettre son utilisation à long terme. Le projet se doit toujours d'être pratique et facile à utiliser au quotidien.

BIBLIOGRAPHIE



1. www.leem.org, Septembre 2011.
2. Resnick L. B., 1987. Learning in school and out. Educational Researcher, 16(9) : 13-20
3. Gillet P., Cepec, 1991. Construire la formation - Outils pour les enseignants et les formateurs, Ed. ESF(Paris) – Collection Pédagogie, 158 p.
4. Falek H., 2010. Le guide de la formation professionnelle en entreprise, Ed. Gualino (Paris), 334 p.
5. Hougron T., 2009. La conduite de projets, Ed. Dunod (Paris), 437 p.
6. Doubet M., 2010. Concevoir son plan de formation 2^{ème} Edition, Collection Prakit, Ed. Gereseo, 125 p.
7. Ministère de L'éducation, 2002. L'ingénierie de la formation professionnelle et technique, Cahier 4 Mise en œuvre locale de la formation, 69 p.
8. Jacob R., 1999. La fonction formation et développement de la main-d'œuvre et l'innovation diffuse, quelques pistes de réflexion et d'action. Relations Industrielles / Industrial Relations, 54(3) : 472-488.
9. Sims R. R., 1998. Reinventing training and development, Quorum books (Westport), 182 p.
10. Baldwin T. T. et Ford J. K., 1988. Transfer of training : a review and directions for future research. Personnel Psychology, 41: 63-105.
11. Lave J., 1996. The practice of learning Understanding practice perspectives on activity and context. Cambridge University Press (Cambridge), p. 3-32.
12. Pastré P., 1997. Didactique professionnelle et développement. Psychologie française, 42(1) : 89-100.
13. Bouchard J.M. et Gagnon M., 1998. L'habilitation « empowerment » dans les organisations coopératives, Cahier de la chaire de coopération Guy-Bernier n°1298-099, Université du Québec (Montréal) 54 p.
14. <http://www.nancy.cci.fr/uploads/assets/files/developpeur/Methode%20HACCP.pdf>, janvier 2012.
15. Blanchard K. *et al.* , 1986. Le leader et la minute du succès. (Interéditions, Paris), 128 p...
16. Hersey, P., 1989. Le leader situationnel. Les Ed. d'Organisation, Paris.
17. Carlos J.P., Randolph A., Blanchard K., 1997. Comment réussir l'empowerment dans votre organisation ? Coll. Réussite professionnelle, Paris : Edition Un monde différent.



18. Noyé D., Levy Berger J., 2009. Manager en transversal : Le management indirect. Ed. Insep Consulting, 49 p.
19. Beche C. *et al.*, Responsabilisation : les hommes acteurs du changement = Empowerment, 2002. STP Pharma pratiques, 12 (5) 224-229.
20. AFNOR, Norme NF X 50-790, décembre 1995, Activités de service de nettoyage industriel - lexique de la propreté.
21. Laban F. *et al.*, 1996. Validation des procédés de nettoyage, Rapport d'une commission SFSTP, S.T.P. Pharma Pratiques, 6 (1), 5-40.
22. McCormick Y., Cullen L.F., 1993. Cleaning validation. Drugs and the pharmaceutical sciences, 57, 319-349.
23. AFNOR, Norme NF EN ISO 14644-6, Septembre 2007. Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Partie 6 : Vocabulaire.
24. Kluger D., Pochard G., Mrozek S., Schlusser G., Vogeles T., Bousser *et al.*, 1981. Hygiène en industrie alimentaire, Henkel France SA, 116 p.
25. Nickel D., Speckmann H.D., Von Rybinski W., 1995. Interfacial tension and wetting as parameters for product characterization. Tenside Surfactants Det. 32, 470-474.
26. AFNOR, Norme NF EN ISO 862, 1995. Agents de surface – Vocabulaire.
27. F. FAUCHER, 1995. Nettoyage en production pharmaceutique, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université de Limoges.
28. G-biosciences, 2009, Detergents : A Handbook & Selection Guide to Detergents & Detergent Removal, Bulletin technique, 16 p.
29. Ducruet L, 2010, Bon usage des désinfectants, Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales sud-est, 6 p.
30. Leblanc A., 1998. Establishing scientifically justified acceptance criteria for cleaning validation of finished drug products, Pharm. Techn., 22, 136-148.
31. Institut National de Recherche et de Sécurité, 2006. L'habilitation en électricité : Démarche en vue de l'habilitation du personnel, 16 p.

ANNEXES

**ANNEXE 1 : Temps passé au contrôle des nettoyages**

G16														
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
NOMBRE DE CONTRÔLE-NETTOYAGE														
ATELIERS \ SEMAINES	S09	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	S18	S19	S20	S21	S22
PESEE IDEOS	1	1	1	1	1	1								
TAMISAGE IDEOS	1	1	1	1	1	1								
BOHLE IDEOS	1	1	1	1	1	1								
KEVIN	1	1	1	1	1	1								
2090	1	1	0	1	1	1								
2200	1	0	1	0	1	1								
3200	0	1	0	1	0	0								
PESEE 2	10	10	13	15	14	7								
BOHLE 2	3	3	4	4	7	1								
TAMISAGE 2	2	4	3	2	2	1								
P2000	1	1	1	0	0	0								
SEJONG	0	2	2	2	1	1								
MR-20	1	1	1	1	0									
LODIGE	2	2	1	1	1									
DUMOULIN	0	1	0	0	0	0								
MARS														
AVRIL														
MAI														
DUREE CORRESPONDANTE DE CONTRÔLE (min) HEBDOMADAIRE														
ATELIERS \ SEMAINES	S09	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	S18	S19	S20	S21	S22
PESEE IDEOS	10	10	10	10	10	10	0	0	0	0				
TAMISAGE IDEOS	10	10	10	10	10	10	0	0	0	0				
BOHLE IDEOS	10	10	10	10	10	10	0	0	0	0				
KEVIN	20	20	20	20	20	20	0	0	0	0				
2090	20	20	0	20	20	20	0	0	0	0				
2200	20	0	20	0	20	20	0	0	0	0				
3200	0	20	0	20	0	0	0	0	0	0				
Curves BOHLE	20	20	25	25	40	10	0	0	0	0				
PESEE 2	50	50	65	75	70	35	0	0	0	0				
TAMISAGE 2	20	40	30	20	20	10	0	0	0	0				
BOHLE 2	30	30	40	40	70	10	0	0	0	0				
P2000	20	20	20	0	0	0	0	0	0	0				
SEJONG	0	20	20	20	10	10	0	0	0	0				
MR-20	20	20	20	20	0	0	0	0	0	0				
LODIGE	40	40	20	20	20	0	0	0	0	0				
DUMOULIN	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0				
MARS														
AVRIL														
MAI														

Ariel														
10 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 % 000 2,00 0,00														

**ANNEXE 2 : Imprimé d'identification d'atelier**

4310/026 C) Procédure N°3-003 et 8-001
INNO THERA CHOUZY

EN PRODUCTION (feuille verte)

Désignation - Présentation - n° de lot : 	Toxicité (Entourer le symbole concerné, sinon à case "sans liste") sans liste
Ligne / Machine / Matériel utilisé : 	liste 1 liste 2

TEMPS DE PRODUCTION

DEBUT	Date :	Heure :	Visa :
FIN	Date :	Heure :	Visa :

A NETTOYER

(Selon le cas, coller ici l'étiquette PROPRE ou VIDE)

Vide effectué par Date : Visa :	Nettoyage effectué par Date : Visa :
Vide vérifié par Date : Visa :	Nettoyage vérifié par Date : Visa :
	Vérification matériel avant démarrage suite à un propre, effectué par : Date : Visa :
	Date de péremption du nettoyage (Ajouter 1 mois par rapport à la date du nettoyage) Date :
	Renettoyage effectué par
	Renettoyage vérifié par Date : Visa :
	Date de péremption du renettoyage :

Mise à jour le 01/04/08

Ce document a été imprimé le 14/06/2011 le 10.43.04
UNQUALITE - INFO a été imprimé le 10.42.56 en
produit valide

**ANNEXE 3 : Imprimé de production**

4310/334

DINOTHEBA CHOUZY

Cf. procédure N°8078

ATELIER : TAMISAGE IDEOS BAS	
OF : Désignation : Présentation : N° de lot :	Toxicité Sans liste   liste 1 liste 2
DEBUT : Date : Heure : Visa : EN PRODUCTION	
FIN : Date : Heure : Visa :	
A NETTOYER (Cf. MO n° 8.007) (Coller ici l'étiquette PACPAC ou VIDE selon l'opération réalisée)	
Vide effectué par Date : Visa :	Nettoyage hebdo effectué par Date : Visa : Péréemption du nettoyage :
Vide vérifié par Date : Visa :	Nettoyage vérifié par Date : Visa :
Vérification matériel avant démarrage suite d'un propre, effectué par : Date : Visa :	
Renettoyage effectué par Date : Visa : Péréemption du renettoyage :	
Renettoyage vérifié par Date : Visa : Commentaires :	

Mis à jour le 24/06/11

ATELIER : TAMISAGE IDEOS BAS

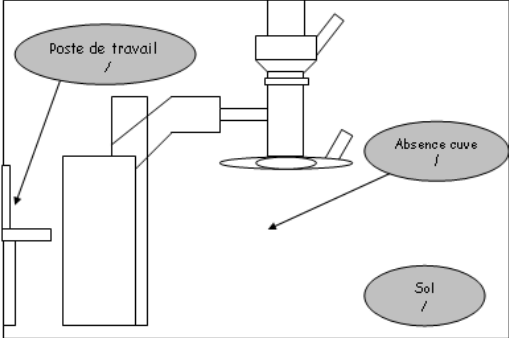


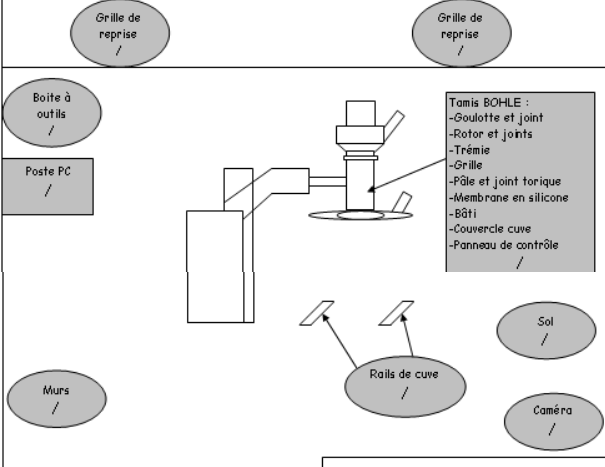
Schéma à compléter uniquement en cas de vide de ligne.

ATELIER : TAMISAGE IDEOS BAS

OF :
Désignation :
Présentation :
N° de lot :

Schéma à compléter uniquement en cas de Nettoyage :

S'équiper d'un masque et de gants et se référer au Mode opératoire N°8.007 pour la réalisation et la vérification du nettoyage.



Grille de reprise /

Boîte à outils /

Poste PC /

Murs /

Rails de cuve /

Sol /

Caméra /

Tamis BOHLE :
-Goulotte et joint
-Rotor et joints
-Trémie
-Grille
-Pôle et joint torique
-Membrane en silicone
-Bâti
-Couvercle cuve
-Panneau de contrôle /

Date : Réalisation du nettoyage Visa :	Date : Vérification du nettoyage Visa :
Commentaires :	



ANNEXE 4 : Présentation Powerpoint de la formation théorique

PLAN:

- Introduction
- La vérification du nettoyage
- La réalisation des propres en fabrication
- Conclusion
- Evaluation théorique

PLAN:

- Introduction
- La vérification du nettoyage
- La réalisation des propres en fabrication
- Conclusion
- Evaluation théorique

Pourquoi cette formation ?

- Efficacité de la vérification
 - Ilots
 - Attente
- Homogénéisation des pratiques
 - Procédures
 - Imprimés
 - Evaluations

LA VERIFICATION DU NETTOYAGE

- Ce que l'on attend du Vérificateur:
 - Vérifier la propreté visuelle
 - Contrôler les points critiques
 - Attitude professionnelle et responsable
 - Respecter les procédures de nettoyage et de vérification
 - § « Contrôle du nettoyage »
 - Tracer la vérification du nettoyage
 - § « Enregistrement »

ATELIER : PESEZ AUTRES PRODUITS

ATELIER : PESEZ AUTRES PRODUITS

RAPPEL BPF sur le nettoyage:

- 3.2 « [...] Les locaux **doivent être nettoyés** et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées. »
- 5.19 « Des mesures techniques ou une organisation appropriée doivent pouvoir limiter la contamination croisée, comme par exemple [...] la **vérification de l'absence de résidus** et l'usage d'étiquettes mentionnant le statut «nettoyé» ou «non nettoyé» du matériel. »
- 5.35. « Avant de commencer toute opération de fabrication, il convient de s'assurer de la propreté de la zone de travail et du matériel ; toute matière première, produit, résidu de fabrication antérieure ou document **devenu inutile doivent être éliminés.** »

RAPPEL: 4 Types de Contaminations

- Chimique
- Particulaire
- Microbienne
- Croisée

Rappel des risques:

1. Risque de mélange et confusion
2. Risque de contamination particulaire et microbiologique

BILAN CONTAMINATIONS:

Contamination	Chimique	Particulaire	Microbienne	Croisée
Multiproduit	✓	✓	✓	✓
Monoproduit	✓	✓	✓	✓

QUELLE QUE SOIT LA VERIFICATION, AUCUNE TRACE N'EST ACCEPTABLE

RAPPEL

- Conséquences d'une contamination croisée:
 - Fiche écart
 - Investigations
 - Mise en quarantaine du lot
 - Destruction ou recyclage du lot
 - Nettoyage complet
 - Risque pour le patient

= PERTES POUR TOUT LE GROUPE

RAPPEL

- Conséquences d'une contamination croisée:
 - Fiche écart
 - Investigations
 - Mise en quarantaine du lot
 - Destruction ou recyclage du lot
 - Nettoyage complet
 - Risque pour le patient

= PERTES POUR TOUT LE GROUPE

PROPRETÉ REQUISE:

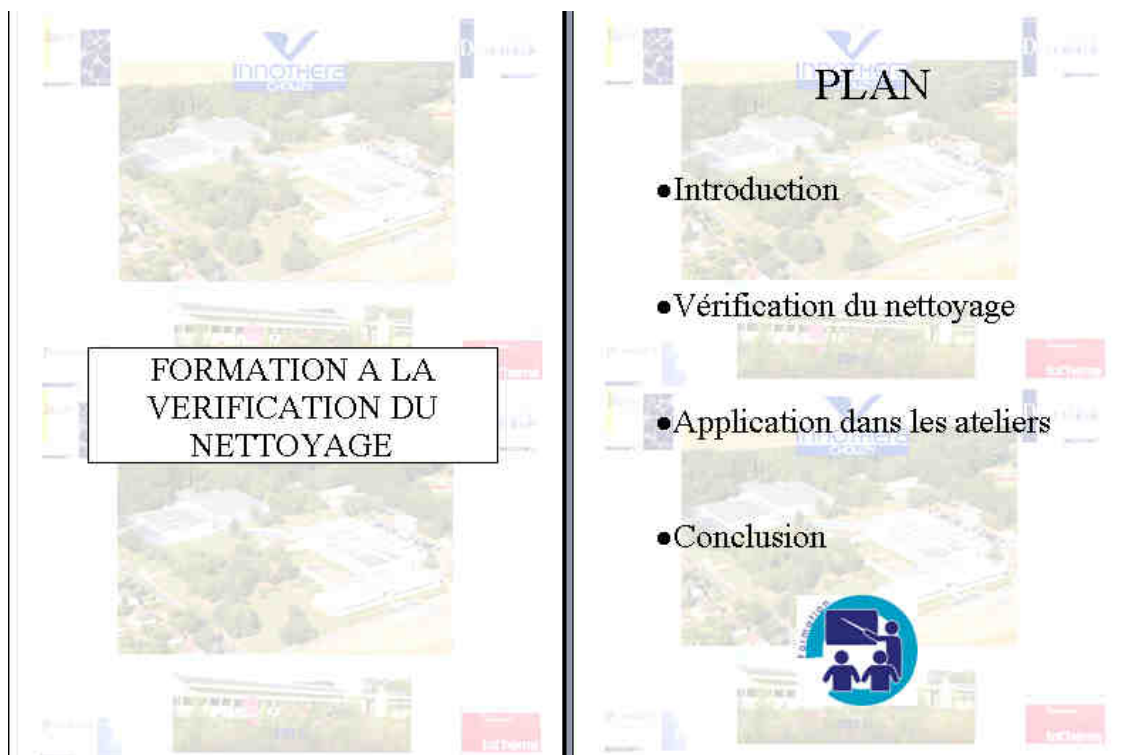
- Propreté visuelle ou macroscopique:
 - « La propreté est l'absence de saleté, incluant poussière, tache, et trace. »
- On peut distinguer :
 - propreté physique (élimination des saletés)
 - propreté chimique (élimination des résidus de détergent)
 - propreté microbiologique (élimination des micro-organismes)
- Aucune tolérance
 - sur les zones contact produit

POINTS CRITIQUES





ANNEXE 5 : Livret de formation





VERIFICATION DU NETTOYAGE

Ce que l'on attend du vérificateur :

- CONTRÔLER les points critiques
- VÉRIFIER le nettoyage
- TRACER la vérification

Engagement et Responsabilité

Respecter les procédures :

- ⇒ Procédure de vérification générale
- ⇒ § Contrôle du nettoyage dans les procédures spécifiques des ateliers

Propreté visuelle :

« La propreté est l'absence de salissure, incluant poussière, tache, et trace. »



VERIFICATION DU NETTOYAGE

POINTS CRITIQUES :

« Critère séparant l'acceptable de l'inacceptable »

- ⇒ Contact produit
- ⇒ Encrassement fréquent
- ⇒ Difficile à nettoyer

CCP

Après nettoyage, un point critique ne doit contenir aucune trace du lot précédent

Rappel CONTAMINATIONS :

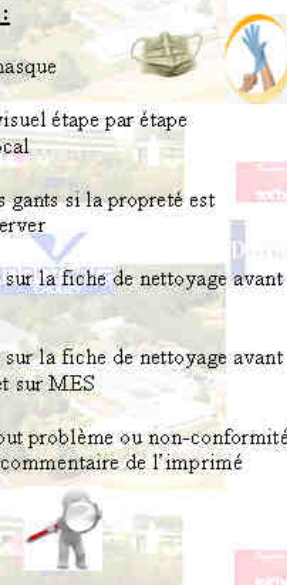
- ⇒ Chimique
- ⇒ Particulaire
- ⇒ Microbiologique
- ⇒ CROISEE



VERIFICATION DU NETTOYAGE

EN PRATIQUE :

- ⇒ Gants et masque
- ⇒ Contrôle visuel étape par étape équipement local
- ⇒ Utiliser les gants si la propreté est difficile à observer
- ⇒ Consigner sur la fiche de nettoyage avant remontage
- ⇒ Consigner sur la fiche de nettoyage avant redémarrage et sur MES
- ⇒ Signaler tout problème ou non-conformité dans la partie commentaire de l'imprimé



VERIFICATION DU NETTOYAGE CAS PARTICULIERS

Présence de traces :

- ⇒ Nettoyage des traces à l'alcool à 70
- ⇒ Ajouter commentaires
- ⇒ Tracer la conformité sur la fiche de nettoyage une fois rennettoyé
- ⇒ Log MES et prévenir un chef d'équipe si risque de problème pour la suite du process

Nettoyage incomplet :

- ⇒ Renettoyage si non-conformité
- ⇒ Tracer le renettoyage et sa vérification sur la fiche d'identification d'atelier





ANNEXE 6 : Poster de la formation théorique



**HABILITATION A LA
VERIFICATION DU NETTOYAGE
EN FABRICATION**

PLAN

THEMES	CONTENU	DUREE
Introduction	- Présentation - Plan	5 min
La vérification du nettoyage	- Les attentes - Rappels - Propreté visuelle	10 min
Les propres	- La pratique - Cas particuliers	10 min
Conclusion	- Bilan et questions	5 min
Evaluation théorique	- QCM et correction	15 min
		TOTAL 45 min



**Annexe 7 : Q.C.M. d'évaluation théorique de la vérification du nettoyage**

Q.C.M. HABILITATION AU CONTROLE DES NETTOYAGES EN FABRICATION																										
Nom :	Visa stagiaire :	Service :	Date :	Note : / 10 (Validé si note > 7)	Commentaires :	DATE/VISA Formateur :																				
1. Quels sont les 4 grands types de contaminations ? 1. _____ 2. _____ 3. _____ 4. _____ 2. Quels seraient les impacts possibles d'une contamination croisée ? ☐ Un nettoyage à l'alcool ☐ Un risque pour la santé du patient ☐ Une destruction du lot 3. Comment dois-je vérifier un nettoyage ? ☐ Je rentre dans l'atelier et signe d'avance l'imprimé de production ☐ Je mets des gants ☐ Je mets un masque ☐ Après vérification, je ne signe que le recto de l'imprimé de production ☐ Je signe tout l'imprimé aux endroits requis 4. Qu'est-ce qui est attendu de la vérification du nettoyage ? ☐ Un contrôle du nettoyage pour limiter les contaminations croisées ☐ Une conscience professionnelle ☐ Vérifier le plus rapidement possible ☐ Signer un propre sans le vérifier pour gagner du temps ☐ Tracer sa vérification sur les fiches de production 5. A quoi sert la traçabilité de la vérification du nettoyage ? ☐ Vérifier que rien n'a été oublié lors de la traçabilité du nettoyage ☐ Vérifier un vide de ligne ☐ Prouver que le matériel est propre pour le dossier de lot suivant 6. Pourquoi faut-il signaler la présence de traces ? ☐ Pour limiter le risque d'une contamination microbienne ☐ Pour limiter le risque d'une contamination particulière ☐ Pour limiter le risque d'une contamination croisée ☐ Pour que l'opérateur nettoie tout l'atelier ☐ Pour permettre une amélioration de la méthode de nettoyage 7. Lors d'une vérification, plusieurs parties n'ont pas du tout été nettoyées : ☐ Je signe la conformité du nettoyage car je fais passer ces parties à l'alcool ☐ Je fais nettoyer les parties concernées ☐ Je note le nettoyage complet des pièces concernées dans la zone Commentaire 8. Qu'est-ce qu'un point critique ? ☐ Une zone à ne surtout pas nettoyer ☐ Une zone facile d'accès ☐ Une zone dont le nettoyage est plus difficile ☐ Une zone de contact avec le produit 9. Je renseigne un document de vérification de nettoyage : ☐ Je remplis le suivi au fur et à mesure de l'exécution de la vérification ☐ Je remplis ce que j'ai contrôlé et je barre ce qui n'est pas à vérifier ☐ Je remplis ce que j'ai contrôlé et je laisse vide ce qui n'est pas à vérifier 10. Je constate qu'il reste des traces sur une pièce démontée : ☐ Je fais passer une lingette imbibée d'alcool à 70° pour enlever la trace ☐ Je note le repassage à l'alcool de cette pièce dans les commentaires ☐ Je fais nettoyer tout l'atelier ☐ Je laisse pour cette fois ☐ J'en parle systématiquement à un chef d'équipe																										
EVALUATION DE LA FORMATION																										
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">☐ Satisfaction globale :</td> <td style="width: 5%;">A</td> <td style="width: 5%;">B</td> <td style="width: 5%;">C</td> <td style="width: 5%;">D</td> </tr> <tr> <td>☐ Qualité du formateur (pédagogie, animation) :</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>☐ Ce que vous avez appris répond à vos besoins et attentes :</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> <td>D</td> </tr> <tr> <td>☐ Possibilité d'application concrète en situation de travail :</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> <td>D</td> </tr> </table> A : Très bien - B : Bien - C : Moyen - D : Insuffisant Commentaires et/ou suggestions concrètes d'amélioration : 							☐ Satisfaction globale :	A	B	C	D	☐ Qualité du formateur (pédagogie, animation) :	A	B	C	D	☐ Ce que vous avez appris répond à vos besoins et attentes :	A	B	C	D	☐ Possibilité d'application concrète en situation de travail :	A	B	C	D
☐ Satisfaction globale :	A	B	C	D																						
☐ Qualité du formateur (pédagogie, animation) :	A	B	C	D																						
☐ Ce que vous avez appris répond à vos besoins et attentes :	A	B	C	D																						
☐ Possibilité d'application concrète en situation de travail :	A	B	C	D																						



ANNEXE 8 : Scenarii de non-conformités volontaires pour l'évaluation pratique

HABILITATION AU CONTROLE DES NETTOYAGES EN FABRICATION

ÎLOT 1 :

Pesées :

	CAS 1	CAS 2	CAS 3
Piège 1	Sur balance ou derrière	Sur cloison derrière pont	Sur sol derrière pont
Piège 2	Derrière rambarde de sécurité	Derrière table des balances	Grille de reprise
Piège 3	Sur poste PC	A l'arrière de l'écran de pesée	Sur le pont de pesée

ÎLOT 2 :

Tamissage Idéos :

	CAS 1	CAS 2	CAS 3
Piège 1	Goulotte	Pièces tamis	TV
Piège 2	Sol	Poste PC	Grille de reprise
Piège 3	Cloison	Rails de cuve	Rotor

Tamissage Autre :

	CAS 1	CAS 2	CAS 3
Piège 1	Goulotte	Poste PC	Pièces tamis
Piège 2	Grille de reprise	Cloison	Rotor
Piège 3	Sous transpalette	Goulotte d'évac.	Rails de cuve

Tamissage BOHLE :

	CAS 1	CAS 2	CAS 3
Piège 1	Pales	Logements des vis papillon	Arrière bâti mélangeur
Piège 2	Bâti	Rails de cuve	Cloison
Piège 3	Grille de reprise	Grille de reprise	Couvercle

Tri fabrication :

	CAS 1	CAS 2	CAS 3
Piège 1	Rouleaux	Poste PC	
Piège 2	Balance	Sur ou sous table	
Piège 3	Grille de reprise	Sol	

**ANNEXE 10 : Matrice d'habilitation au contrôle du nettoyage en fabrication**

MATRICE D'HABILITATION DU CONTRÔLE DES NETTOYAGES EN FABRICATION																
Opérateur	DATE D'HABILITATION						CONTRÔLES DE LA VERIFICATION DU NETTOYAGE									
	PESEES	TAMISAGES TRI et BOHLE	SEJONG MR20 TURBINES	TOTHEMA	FETTE	GRANULATION	Contrôle 1			Contrôle 2			Contrôle 3			Contrôle
	DATE	VISA	C / NC	DATE	VISA	C / NC	DATE	VISA	C / NC	DATE	VISA	C / NC	DATE	VISA	C / NC	DATE
RE																
RS																
TB																
TE																
NP																
I	25/07/11						25/07/2011	GCOR	C							
NC	25/07/11						25/07/2011	GCOR	C							
UX																
ONT	22/07/11						22/07/2011	GCOR	C							
KL																
INE PEPIN L																
ET T																
DL																
UD A																
RC																
TA																
IT	25/07/11						25/07/2011	GCOR	C							
SS																
TD																
UC																
RO																
MA																
EAUD																
IN ELAURENT																
RY																
IO																
AM																
HLE M																
DS																
ONT																
ER J																
IDE																
LC																
J																
GIRARD.D																
ERO																
OUS S																
SNOLX																
S GILLE																
M NSIRI																
ET.S																
RD																

Vu, le Président du jury,

Frédéric DEHAUT

Vu, le Directeur de thèse,

Aurélie BILLON CHABAUD

Vu le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénoms : CORDIER – Guillaume Michel Pascal

Titre de la thèse :

Habilitation au contrôle du nettoyage en production pharmaceutique

Résumé de la thèse :

Le nettoyage des équipements et des locaux représente une étape capitale en production pharmaceutique. Les formations en entreprise ont pour but d'habiliter le personnel et donc d'augmenter l'efficacité et la productivité.

Mettre en place une habilitation des opérateurs permet d'atteindre cet objectif d'efficacité car ce sont eux qui sont les plus à même de contrôler la qualité du nettoyage du matériel qu'ils utilisent au quotidien.

De la qualité du management et de la communication dépendra la réussite de la mise en place d'un projet de ce type.

Cette thèse décrit comment mettre en place une habilitation des opérateurs au contrôle du nettoyage en production pharmaceutique, au travers de l'exemple du site d'INNOTHERA à Chouzy-sur-Cisse.

MOTS CLÉS

HABILITATION – NETTOYAGE – FORMATION – PROPRETÉ VISUELLE

JURY

PRÉSIDENT :	Dr. Frédéric DEHAUT, Professeur associé, Laboratoire de pharmacie galénique et industrielle
DIRECTEUR :	Dr Aurélie BILLON-CHABAUD, Maître de conférences, Laboratoire de pharmacie galénique et industrielle
ASSESEUR :	Dr. Marc CUDELOU, Pharmacien 17 allée Bellevue 41260 LA CHAUSSEE SAINT VICTOR
