

N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à l'UFR Sciences de Santé
de Dijon

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

soutenue publiquement le 15 décembre 2022

par

Sophie BILLIARD

Née le 25 juillet 1996 à Auxerre (89)

LA DEMARCHE D'AMELIORATION CONTINUE AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : CAS PRATIQUE SUR L'AUGMENTATION DES RENDEMENTS D'UN PROCEDE ASEPTIQUE

JURY :	M. ANDRES Cyrille	(Président)
	Mme PILLOT Anaïs	(Directeur)
	Mme JOUANS Mélissa	(Membre invité)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

N° de thèse :

THÈSE

Présentée
à l'UFR Sciences de Santé
de Dijon

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

soutenue publiquement le 15 décembre 2022

par

Sophie BILLIARD

Née le 25 juillet 1996 à Auxerre (89)

LA DEMARCHE D'AMELIORATION CONTINUE AU SEIN DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : CAS PRATIQUE SUR L'AUGMENTATION DES RENDEMENTS D'UN PROCEDE ASEPTIQUE

JURY :	M. ANDRES Cyrille	(Président)
	Mme PILLOT Anaïs	(Directeur)
	Mme JOUANS Mélissa	(Membre invité)

Vice – Doyen : M. Eric LESNIEWSKA

Professeurs

CHAMBIN Odile	Pharmacotechnie
GROS Claude	Chimie organique
HEYDEL Jean-Marie	Biochimie, biologie moléculaire
LESNIEWSKA Eric	Biophysique
NEIERS Fabrice	Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
OFFER Anne-Claire	Pharmacognosie
TESSIER Anne	Physiologie
VERGELY-VANDRIESSE Catherine	Physiologie, Physiopathologie

PU-PH

BOULIN Mathieu	Pharmacie clinique
KOHLI Evelyne	Immunologie, Virologie
GIRODON François	Hématologie
SCHMITT Antonin	Pharmacologie, Pharmacie clinique

Professeurs Emérites

BELON Jean-Paul	Pharmacologie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth	Pharmacognosie
ROCHETTE Luc	Physiologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille	Pharmacotechnie
ASSIFAQUI Ali	Pharmacotechnie
BARBIER Elodie	Chimie analytique
BAS Mathilde	Biochimie Clinique
BASSET Christelle	Immunologie, hématologie
BERARD Véronique	Pharmacotechnie
BOUYER Florence	Pharmacologie
BOUYER Frédéric	Chimie physique, Chimie générale
BRUGUIERE Antoine	Pharmacognosie
BURGY Olivier	Biologie Cellulaire
COLLIN Bertrand	Chimie Thérapeutique, Radiopharmacie
DESBOIS Nicolas	Chimie organique
FAURE Philippe	Biochimie générale et clinique
GUERRIAUD Matthieu	Droit pharmaceutique
LEMAITRE Jean-Paul	Bactériologie
MELoux Alexandre	Physiologie
ROCHELET Murielle	Chimie analytique
SEGUY Nathalie	Mycologie médicale, botanique
VIENNEY Fabienne	Biophysique
WENDREMAIRE Maëva	Toxicologie

MCU-PH

CRANSAC Amélie	Pharmacie clinique
FAGNONI Philippe	Pharmacie clinique
SAUTOUR Marc	Biodiversité végétale et fongique

ATER/Enseignants Contractuels

LOPEZ Tatiana	Toxicologie
----------------------	-------------

PAST

BERNARD Dominique-Alain
CADOT Rachel
DEMOULIN-GIRAUD Celia

*NB : Les noms en **gras** peuvent être Président(e) de jury ou/et Directeur/Directrice de Thèse. Les autres enseignants ne peuvent être que Directeur/Directrice de Thèse.*

Mise à jour le 01 septembre 2022

NOTE

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A mon président de jury, M. Cyrille Andres, je vous remercie d'avoir accepté de présider ma thèse et de m'accompagner sur mon travail. Vous m'avez fait découvrir le milieu de la production pendant les cours de galénique les premières années de pharmacie puis en filière industrie, merci de m'avoir fait aimer ce domaine.

A ma directrice de thèse, Mme Anaïs Pillot, c'est un immense plaisir pour moi que tu aies dirigé ma thèse et que tu m'aies accompagnée sur le sujet complexe des rendements qui m'a occupé pendant mon année d'alternance. Merci de m'avoir initié et mis dans « le bain » de la production en me prenant en alternance dans ton service à Sanofi Maisons-Alfort. C'est un milieu difficile parfois mais si stimulant ! Je me souviendrai de nos réunions avec le service financier, des tris pour gouttes avec mes co-alternants, de nos sessions « ménage » des bureaux. Merci de la confiance que tu m'as accordée pour mes différentes missions et merci pour tes précieux conseils. Ta détermination au travail est et restera un véritable exemple pour moi.

A mon membre du jury, Mme Mélissa Jouans, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir accompagné sur mon travail, c'est un grand plaisir pour moi. Merci de m'avoir expliqué, fait découvrir et conseillé sur le milieu de la production pendant mes années de pharmacie. Ta « passion » pour la prod m'a donnée envie de me lancer !

Au responsable des activités « Opérations stériles » de Sanofi Maisons-Alfort, M. Nasr Eddine Mahi-Bahi, merci pour votre accueil au sein du service SAI et votre partage d'expérience.

A mes co-alternants, stagiaires et collègues de Sanofi, Camille, Audrey, Léa, Laurent, Nollan, Safiatou, Angéline et Marie. Merci pour cette année d'alternance passée à vos côtés, merci pour votre aide sur mon projet et votre bonne humeur quotidienne. Grâce à vous cette année fut encore plus belle !

A mes parents, maman et papa, je vous dédie cette thèse et si je suis là ce soir c'est en grande partie grâce à vous. Je vous remercie pour tout votre amour.

Papa, tu es mon étoile. Je te remercie d'avoir toujours veillé sur moi et de m'avoir protégé. Je n'ai cessé de penser à toi en écrivant ma thèse. J'espère que tu es fier de moi et de voir que j'ai réalisé mon rêve de petite fille qui était de devenir pharmacienne.

A ce que j'ai de plus cher au monde, maman, sache que je n'y serais jamais arrivée sans toi. Merci pour ton soutien continu depuis ma toute première année de pharmacie, pour tes conseils quotidiens, pour la relecture de ma thèse, pour les heures passées au téléphone ensemble, pour tes bons petits plats. Merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'inonder de ton amour inconditionnel. Merci de m'avoir donné l'éducation et les valeurs qui font de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je me suis promise de te rendre fière et je continuerai à le faire pour toujours. Je t'aime très fort !

A ma grande sœur, Hélène, merci pour tout l'amour et la bienveillance que tu m'apportes. Tu es un rayon de soleil pour notre famille. Merci pour tes conseils, ton soutien quotidien et tout ce que tu fais pour moi. Je serai toujours là pour toi autant que tu l'es pour moi. Avec Jean, mon beau-frère qui est merveilleux, je vous aime fort !

A mon grand frère, Luc, merci pour ton rôle de grand frère et ce que tu fais pour notre famille. Merci pour ton soutien et tes nombreux conseils. Tu m'as offert avec Laura un beau cadeau, ton fils, que j'aime déjà beaucoup. Merci pour le beau rôle de devenir « tata » que vous m'avez donné. J'ai hâte de voir Martin grandir et évoluer. Vous occupez tous les trois une très grande place dans mon cœur !

A mes grands-parents paternels, à mon grand-père maternel, merci d'avoir été des grands-parents aimants. Merci pour votre force et de m'avoir donné le goût du travail. J'espère que de là où vous êtes, vous êtes fiers de votre petite fille pharmacienne.

A Mamo, merci pour tes nombreux appels et ton soutien pendant toute l'écriture de ma thèse. Je suis très heureuse que tu sois à mes côtés pour ma soutenance et de partager ce moment avec toi. Promis, mes études sont enfin terminées !

A tout le reste de ma famille, mes oncles et tantes, mes cousins, mon parrain et ma marraine, merci pour tous les beaux moments de vie passés ensemble.

A Paul, merci pour ton soutien quotidien et pour tous les instants de joie que tu m'apportes. Pour tous les beaux moments passés ensemble et ceux à venir. J'ai hâte de te rejoindre pour cette belle aventure à l'autre bout du monde.

A mes super copines de pharma, Constance, Jojo et Lison, vous êtes mes rayons de soleil. Rien que pour vous avoir dans ma vie, merci les études de pharmacie. Merci pour tous les moments de rire, de bonheur, de fête passés ensemble. Vous m'avez beaucoup apporté au quotidien, vous

comptez énormément pour moi. Je vous souhaite encore de vivre plein de belles aventures ensemble !

A mes copains de pharma, Martin, Axel, Ecosse, Souf, Samy, Flo, Jawad, Val, Arslan et Clément, merci pour toutes ces années de rire et de soirées. Je garderai toujours en souvenir notre rituel de se retrouver au Cosmos. J'espère qu'on continuera à se voir régulièrement !

A ma copine adorée de médecine, Mallau, merci pour toutes ces années d'étude à tes côtés, tous ces midis passés ensemble à la cafet, les soirées médecine, les soirées à Beaune. Merci d'être toujours là pour moi. J'espère qu'on vivra encore plein de choses ensemble !

A ma super copine kiné, Manon, merci pour ces soirées de folie passées ensemble. Je suis si heureuse de t'avoir rencontré à Beaune. Merci d'être là pour moi et de toujours penser à moi pour aller boire un verre !

A mon copain kiné, Arthur, qu'est-ce que on a pu rire pendant ces années à la fac. Merci pour tous ces beaux moments et j'espère qu'on arrivera à se revoir plus souvent.

A mes copines de médecine et de Beaune, Amélie, Emma et Léa, merci pour tous les moments festifs passés ensemble. J'espère qu'il y en aura plein d'autres. Vous êtes géniales !

A mes copains de lycée, et surtout à Arnaud et Matthieu, merci pour tous les bons moments passés ensemble. Vous comptez beaucoup pour moi. De Grenoble à Paris...j'ai hâte de vous revoir plus souvent pour faire la fête !

A ma meilleure amie d'enfance, Julie, les occupations de la vie nous ont éloignées mais c'est toujours un bonheur de se retrouver. Je garde dans mon cœur tous les beaux souvenirs que nous avons vécus. J'espère qu'on arrivera à trouver du temps pour se retrouver « comme avant » !

Aux copains du master de Paris, Camille, Audrey Maillard, Robin, Coco et Audrey Millon, merci d'avoir égayé ma dernière année de pharmacie et pour tous les bons moments passés en cours ou après autour d'une bière. Je vous souhaite le meilleur pour la suite.

A mes collègues de Sanofi Pasteur à Marcy-l'Étoile devenus des amis, Baptiste Fulco, Florian et Baptiste Delargillière, merci d'avoir rendu cette expérience professionnelle de 7 mois plus belle !

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	5
TABLE DES MATIERES	8
TABLE DES FIGURES.....	12
TABLE DES TABLEAUX	13
LISTES DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION.....	15
1 L'AMELIORATION CONTINUE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	16
1.1 GENERALITES	16
1.1.1 <i>L'industrie pharmaceutique</i>	16
1.1.2 <i>Le pharmacien responsable</i>	17
1.1.3 <i>La démarche d'amélioration continue</i>	18
1.2 LES REFERENTIELS QUALITE.....	19
1.2.1 <i>Les Bonnes Pratiques de Fabrication</i>	19
1.2.2 <i>International Conference of Harmonisation</i>	20
1.3 ÉVOLUTION DE LA PERFORMANCE DES SYSTEMES DE PRODUCTION.....	21
1.3.1 <i>Naissance des modèles industriels modernes</i>	21
1.3.2 <i>Émergence du modèle japonais</i>	25
1.3.3 <i>Amélioration de la performance : de 1970 à nos jours</i>	27
1.4 LA DEMARCHE LEAN DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	29
1.4.1 <i>Définition du Lean</i>	29
1.4.2 <i>Les principes du Lean</i>	29
1.4.2.1 <i>Définir la valeur</i>	30
1.4.2.2 <i>Identifier la chaîne de valeur</i>	30
1.4.2.3 <i>Favoriser l'écoulement des flux</i>	30
1.4.2.4 <i>Tirer les flux</i>	30
1.4.2.5 <i>Viser la perfection</i>	31
1.4.3 <i>Les outils du Lean</i>	31
1.4.3.1 <i>Les mudas</i>	31
1.4.3.2 <i>Le 5S</i>	34
1.4.3.3 <i>Le PDCA</i>	36

1.4.3.4	La cartographie de la chaîne de valeur.....	37
1.4.3.5	Le SMED : Single Minute Exchange of Die.....	38
1.4.3.6	Le Juste-à-Temps	39
1.4.3.7	Le management visuel.....	39
1.4.4	<i>Les intérêts et les limites de la démarche Lean.....</i>	40
1.4.4.1	Les impacts positifs	41
1.4.4.2	Les limites du Lean	41
2	LA PRODUCTION ASEPTIQUE DES PREPARATIONS INJECTABLES.....	42
2.1	LES PREPARATIONS INJECTABLES	42
2.1.1	<i>Généralités</i>	42
2.1.2	<i>Caractéristiques</i>	43
2.1.2.1	La stérilité.....	43
2.1.2.2	L'apyrogénicité	44
2.1.2.3	L'isotonie	44
2.1.2.4	La limpidité	44
2.1.2.5	La neutralité.....	44
2.1.3	<i>Techniques de stérilisation des préparations injectables</i>	45
2.1.3.1	La méthode de destruction des microorganismes	45
2.1.3.2	La méthode d'élimination des microorganismes	46
2.2	LES ZONES A ATMOSPHERE CONTROLEE	47
2.2.1	<i>Les différentes classes de propreté.....</i>	47
2.2.2	<i>Les différentes enceintes.....</i>	49
2.2.2.1	La zone conventionnelle.....	49
2.2.2.2	Le RABS (Restricted Access Barrier Systems)	50
2.2.2.3	L'isolateur	51
2.3	LE PROCESSUS DE FABRICATION DES SOLUTIONS INJECTABLES	52
2.3.1	<i>La préparation du matériel</i>	52
2.3.2	<i>La préparation de la solution.....</i>	52
2.3.3	<i>La répartition aseptique de la solution</i>	53
2.3.3.1	La pulvérisation.....	53
2.3.3.2	L'introduction du tub	53
2.3.3.3	Le remplissage aseptique	54
2.3.3.4	La sortie au niveau de la zone poumon	55

2.3.4	<i>L'inspection visuelle et le conditionnement</i>	55
2.4	LES CONTROLES DE LA QUALITE DES INJECTABLES	56
2.4.1	<i>Les contrôles en cours de production</i>	56
2.4.1.1	Le contrôle de poids	56
2.4.1.2	Le contrôle des débits d'azote	57
2.4.1.3	Le contrôle particulière	57
2.4.1.4	Le contrôle d'absence de gouttes dans les joints de piston	57
2.4.2	<i>Les contrôles analytiques</i>	58
2.4.3	<i>Les contrôles biologiques</i>	58
2.5	LA MAITRISE DE LA CONTAMINATION DES PRODUITS INJECTABLES	58
2.5.1	<i>La contamination</i>	58
2.5.1.1	Définition de la contamination	58
2.5.1.2	Les différents types de contamination.....	59
2.5.1.3	Les sources de contamination	60
2.5.2	<i>Les moyens de maîtrise de la contamination</i>	61
2.5.2.1	Les principes généraux de la maîtrise de la contamination.....	61
2.5.2.2	Nettoyage et désinfection	61
2.5.2.3	La validation du procédé et de l'asepsie	62
3	CAS PRATIQUE SUR L'AUGMENTATION DES RENDEMENTS D'UNE	
	LIGNE DE REMPLISSAGE ASEPTIQUE	63
3.1	PRESENTATION DE L'ENTREPRISE	63
3.1.1	<i>Présentation du groupe Sanofi</i>	63
3.1.2	<i>Présentation du site de Sanofi Maisons-Alfort</i>	64
3.1.3	<i>Présentation du service Seringues Auto-Injectables</i>	66
3.1.3.1	Présentation du service SAI	66
3.1.3.2	Production des seringues auto-injectables pré-remplies de Lovenox®	67
3.2	CONTEXTE ET OBJECTIF DU PROJET D'AMELIORATION DES RENDEMENTS DE LA LIGNE DE REMPLISSAGE R5	68
3.3	RECOLTE ET ANALYSE DES DONNEES RENDEMENTS	69
3.3.1	<i>État des lieux des rendements sur l'année 2020</i>	69
3.3.2	<i>Analyse des données sur l'année 2021 et suivi des rendements lot par lot</i>	71
3.3.3	<i>Analyse détaillée de six lots fabriqués</i>	74
3.4	COMMUNICATIONS AUTOUR DE L'INDICATEUR RENDEMENT	75

3.4.1	<i>Mise en place de l'indicateur rendement hebdomadaire au +QDCI niveau 2</i>	75
3.4.2	<i>Présentation et communication du projet lors de différentes réunions de l'entreprise</i>	76
3.5	OBSERVATIONS SUR LE TERRAIN	76
3.5.1	<i>Observations au niveau du bloc de division et de la zone poumon</i>	76
3.5.2	<i>Habilitations de la tenue millénaire et observations en ZAC</i>	77
3.6	ÉLABORATION DU PLAN D'ACTION	79
3.6.1	<i>Identification des axes de travail</i>	79
3.6.2	<i>Rédaction du TIP rendement R5</i>	80
3.6.3	<i>Mise en place du plan d'action et avancement du projet</i>	81
3.7	RESULTATS ET DISCUSSION	82
	CONCLUSION	84
	BIBLIOGRAPHIE	86
	ANNEXE 1 : SUIVI PNR R5 SUITE A INTERVENTION ET RAPPEL DE PROCEDURE	88
	ANNEXE 2 : SUIVI DES NESTS REBUTS AU NIVEAU DE LA ZONE POUMON	89
	ANNEXE 3 : STANDARD DE DIAGNOSTIC « ACTIONS EN CAS D'APPARITION DE GOUTTES DANS LES JOINTS DE PISTON »	90

Table des figures

Figure 1 - Cercle vertueux du fordisme (8).....	24
Figure 2 - Les différents gaspillages du Lean	32
Figure 3 - Représentation de la roue de Deming.....	36
Figure 4 - Illustration d'une technologie RABS utilisée pour la répartition aseptique	50
Figure 5 - Les étapes de préparation de la solution jusqu'au remplissage aseptique, exemple de procédé	53
Figure 6 - Schéma explicatif du PNR et des événements, exemple de procédé	54
Figure 7 - Les étapes de remplissage aseptique, exemple de procédé	55
Figure 8 - Création du groupe Sanofi.....	63
Figure 9 - Les étapes de l'Enoxaparine « du porc à la seringue »	66
Figure 10 - Schéma illustrant le périmètre du projet d'amélioration des rendements	67
Figure 11 - Histogramme du rendement moyen sur l'année 2020 selon les dosages analysés	71
Figure 12 - Graphique représentant la répartition des seringues conformes et non conformes en 2021	74
Figure 13 - Organigramme de la formation tenue millénaire du site de production Maisons-Alfort (25)	77
Figure 14 - Sous-tenue et tenue millénaire obligatoires pour rentrer en ZAC classes A et B .	78
Figure 15 - TIP rendement R5 du service SAI.....	80

Table des tableaux

Tableau 1 - Les actions de la méthode 5S (13)	35
Tableau 2 - Quantité maximale autorisée de particules par m ³ en fonction de leur taille pour les zones en repos ou en activité	48
Tableau 3 - Limites recommandées de contamination microbiologique en fonction de la zone	48
Tableau 4 - Présentation des produits fabriqués sur le site de Sanofi Maisons-Alfort	65
Tableau 5 - Fonctionnement du département SAI des Opérations Stériles (24)	67
Tableau 6 - Extraction des données de l'état des lieux des rendements de la ligne R5 sur l'année 2020.....	70
Tableau 7 - Suivi des rendements R5 lot par lot sous forme de tableaux	73

Listes des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CEO : Chief Executive Officer
COFIL : Comité de Pilotage des coûts non-qualité
EPI : Équipements de Protection Individuelle
EPPI : Eau Pour Préparations Injectables
ERP : Enterprise Resource Planning
ICH : International Conference of Harmonisation
IMPV : International Motor Vehicle Program
IPC : In Process Control
MFT : Media Fill Test
NC : Non Conforme
PDCA : Plan – Do – Check – Act
PNR : Pot à Niveau Régulé
PSO : Produit Semi-Ouvré
RABS : Restricted Access Barrier System
R&D : Recherche et Développement
R5 : Remplissage R5
SAI : Seringues Auto-Injectables
SAP : Systems, Applications and Products for data processing
SMED : Single Minute Exchange of Die
SQP : Support Qualité Produit
SPECIA : Société Parisienne d'Expansion Chimique
TIL : Test d'Intégrité en Ligne
TIP : Tactical Implementation Plan
TPS : Toyota Production System
TRA : Test de Remplissage Aseptique
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
VSM : Value Stream Mapping
ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

Le secteur de l'industrie pharmaceutique regroupe des activités de recherche, production et commercialisation de médicaments, destinés à la médecine humaine et animale. En France, c'est un secteur économique majeur qui regroupe plus de 300 entreprises, dont certaines, comme Sanofi, font partie des leaders mondiaux.

Cependant, cela fait maintenant quelques années que les industries pharmaceutiques françaises connaissent une tendance à la baisse de leur chiffre d'affaires. Hormis un pic de croissance du marché de l'industrie début d'année 2021, lié à la production des vaccins contre la Covid-19, le taux de croissance annuel moyen a diminué de 7 points en quinze ans. Il s'établissait à 7% au début des années 2000 contre 2,4% en 2020. (1)

Les raisons à cela sont multiples : essor du marché des génériques, politiques de maîtrise des dépenses de santé, opérations de fusions et acquisitions, diminution de la productivité du secteur Recherche & Développement (R&D) et fort développement de la concurrence des pays émergents.

Dans ce contexte extrêmement concurrentiel, les laboratoires pharmaceutiques sont à la recherche de la performance. S'inspirant de l'industrie automobile comme Toyota, les industries pharmaceutiques se sont intéressées à la démarche Lean et ont mis en place des actions d'amélioration continue.

L'amélioration continue est une démarche de progrès basée sur un ensemble d'outils et de méthodes ayant pour finalité l'amélioration permanente des objectifs opérationnels en lien avec les objectifs stratégiques.

L'objectif de cette thèse est d'exposer le contexte industriel et l'évolution de la performance des systèmes de production qui expliquent les raisons pour lesquelles les laboratoires pharmaceutiques adoptent des méthodologies d'amélioration continue.

Ce mémoire intègre tout d'abord une première partie bibliographique sur la démarche d'amélioration continue et les différents principes Lean que cette démarche englobe. La deuxième partie est consacrée aux caractéristiques d'un procédé aseptique et à toutes les normes que ce système de production implique. Dans la troisième partie de cette thèse, expérimentale, est repris un cas pratique dans le service de remplissage aseptique de Sanofi Maisons-Alfort qui

illustre une démarche d'amélioration continue Lean afin d'augmenter les rendements d'une ligne de production.

1 L'amélioration continue dans l'industrie pharmaceutique

1.1 Généralités

1.1.1 L'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est un type d'entreprise spécialisée dans la production de produits de santé et plus particulièrement de médicaments. En France, le médicament a une définition précise établie par le code de la Santé Publique, article L.5111-1 :

« On entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. » (2)

Cette définition est issue d'une loi de transposition du Code communautaire du médicament à usage humain (directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 modifiée).

Elle est commune à l'ensemble des pays de l'Union européenne. La définition du médicament est donc essentielle car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent au médicament en Europe ; en particulier la nécessité d'obtenir, par les industriels, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités pharmaceutiques afin de commercialiser leurs produits. L'AMM est la garantie que le médicament possède un profil de qualité, de sécurité et d'efficacité satisfaisant, lui permettant d'être mis à disposition dans des conditions d'utilisations précises. Sans cette autorisation, la commercialisation en Europe de tout médicament ou substances apparentée est considérée comme illégale et répréhensible pénalement. L'industrie pharmaceutique est donc un secteur très réglementé. Les normes

pharmaceutiques sont en effet présentes à chaque maillon de la chaîne de valeur, de la R&D à la distribution en passant par la production.

L'établissement pharmaceutique est prévu par le code de la Santé Publique pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves. Il achète et assure le maintien en conditions opérationnelles de stocks importants de produits de santé nécessaires à la population en cas de situation sanitaire exceptionnelle, comme il a été vu récemment avec la crise de la Covid-19. Conformément à l'article L.5124-1 du code de la Santé Publique :

« La fabrication, l'exportation, la distribution et l'exploitation de médicaments ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques. » (3)

L'établissement pharmaceutique en lui-même dispose donc d'un monopole sur la fabrication, l'exportation, la distribution et l'exploitation des produits de santé.

1.1.2 Le pharmacien responsable

D'après l'article L.5124-2 du code de la Santé Publique :

« Toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique de fabrication doit être la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien (pharmacien responsable). » (4)

Le pharmacien responsable est personnellement responsable du respect des dispositions ayant trait à leur activité, sans préjudice, le cas échéant, de la responsabilité solidaire de la société. Sa présence physique permanente est obligatoire lors du fonctionnement du laboratoire. Pour pallier ses absences, un pharmacien responsable intérimaire peut être nommé et a les mêmes responsabilités que le pharmacien responsable quand il le remplace. Il peut y avoir aussi un pharmacien inscrit à l'ordre qui est garant lors d'activités particulières, par exemple lors de production de nuit.

Il organise et supervise toutes les opérations pharmaceutiques de la société selon les activités du site pharmaceutique, en particulier :

- Le suivi pharmaceutique, notamment : la fabrication, dont la libération des lots ; le suivi, dont la gestion des réclamations, des rappels de lots éventuels ; les opérations de stockage ; la distribution, dont les conditions de transport

- L'importation et l'exportation des médicaments, produits, objets ou articles concernés
- La pharmacovigilance
- L'information médicale
- La promotion : la publicité et la formation de la visite médicale
- Les signatures des demandes d'AMM et tout autre document lié aux activités qu'il organise ou surveille
- La participation à l'élaboration du programme de recherches et d'études (la conformité avec la réglementation médicale et pharmaceutique, les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC), etc.)

Le pharmacien responsable participe aux délibérations des organes de gestion, d'administration, de direction ou de surveillance de l'entreprise, lorsque ces délibérations concernent ou peuvent affecter l'exercice des missions relevant de sa responsabilité (*Article R.5124-36 du code de la Santé Publique*).

1.1.3 La démarche d'amélioration continue

L'économie du médicament est en perpétuelle évolution. Les industries du médicament se doivent d'être capable de réagir au plus vite, de s'adapter et de progresser.

La démarche d'amélioration continue, dont fait partie le Lean, consiste à mener des actions permanentes et durables pour améliorer l'ensemble des processus de l'entreprise, en éliminant les dysfonctionnements et en renforçant les atouts générateurs de valeur. Ainsi, cela permet de réévaluer les pratiques intégrées régulièrement, de remettre en question les process et de faire évoluer l'entreprise durablement. L'amélioration continue est d'ailleurs l'un des grands principes de la norme ISO 9001 du Système de Management de la Qualité.

Le but du Lean est de construire sur le long terme en se concentrant sur la valeur que perçoit le client par le développement des personnes. L'amélioration continue par le Lean est avant tout un système d'apprentissage qui met en avant une culture afin d'améliorer la façon de réaliser les choses, chaque jour, jour après jour. Cette démarche tient davantage d'une philosophie, d'un état d'esprit à acquérir, que d'une technique à proprement parler. Elle repose néanmoins sur un certain nombre d'outils qu'il est possible de mobiliser en fonction des besoins et des objectifs à accomplir.

1.2 Les référentiels qualité

1.2.1 Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) sont un système composé de processus, de procédures et de documents qui garantissent que les produits industriels, tels que les produits pharmaceutiques, sont fabriqués et contrôlés de manière cohérente, conformément aux normes de qualité définies. La mise en œuvre des BPF contribue à réduire les pertes et le gaspillage, à éviter les rappels de lots ou les saisies. L'objectif de ces normes qualité est avant tout de garantir la sécurité du patient en maîtrisant la qualité des produits fabriqués. L'industrie pharmaceutique est obligée légalement de suivre ce référentiel en France afin de mettre en place un niveau d'assurance qualité sur toute la chaîne de production des médicaments. Ainsi, il est essentiel que la démarche d'amélioration continue s'intègre en suivant les bonnes pratiques de fabrication.

Le principe directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement testée dans un produit fini. Par conséquent, l'assurance de la qualité signifie non seulement que le produit répond aux spécifications définitives, mais aussi qu'il a été obtenu par les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions chaque fois qu'il est fabriqué.

Le référentiel des BPF porte sur tous les aspects des processus de production et de contrôle :

- Un processus de fabrication déterminé et des étapes critiques validées
- Des locaux, un stockage et un transport adaptés
- Un personnel de production et de contrôle de la qualité formé et qualifié
- Des installations suffisantes et qualifiées
- Des instructions et des modes opératoires écrits approuvés
- La traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de lot
- Des systèmes d'enregistrement et d'examen des réclamations
- Un système d'audit interne afin d'assurer que la conformité aux BPF et que le système qualité est efficace.

1.2.2 International Conference of Harmonisation

L'International Conference of Harmonisation (ICH) est le conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain. Créée en 1990, l'ICH est une entreprise unique qui regroupe les autorités de réglementation pharmaceutique et l'industrie pharmaceutique de l'Europe, du Japon et des Etats-Unis, afin de discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Son objectif est d'obtenir une harmonisation, la plus large possible dans le monde, pour assurer la sécurité, la qualité, l'efficacité des médicaments enregistrés et de la manière la plus économique possible. L'harmonisation est assurée par l'élaboration de lignes directrices selon un processus de consensus scientifique avec des experts de la réglementation et de l'industrie travaillant ensemble.

Les missions visées par l'International Conference of Harmonisation sont les suivantes :

- Formuler des recommandations en vue de parvenir à une plus grande harmonisation dans l'interprétation et l'application des directives et exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques et le maintien de ces enregistrements ;
- Contribuer à la protection de la santé publique dans l'intérêt des patients dans une perspective internationale ;
- Contrôler et mettre à jour les exigences techniques harmonisées afin d'améliorer l'acceptation mutuelle des données de recherche et de développement ;
- Éviter des exigences futures divergentes grâce à l'harmonisation de certains sujets nécessaires en raison des progrès thérapeutiques et du développement de nouvelles technologies pour la production de médicaments ;
- Faciliter l'adoption d'approches techniques nouvelles ou améliorées en matière de recherche et de développement qui actualisent ou remplacent les pratiques actuelles ;
- Élaborer une stratégie pour le dictionnaire médical de la terminologie des activités réglementaires de l'ICH (Medical Dictionary for Regulatory Activities ou MedDRA) tout en assurant la maintenance scientifique et technique, le développement et la diffusion du MedDRA en tant que dictionnaire normalisé pour faciliter le partage international de l'information réglementaire des médicaments à usage humain. (5)

1.3 Évolution de la performance des systèmes de production

En raison de l'évolution des marchés ces dernières années, l'offre des industriels est devenue supérieure à la demande des clients. (6) Ajouté à un contexte économique incertain, cela a poussé les entreprises à vouloir améliorer leur performance industrielle et à faire évoluer les systèmes de production afin de garantir leurs résultats et ainsi assurer leur prospérité.

1.3.1 Naissance des modèles industriels modernes

La démarche d'amélioration continue tient son origine au XVIII^{ème} siècle, aux Etats-Unis, avec le mécanicien Eli Whitney, au travers du concept d'interchangeabilité des pièces qui a amené à la production de masse et l'organisation rationnelle du travail. En effet, ce dernier est célèbre pour l'invention d'une égreneuse permettant de séparer la graine du coton de sa fibre (*cotton gin*). C'est en 1799 que Whitney a développé son concept de pièces interchangeables en acceptant un contrat pour l'armée américaine qui l'engageait à fabriquer plus de 10 000 fusils. Il étudiera ainsi le problème de la fabrication en série : « *Une amélioration est faite ici dans la production de fusils qui est de nature à intéresser le Congrès : elle consiste à faire que chaque pièce en soit si exactement semblable que toute pièces de l'un puisse être utilisées dans tout autre* ». Sans le savoir, il devint alors un pionnier pour la production de masse.

A la suite de cela, au XIX^{ème} siècle, Frederick Winslow Taylor (1856-1915) est considéré comme un précurseur dans la recherche de l'amélioration de la performance industrielle. En effet, il a pu constater différentes choses : l'existence d'une sous-production, d'une mésentente entre ouvriers et leurs supérieurs hiérarchiques, des méthodes de travail souvent inefficaces ainsi qu'en parallèle, la nécessité d'augmenter la production et la productivité. C'est de cette manière que Taylor a développé un nouveau modèle de production, le taylorisme, apparu en 1910 dans l'industrie américaine.

Le postulat de Taylor a été d'optimiser la manière de travailler des ouvriers : c'est le socle sur lequel vont s'appuyer tous ses autres principes. Grâce à ses observations dans les ateliers de production, il a remarqué que, pour une tâche similaire, les ouvriers avaient plusieurs manières de la réaliser et que chacun changeait sa façon de travailler au cours d'une journée. Selon Taylor, il existait donc une meilleure façon de faire, plus rapide que toutes les autres, prouvée scientifiquement.

« Parmi les différentes méthodes et outils utilisés dans chaque partie de chaque métier, il y a toujours une méthode et un outil qui sont plus rapides et meilleurs que toutes les autres. » (7)

F.W. Taylor, La Direction scientifique des entreprises (1911)

Selon lui, seuls les experts sont à même de déterminer cette méthode optimale et de la mettre en place au sein des entreprises car ils sont les seuls à posséder les connaissances et les compétences scientifiques pour effectuer une étude approfondie sur les différentes manières de travailler. Ainsi il y a la décomposition des tâches en étapes simples, la synchronisation des mouvements et l'analyse scientifique des temps et de chacun des mouvements impliqués. Cela permet ensuite d'éliminer les étapes inutiles pour rendre les opérateurs plus productifs et efficaces.

Le modèle taylorisme s'explique par des principes fondamentaux qui sont les suivants :

1. La division horizontale du travail :

Cette division conduit à la parcellisation du travail, à la spécialisation des tâches et à l'étude des temps d'exécution en vue de déterminer le « one best way », c'est-à-dire le meilleur chemin, les meilleures façons de faire. Cela permet d'uniformiser et d'automatiser les gestes des employés et donc de les accélérer. Les tâches complexes qui étaient précédemment réalisées par un seul ouvrier sont donc attribuées à autant d'ouvriers dit spécialisés.

2. La division verticale du travail :

Cette division vise à distinguer strictement les exécutants, des concepteurs du travail. Cette approche a conduit à dissocier les « cols bleus » des « cols blancs » tels que nous les avons communément appelés en milieu industriel. Ainsi, l'étude scientifique du travail doit être réalisée par des spécialistes car elle est trop longue et trop difficile pour être réalisée par le personnel de production. Celle-ci définira les processus opératoires les plus économiques. Le savoir est alors intellectualisé et codifié de telle sorte qu'il ne sera plus transmis par l'apprentissage auprès des anciens ouvriers mais par des instructions venant de la hiérarchie.

3. Un système de salaire au rendement :

Ce système qui est fondé sur des primes de productivité au travail, cherche à développer la motivation de l'homme au travail. Au-delà d'une standardisation des tâches poussée à son maximum, Taylor souhaitait l'établissement du salaire à la pièce, censé constituer une

motivation importante pour les ouvriers qu'il considérait comme des agents rationnels maximisant de manière consciente leurs gains monétaires. Avec ce système, Taylor défendait la politique du salaire élevé : les gains de productivité sont supérieurs à ce que l'on pouvait obtenir auparavant et les bénéfices sont importants d'où le salaire élevé des ouvriers. Le salaire différentiel permettait en plus de faire la chasse aux temps morts qui sont la conséquence d'une mauvaise organisation ou de la tendance naturelle des hommes à choisir leur propre rythme, ce que Taylor définissait comme la tendance naturelle de l'homme à la paresse.

4. Un système de contrôle du travail :

De cette manière, chaque geste de l'ouvrier exécutant est surveillé. Cela a conduit à mettre en place dans les usines des contremaîtres chargés de réaliser cette activité de contrôle.

Ces principes de l'organisation du travail reposent fondamentalement sur l'idée qu'il est possible d'appliquer à l'activité humaine un raisonnement courant en science expérimentale puisqu'il s'agit d'observer, de classer les faits, de les analyser et d'en tirer des lois ayant une portée générale sur le savoir-faire ouvrier.

Dans une logique d'amélioration de la performance, de la productivité et de réduction des coûts, Henry Ford (1863-1947) a poussé les principes de Taylor à l'extrême tout en y apportant sa touche d'innovation pour mettre en place une nouvelle organisation production : la production de masse. Ce système de production a permis une augmentation du volume de production, un accroissement de la productivité et une réduction majeure des coûts de fabrication. L'exemple de la mise en application de ce système s'est retrouvé dans les usines de production d'automobiles, à Détroit où la célèbre Ford-T a vu le jour. Ce modèle unique de voiture s'est vendu à 18 millions d'exemplaires entre les années 1908 et 1927.

Ford s'est inspiré du taylorisme et est allé plus loin en mettant en place le travail à la chaîne dans ses usines en 1913 : les ouvriers n'ont plus à se déplacer car leurs mouvements sont supprimés par la chaîne qui leur amène toutes les pièces dont ils ont besoin pour réaliser leur tâche. Cela a permis à Ford de produire en grande quantité et donc de réduire de façon exceptionnelle le prix de vente de sa voiture.

Le modèle « fordisme » repose ainsi sur les principes suivants :

- La division du travail et la parcellisation des tâches

- La production sur des chaînes de montage (travail à la chaîne) permettant la réduction des déplacements des ouvriers
- La standardisation des produits avec le concept de totale interchangeabilité des pièces d'un modèle de voiture à l'autre
- Les économies d'échelle avec la construction d'unités de production de grande taille permettant de réduire les coûts de production
- L'augmentation du salaire des ouvriers, afin de stimuler la demande de biens et ainsi d'augmenter la consommation.

Les conséquences du fordisme sont nombreuses. Il est à noter principalement une augmentation de la production et de la productivité ainsi qu'une réduction des coûts de fabrication (en diminuant les coûts de main d'œuvre et de surface utilisée). Cependant, il n'y a pas de surproduction remarquée puisque l'accroissement du pouvoir d'achat des ouvriers a engendré une consommation de masse. Le fordisme est tel que l'on n'hésite pas à parler de « cercle vertueux du fordisme ». En effet, l'organisation productive « Taylоро-Fordienne » garantit de forts gains de production et de productivité couplé à une amélioration du niveau de vie de la population par une hausse des revenus. Le cercle vertueux du fordisme s'illustre de la façon suivante (cf. figure 1) :

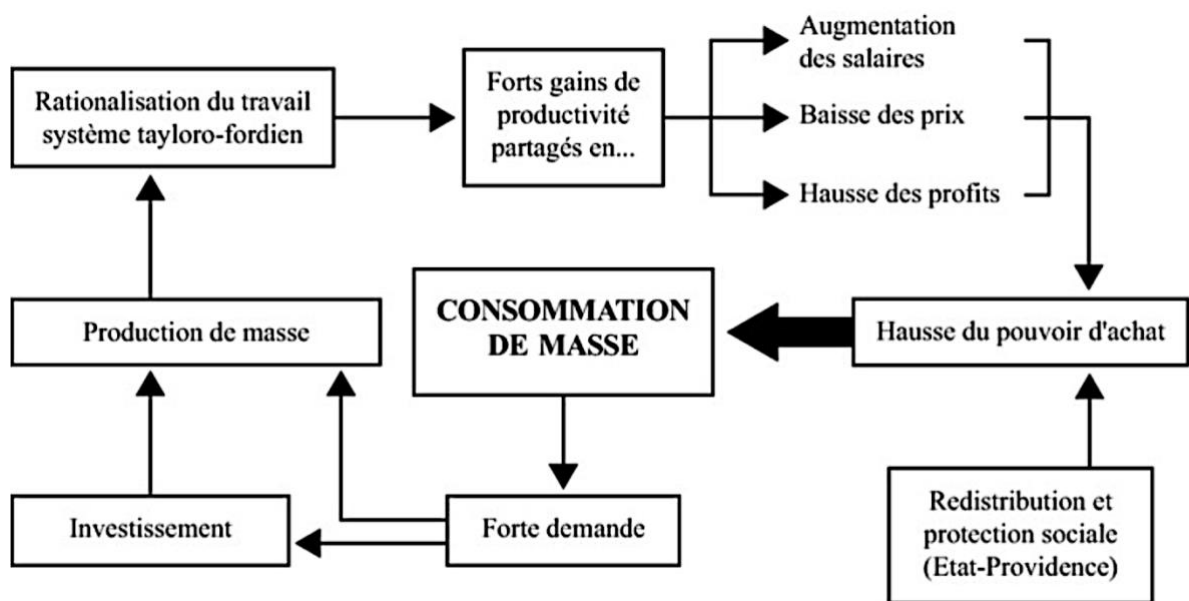


Figure 1 - Cercle vertueux du fordisme (8)

Par la suite, ce modèle de production est adopté par la majorité des entreprises occidentales, alimenté au fil du temps par les travaux de Gilbert, Mogensen, Juran ou encore Deming. Il

apporte une réponse industrielle aux deux guerres mondiales, à la crise économique de 1929 et à une forte augmentation de la demande.

À l'heure actuelle, le taylorisme et le fordisme ne reposent plus sur les mêmes principes et ont dû évoluer au fil des années, notamment à cause de la concurrence toujours plus rude et de leurs incapacités à s'adapter à la diversité des produits fabriqués dans les usines.

1.3.2 Émergence du modèle japonais

En 1950, une équipe d'ingénieurs et de managers de l'usine automobile Toyota, avec Eiji Toyoda (1913-2013) comme dirigeant de l'entreprise, se rend aux États-Unis pour étudier les lignes de montage de Ford. Eiji Toyoda constate que le marché japonais est trop petit et la demande trop fragile pour justifier des volumes importants de production. Aussi, il réalise également que la survie à long terme de l'entreprise passe par une adaptation du système de production de masse au marché japonais.

En effet, à cette époque, le Japon ne possède pratiquement plus aucune industrie, plus de fournisseurs et les consommateurs ne disposent que d'un pouvoir d'achat limité à cause des deux bombes atomiques durant la seconde guerre mondiale qui ont réduit quasiment à néant le pays. L'industrie Toyota est, quant à elle, au bord de la faillite. Elle doit impérativement réduire ses coûts et améliorer son efficacité.

Rentré d'une nouvelle visite des usines américaines, Eiji Toyoda confie à son directeur d'usine, Taiichi Ohno, une mission : améliorer le processus de production de Toyota afin qu'il égale la productivité de Ford. Pour cela, Taiichi Ohno va étudier la concurrence par des visites aux États-Unis, ainsi que le livre de d'Henry Ford « Aujourd'hui et demain ». En effet, selon Ohno, l'un des principaux éléments que Toyota devait parvenir à maîtriser était le flux pièce à pièce. Le meilleur exemple était, à l'époque, les chaînes de montage mobile. Dans son livre, Ford insistait sur l'importance de créer un flux continu de matières tout au long du processus et d'éliminer le gaspillage.

Peu de temps après, Taiichi Ohno revient sur la chaîne de production et entreprit de changer les règles du jeu. Il ne disposait pas d'outils sophistiqués pour réinventer ses processus opérationnels. En revanche, il avait une parfaite connaissance de la production, des ingénieurs, des managers et des ouvriers motivés, prêts à tout pour que l'entreprise réussisse. Il commença, ainsi, ses nombreuses tournées dans les quelques usines Toyota pour faire appliquer les principes du Jidoka et le flux pièce à pièce.

La méthode Jidoka, qui se traduit par « automatisation » ou « auto-activation », consiste à arrêter le travail dès qu'un problème survient pour éviter de produire des éléments défectueux. Il s'agit ainsi de construire la qualité dans le produit, en détectant les anomalies dans le processus.

Après des années de pratique, Taiichi Ohno a mis au point le Système de Production Toyota ou « Toyota Production System » (TPS), comme il l'a décrit dans son ouvrage en 1978. (9) En effet, étant en période de grosses difficultés, une visite à l'usine de fabrication automobile Rouge de Ford à Detroit, aux États-Unis, leur a permis de se rendre compte de plusieurs caractéristiques de production à haut rendement et des techniques de qualité dont ils avaient été témoins. Les points forts du système américain combinés à la vision du système de production qu'Ohno avait en tête, lui a permis d'établir le Toyota Production System qui s'est avéré être un grand succès.

Ainsi chez Toyota, chaque étape de chaque processus de fabrication comporte un Kanban, signifiant « carte visible » ou « étiquette » en japonais. Ceci indique au poste en amont la nécessité de réapprovisionner le poste en aval. La production est ainsi « tirée » en remontant jusqu'au premier maillon du cycle de production. Sans ce système tiré, le « juste à temps », l'un des deux piliers du TPS n'aurait jamais vu le jour. L'autre pilier étant le Jidoka.

Le juste à temps permet de délivrer le bon produit à temps et en quantité suffisante. Ce système est basé sur l'utilisation de flux tiré, de flux continu et sur le takt time. Comme vu précédemment, le flux tiré ou méthode Kanban est représenté par le fait que le besoin en aval déclenche la quantité à produire en amont. Le flux continu impose que toutes les opérations sur un produit soient réalisées successivement sans s'arrêter et donc sans produire de stock intermédiaire. Enfin, le takt time définit la cadence de production qui sera nécessaire pour répondre à la demande du client. La force du juste à temps est qu'il permet de répondre au jour le jour à l'évolution de la demande, ce que l'usine Toyota cherche à pouvoir faire.

Au fur et à mesure que le système de production Toyota évoluait et que les réalisations de l'entreprise étaient reconnues dans le monde entier, des universitaires et des organisations ont commencé à étudier ses méthodes.

Le Toyotisme, nom donné au modèle Toyota, aurait facilement pu échouer s'il n'avait pas eu une base solide sur laquelle s'appuyer. Cette base était leur philosophie qui définit 14 principes directeurs, plaçant la culture et les personnes au centre :

1. Fonder ses décisions sur une philosophie à long terme même si cela affecte la réalisation de certains objectifs financiers à court terme.
2. Créer un flux de processus continu permettant de remonter les problèmes efficacement.
3. Utiliser le système à flux tendu pour éviter la surproduction.
4. Niveler la charge de travail pour réduire les gaspillages et rester constant dans la production.
5. Instaurer une culture consistant à s'arrêter dès qu'il y a un problème et résoudre ce dernier pour obtenir la qualité correcte du premier coup.
6. Standardiser les tâches et les process : c'est la base de l'amélioration continue et de la responsabilisation des employés.
7. Utiliser les contrôles visuels pour ne pas masquer les problèmes et pour impliquer facilement les ouvriers.
8. Ne mettre au service des personnes et des processus que des technologies fiables pour produire.
9. Former la hiérarchie pour qu'elle connaisse tout le processus de production.
10. Développer le personnel et les « talents » pour créer des équipes fortes et dynamiques.
11. Respecter et collaborer avec le réseau de partenaires et fournisseurs en les challengeant et en les aidant à s'améliorer.
12. Se déplacer pour comprendre la réalité du terrain et les problèmes qui peuvent être rencontrés.
13. Prendre des décisions réfléchies en considérant toutes les options puis mettre en œuvre rapidement les décisions choisies.
14. Créer une culture de l'entreprise tournée vers l'amélioration continue. (10)

1.3.3 Amélioration de la performance : de 1970 à nos jours

La fin des Trente Glorieuses au début des années 1970, le choc pétrolier de 1973 et la crise économique de 1974 ont poussé l'industrie mondiale à s'adapter à une nouvelle tendance : celle de l'équilibre. (11) L'économie mondiale est alors entrée dans une période de croissance économique lente avec une baisse de la consommation. L'offre est devenue supérieure à la demande, les nouveaux marchés ont imposé aux entreprises de diminuer leurs coûts et leurs délais tout en augmentant la qualité de leurs produits. La nouvelle tendance s'est tournée vers la diversification des produits, les clients voulant de plus en plus de choix.

Le Japon a été fortement touché par le choc pétrolier car c'est un pays très consommateur de pétrole qu'il doit majoritairement importer. Cependant, il ne faut pas longtemps pour que le monde remarque que l'entreprise Toyota devient rentable nettement plus rapidement que toutes les autres, grâce à son système de production. Le monde s'est rapidement rendu à l'évidence que pour réduire les coûts, il était nécessaire d'améliorer la qualité à chaque étape du processus de production. (12) (13)

Au début des années 1980, trois chercheurs du MIT (Massachusetts Institute of Technology), Daniel Roos, Daniel Jones et James Womack, en collaboration avec 36 constructeurs automobiles et organismes, mettent en place un programme nommé International Motor Vehicle Program (IMPV), qui vise la construction d'un benchmark global des usines dans le monde, où ils conceptualisèrent le système de production de Toyota. C'est à partir de cette date que les publications sur le TPS ne cessent de se multiplier.

En 1988, le terme « Lean production » est utilisé pour la première fois par John Krafcik (né en 1961), pour décrire le TPS. La signification de « Lean production » est à comprendre au sens de production allégée, agile, ayant éliminé les « graisses » nuisant à sa performance. Dès la fin des années 1980, la démarche Lean est appliquée dans l'ensemble du secteur automobile mondial et chez ses sous-traitants.

Dans les années 1990, la mondialisation conduit à l'extension des marchés. Les clients veulent encore plus de diversité dans les produits. Les machines deviennent donc plus sophistiquées et performantes, les stocks de plus en plus importants et le temps de production augmente. La gestion des stocks devient plus complexe au regard des évolutions qu'ils subissent. L'entreprise Toyota affiche sa suprématie, que ce soit sur le plan de la production ou de l'ingénierie, et devient en 2012 le premier constructeur automobile mondial avec un chiffre d'affaires de 265,7 milliards de dollars.

Aujourd'hui la démarche Lean connaît toujours un succès mondial malgré les événements survenus au sein du groupe Toyota à partir de 2010. En effet, l'entreprise a été contrainte de rappeler massivement plusieurs modèles de voitures en raison de dysfonctionnements multiples. Néanmoins, ces déboires n'ont pas eu tant de conséquences sur l'application de la philosophie Lean qui reste une solution pour répondre aux enjeux des entreprises actuelles.

Cet historique sur les fondements de l'amélioration continue permet de comprendre les principales étapes de l'évolution du contexte industriel qui ont mené aux gestions connues actuellement.

1.4 La démarche Lean dans l'industrie pharmaceutique

1.4.1 Définition du Lean

Le Lean est connu sous plusieurs dénominations telles que le Lean Manufacturing, Lean Management, Lean Production ou Lean Entreprise. Le terme anglais Lean signifie « mince » ou « agile ». Le terme « agile » sera préféré : une entreprise qui suit cette approche étant avant tout une entreprise qui a décidé de s'alléger de tout le superflu pour devenir réactive dans un contexte mondial instable.

Le Lean correspond à différents principes et outils employés dans l'industrie pour améliorer leur performance et augmenter la valeur globale pour le client tout en évitant le gaspillage. L'idée du Lean management est de fournir des produits de meilleure qualité à un plus grand nombre de consommateurs et à un prix plus bas conduisant l'organisation à déployer ces outils à la prospérité avec un personnel engagé. Ainsi, le Lean Manufacturing est un état d'esprit d'amélioration continue et non seulement des outils à appliquer à un moment précis. L'objectif du Lean est donc d'optimiser la qualité, les coûts, les délais et la productivité. (11)

Au cours de son évolution, le Lean est devenu un système à la fois technique et social mettant l'accent sur le management et les hommes. Ainsi, il faut trouver un équilibre entre les enjeux humains et économiques. L'enjeu est humain car il positionne l'Homme au cœur de l'entreprise et il est impliqué dans la démarche d'amélioration. L'enjeu est aussi économique car il permet une croissance durable des performances de l'entreprise par une amélioration globale.

1.4.2 Les principes du Lean

En 1991, James P. Womack, Daniel T. Jones et Daniel Roos ont formalisé la démarche Lean dans leur livre « The Machine That Changed the World ». A la suite de ce premier ouvrage, ils ont défini cinq principes Lean dans un nouveau livre « Lean Thinking », publié en 1996. (14)

Ces cinq étapes fondamentales établies sont : définir la valeur, identifier la chaîne de valeur, favoriser l'écoulement des flux, tirer les flux et viser la perfection.

1.4.2.1 Définir la valeur

La valeur correspond à l'ensemble des caractéristiques ou fonctions d'un produit ou service qui satisfont les besoins du client et pour lesquelles il est prêt à payer. En effet, le client n'est pas prêt à payer pour compenser les gaspillages, l'inefficacité ou les non-conformités du fournisseur. Il ne doit pas non plus payer pour des options ou services supplémentaires dont il n'a pas besoin et pour lesquels il n'a pas fait la demande. La valeur est donc définie par le client.

1.4.2.2 Identifier la chaîne de valeur

Identifier la chaîne de valeur consiste à identifier les opérations à valeur ajoutée qui servent à l'élaboration du produit ou service tel qu'attendu par le client. Il s'agit également d'identifier les opérations à non-valeur ajoutée, c'est-à-dire les gaspillages. Pour ce faire, il est possible d'établir une carte de la chaîne de valeur ou « Value Stream Mapping » (VSM). C'est un outil visuel permettant aux parties prenantes de comprendre les étapes du processus et les éléments associés, tels que le résultat de chaque étape, le temps nécessaire pour l'obtenir, les personnes responsables de l'activité, les ressources utilisées pour chaque étape, etc.

1.4.2.3 Favoriser l'écoulement des flux

Un flux de production s'écoulera plus facilement dans un processus rectiligne où les opérations s'enchaînent sans perturbations et sans interruptions. Cela consiste alors à minimiser l'encours pour que le produit sorte le plus vite possible de ce processus. De cette manière, il y a une réduction du temps entre le moment où le client passe la commande et le moment où l'entreprise est payée par ce client après livraison. Cela permet ainsi de livrer son client plus rapidement et de réduire les coûts de stockage de l'entreprise, souvent très lourds financièrement.

1.4.2.4 Tirer les flux

Il est nécessaire de produire des biens ou des services que si le client l'a explicitement demandé. Il faut mettre en place un système de production tiré par l'aval, c'est-à-dire que chaque étape de production amont est réalisée sur la demande de l'étape aval, en partant du client. Cela permet de limiter au maximum les stocks d'encours. Ce principe est le contraire du flux poussé où la production fabrique indépendamment des désirs et attentes du client.

Néanmoins, ce principe a eu ses limites quand les produits ou services ont dépassé la capacité d'absorption.

1.4.2.5 Viser la perfection

L'amélioration continue comme méthode pour atteindre la perfection est fondamentale dans la pensée Lean. Ce principe d'amélioration continue doit faire partie de la culture de l'organisation et est essentiel pour la pérennité de l'entreprise. En effet, une fois la dynamique de transformation lancée, il est nécessaire de rentrer dans le cycle du progrès permanent afin d'amener de nouvelles idées et de supprimer de nouveaux gaspillages.

Produire de manière Lean implique donc un raisonnement qui s'attache à fabriquer le produit ou à fournir un service en le faisant passer par une succession de processus générateurs de valeurs en flux continu.

1.4.3 Les outils du Lean

Afin de pouvoir appliquer les principes définis par le Lean, de nombreux outils ont été développés. Chaque outil a son utilité en fonction de l'attendu recherché : amélioration de la performance, de la qualité, des flux, réduction des gaspillages, etc.

1.4.3.1 Les mudas

« Muda » est un terme japonais qui a fait son apparition dans le système de production de Toyota et peut se traduire par « gaspillage ». En identifiant les différents mudas, c'est-à-dire les sources de gaspillage présentes sur la chaîne de valeur, il est possible de purifier le processus de production et de l'améliorer afin d'obtenir un processus qui tend vers la perfection et un produit final dont la valeur ajoutée est optimale. Les mudas sont généralement au nombre de sept ; certains sont immédiatement visibles, tandis que d'autres sont plus difficiles à détecter, exigeant l'analyse de la cartographie des flux.



Figure 2 - Les différents gaspillages du Lean

1. La surproduction :

La surproduction consiste à produire plus de fonctionnalités que demandé par le client, ou bien à les développer avant qu'elles ne soient officiellement commandées. Le fait d'anticiper une demande revient à travailler « sans filet », sans qu'elle n'ait été décrite ou qu'une exigence ne soit fournie. Le temps passé à la réalisation de potentielles fonctionnalités supplémentaires (non demandées lors de la commande) est du gaspillage. S'il n'y a pas de commande, le temps passé à cette réalisation sera totalement perdu. S'il y en a une, il y aura peut-être des modifications à apporter afin de remplir complètement l'exigence. Ainsi, il faut produire uniquement ce qui est expressément demandé et commandé afin de limiter les gaspillages.

2. Le surstockage :

Le surstockage correspond à tout ce qui n'est pas indispensable à la réalisation de la tâche au moment donné. Cela peut concerner aussi bien le matériel et les équipements (la mobilisation de plus de postes de production que nécessaire par exemple), les matières premières, les encours de fabrication ou encore les produits finis. Cela peut également concerner un stockage excessif d'informations (informatique ou papier). Avoir un niveau de stock excessif génère une perte d'espace, une gestion des stocks coûteuse et consommatrice de temps. Le surstockage peut être le résultat de plusieurs problèmes comme une surproduction, une mauvaise planification ou des temps d'attente non maîtrisés.

3. Les transports inutiles :

Les transports inutiles sont tous les déplacements inutiles de matériel nécessaires à cause d'une mauvaise organisation des espaces de travail par exemple. Cela peut être la nécessité d'apporter sa chaise en salle de réunion parce qu'il en manque, aller chercher un rétroprojecteur à chaque présentation ou encore devoir traverser un bâtiment pour aller imprimer car l'imprimante la plus proche disponible se trouve à l'opposé de notre espace. Chaque transport est alors considéré comme un muda et doit être minimisé car il est consommateur de ressource et de temps. De plus, cela augmente les risques de perte, de dégradation et d'accident.

4. Les mouvements inutiles :

Cela se rapproche des transports inutiles mais on se positionne cette fois au niveau du poste de travail. Il est important que l'employé dispose facilement de l'ensemble des éléments dont il a besoin pour effectuer ses tâches. Par exemple, dans une industrie cela signifie de s'assurer que les outils sont correctement positionnés, que l'ergonomie du poste de travail est adaptée. Les mouvements inutiles sont les conséquences d'un mauvais rangement, du désordre, de la désorganisation d'un espace, de matériel mal répertorié, etc. Ils sont consommateur de temps et peuvent entraîner du stress pour les employés.

5. Le temps d'attente :

C'est le temps que doit attendre une personne ou un produit entre deux tâches ou étapes. Cela peut être aussi un opérateur inactif pendant que la machine fonctionne ou pendant une interruption du process, une cadence de machine ralentie, un temps de changement de format trop long, des étapes mal synchronisées. Les temps d'attente ralentissent le flux et ont un coût ; il est donc nécessaire de réduire le délai d'attente voir de le supprimer.

6. Les traitements inutiles :

Les traitements inutiles ou surprocessing sont toutes les pertes liées au processus qui entourent la production. Cela peut être des contrôles qualités excessifs, du suremballage des produits, des analyses trop complètes, des réunions à répétition, etc. Le surprocessing peut être aussi un processus trop complexe par rapport au prix de vente. Afin de contrer ces mauvaises habitudes, il est important de privilégier la qualité à la quantité (que ce soit pour une réunion ou pour l'épaisseur d'un emballage par exemple).

7. Les erreurs et rebuts :

Ce sont des défauts qui nécessitent une retouche, un contrôle supplémentaire, une mise au rebut ou encore une insatisfaction du client. La production d'un produit non conforme engendre un coût supplémentaire pour l'entreprise. Les erreurs entraînent une perte de temps, d'argent et le risque de ne pas pouvoir fournir le client. De plus, cela peut entraîner une perte de crédibilité de l'industrie envers son client. Il est essentiel de faire bien du premier coup afin de limiter ces erreurs.

8. Le 8^{ème} muda : la sous-utilisation des compétences :

Un manque de formation, un management rigide et autoritaire, peu de motivation, de reconnaissance et d'implication entraînent une sous-utilisation des compétences des employés. Cela nuit beaucoup à la créativité et à l'esprit d'équipe au sein d'une entreprise. Ce dernier muda n'est pas forcément un levier de réduction des coûts mais un point à réfléchir quand on veut s'assurer qu'on atteint un niveau satisfaisant d'efficience et de performance opérationnelle.

1.4.3.2 Le 5S

La méthode 5S est un outil Lean qui permet d'avoir un environnement de travail organisé, efficace et propre, tout le temps. Sa mise en place augmente la sécurité, permet de mettre en évidence les problèmes ou les gaspillages plus rapidement et contribue à une plus grande efficacité des équipes.

D'origine japonaise, cette pratique d'optimisation est constituée en cinq étapes. En effet, 5S correspond aux cinq initiales des mots japonais associés pour la mise en œuvre de cet outil : Seiri (éliminer), Seiton (ranger), Seiso (nettoyer), Seiketsu (maintenir l'ordre) et Shitsuke (respecter). Cette méthodologie s'applique en deux phases : une première avec l'utilisation de Seiri, Seiton et Seiso pour l'organisation du poste de travail ; une deuxième phase avec la mise en application de Seiketsu et Shitsuke afin de maintenir les acquis et continuer à progresser.

Les cinq étapes du 5S se décrivent ainsi de cette manière :

Mot japonais	Signification française	Actions correspondantes
Seiri	Éliminer	Il s'agit d'éliminer toutes les choses qui n'ont pas leur place dans l'espace de travail. Ne garder que l'essentiel à la tenue du poste et à la création de valeur ajoutée pour le client.
Seiton	Ranger	Cette étape consiste à ranger les différents outils et matériels nécessaires à la tenue du poste en recherchant sûreté et efficacité. Aménager le poste et ranger les choses en fonction de leur fréquence d'utilisation.
Seiso	Nettoyer	Le nettoyage est une forme d'inspection. Il permet de vérifier le fonctionnement des biens de production, sécurise les lieux et rend le cadre de travail sain.
Seiketsu	Maintenir l'ordre	Cette étape permet de rappeler que l'ordre et la propreté sont à maintenir tous les jours. Elle permet de capitaliser sur le travail déjà mené dans les actions précédentes pour ne pas avoir à la refaire perpétuellement.
Shitsuke	Respecter	L'objectif est de faire respecter l'application des règles définies en équipe pour conserver les acquis et continuer à progresser.

Tableau 1 - Les actions de la méthode 5S (13)

Peu coûteuse, la mise en œuvre des 5S a un fort impact sur le terrain. Des audits 5S peuvent aider dans cette démarche.

1.4.3.3 Le PDCA

Le cycle PDCA a pour signification : « Plan » ou planifier, « Do » ou faire, « Check » ou vérifier et « Act » ou agir. Cette méthode est aussi connue sous le nom de roue de Deming. En effet, elle a été créée par William Edwards Deming dans les années 1950. Les quatre phases de cette démarche forment donc un cycle vertueux : la méthode est fondée sur le principe de répétition. Comme un cercle sans fin, le cycle PDCA doit être répété constamment dans une recherche d'amélioration continue. Cet outil aide à analyser le problème rencontré, tester des solutions et améliorer les pratiques existantes. La démarche PDCA a un coût mais elle permet un gain de temps important.

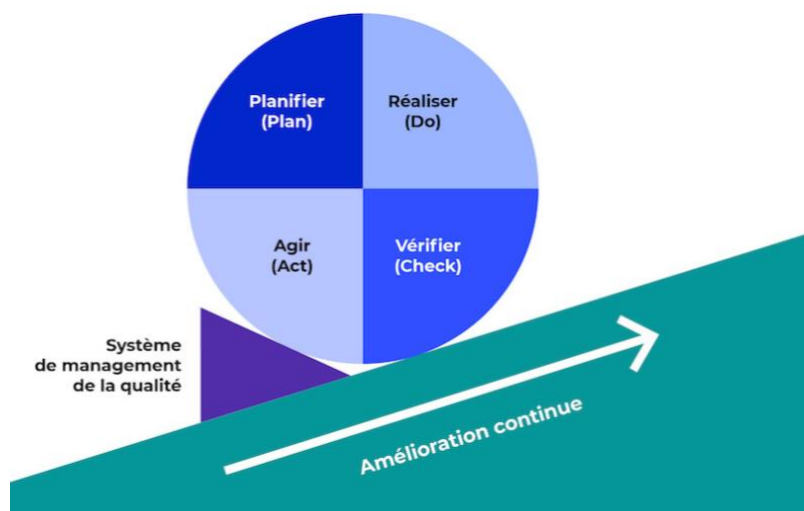


Figure 3 - Représentation de la roue de Deming

- Plan :

Cette première phase consiste à planifier et préparer le travail à effectuer. Il s'agit de définir les objectifs que l'on cherche à atteindre. Cette phase doit répondre à quelques questions : « Quels sont les problèmes que nous cherchons à résoudre ? », « Quels objectifs cherchons-nous à atteindre ? », « De quelles ressources avons-nous besoin ? », « Quels sont les critères de succès de la solution envisagée ? ». Enfin, cette phase permettra la mise en place d'un planning et la définition d'indicateurs de performance qui serviront ensuite à évaluer les résultats obtenus. Le coût de la démarche doit être pris en compte à cette étape.

- Do :

A ce stade, les actions identifiées sont menées. Lors d'une conception d'un nouveau procédé, ces actions sont testées à l'échelle pilote afin de déterminer si elles sont réalisables et si elles permettent d'atteindre l'objectif visé.

- Check :

Cette étape permet une vérification des résultats. Elle vise à collecter des données factuelles suite à la mise en place du changement sur une certaine période dans le but de déterminer si les actions implémentées ont permis de satisfaire les objectifs fixés. Les coûts engendrés lors de l'étape « Do » sont estimés à cette phase.

- Act :

Cette dernière phase permet d'analyser ce qui peut encore être amélioré et recommencer le processus depuis le début à l'étape « Plan ». Les améliorations ainsi envisagées deviennent alors la nouvelle norme pour ce processus. Il faudra mettre en place un système de mesure des résultats pour s'assurer de leur pérennité.

1.4.3.4 La cartographie de la chaîne de valeur

La cartographie de la chaîne de valeur, appelée Value Stream Mapping (VSM) en anglais, est une méthode d'organigramme qui permet d'illustrer, d'analyser et d'améliorer les étapes nécessaires à la livraison d'un produit ou d'un service. La VSM examine le déroulement des étapes et le flux d'informations d'un processus, du point de départ jusqu'à la livraison du client. Cet outil Lean peut également être employé indépendamment pour analyser un procédé afin de repérer où est générée la valeur et où sont commis les gaspillages.

Afin d'être compréhensible par le plus grand nombre, la VSM est réalisée à l'aide de pictogrammes, de symboles simples pour représenter des tâches et des flux d'informations, dont la connaissance permet une lecture aisée. Une cartographie de la chaîne de valeur peut débuter par une esquisse à la main, par l'utilisation de notes autocollantes de couleurs pouvant être collées sur un mur ou sur un support, mais il est également possible d'utiliser un logiciel adapté ou tout autre outil numérique.

La Value Stream Mapping est essentielle pour l'entreprise car :

- Elle permet de réduire ou éliminer les gaspillages ce qui améliore le résultat de l'entreprise. En plus, elle aide à découvrir la cause profonde ainsi que la source des gaspillages.
- Une fois que les actions menant à des gaspillages sont identifiées, les équipes peuvent consciemment améliorer le comportement, la culture, la communication et la collaboration grâce à cet outil.
- Les équipes ignorent de cette manière les opinions individuelles et établissent les priorités en fonction des demandes et de la perspective du client.

1.4.3.5 Le SMED : Single Minute Exchange of Die

Le SMED est l'abréviation anglaise de « Single Minute Exchange of Die » traduit par le changement d'outillage rapide ou par le « changement de matrice(s) en une seule minute ». Cet outil Lean vise à diminuer les temps de changement de série nécessaires pour passer de la production d'un format à un autre afin de répondre le plus rapidement aux besoins du client. L'objectif du SMED est de réaliser autant d'étapes que possible pendant que le process est en marche (ou en cours de traitement), de manière à gagner du temps et de passer rapidement au traitement du produit suivant. Cette méthode a été conçue pour augmenter la productivité et la réactivité.

La réduction du temps de changement d'équipement générée grâce à la méthode SMED permet de noter cinq principaux avantages : (15)

- L'augmentation de la capacité et des taux de travail des machines.
- Les changements d'équipement effectués plus souvent.
- La réduction des tailles de lots, des lots plus petits grâce à une réduction des stocks, moins d'espace et de manutention requis, une plus grande flexibilité afin de répondre aux besoins des clients et moins de déchets produits.
- Les procédures de changement de format sont normalisées avec moins de place pour les erreurs et donc une meilleure qualité, moins de défauts produits et une amélioration de la sécurité.
- La réduction des coûts de production grâce à la diminution des temps d'arrêt planifiés.

Pour établir un SMED optimisé, il faut différencier deux types d'opérations :

- L'opération interne : Une opération qui ne peut être réalisée que lorsque la machine est arrêtée, c'est donc une forme de temps perdu.
- L'opération externe : Une opération qui peut être réalisée pendant que la machine fonctionne, il s'agit de temps masqué.

Il est donc nécessaire, en premier lieu, d'identifier toutes les opérations externes et internes d'un changement de série, de les séparer, puis de transformer les tâches internes en tâches externes. Enfin, l'objectif à terme est de minimiser les opérations internes et d'augmenter les opérations externes.

1.4.3.6 Le Juste-à-Temps

Cet outil Lean fait partie de la méthode de Kanban qui est une méthode de gestion des stocks. Le principe du Juste-à-Temps consiste, comme son nom l'indique, à ce que chacun des éléments nécessaires à une opération sur un produit à un poste de travail arrive juste au moment où il est nécessaire pour cette opération avec la juste quantité. L'utilisation de cette méthode permet de limiter le volume des stocks (et notamment des en-cours) et de réduire les délais mais cela demande une réactivité parfaite pour ne pas être en rupture sur un poste ou au niveau du client final.

La caractéristique principale du Juste-à-Temps est que la production des entreprises est fonction de la demande et non plus de l'offre. Il faut donc produire puis livrer ce qui est demandé par le client dans un laps de temps de plus court possible : ce système de production est appelé en « flux tendus ». Contrairement à de nombreuses interprétations, le Juste-à-Temps ne signifie pas stock zéro ; un fonctionnement à stock zéro serait extrêmement fragile en cas de variation de n'importe quelle origine. Ce principe fonctionne donc avec des stocks réduits et contrôlés ce qui nécessite de réduire les nuisibles tout au long du processus. Ainsi, une entreprise organisée en Juste-à-Temps est agile.

1.4.3.7 Le management visuel

Les entreprises qui mettent en place une politique Lean adoptent des systèmes de management visuel car ce sont des atouts pour la détection de problèmes. Le but est de manager avec des supports simples et visuels sur tous les postes de travail. C'est une manière très efficace

en termes d'impact et de rapidité pour faire passer l'information. Effectivement, il est démontré que l'Homme enregistre 85% de l'information par la vue.

Le management visuel est une démarche d'amélioration continue qui permet la création d'un outil visuel commun simple, précis et complet. Cette démarche rend visible les écarts par rapport à un standard et encourage les comportements ou réactions pour revenir à une situation normale. Le management visuel permet aussi d'assurer le suivi de la performance via des indicateurs visuels. L'utilisation d'un code de couleur au niveau de ces indicateurs peut servir à afficher de manière claire s'ils sont bons ou mauvais. Le principe du management visuel est de « rendre visuel ce qui doit être vu » c'est-à-dire que toute anomalie doit immédiatement être visible par chacun des employés (opérateurs, techniciens et cadres) avec le rappel constant des objectifs fixés et partagés par tous.

L'utilisation d'outil de management visuel se traduit le plus souvent par l'utilisation de tableau de bord. Chaque entreprise est libre de construire son propre tableau. Il peut servir par exemple de planning visuel afin de connaître l'avancée de la charge de travail au sein d'un atelier ou peut être utilisé pour afficher les indicateurs de performance. Aussi, la communication visuelle est de plus en plus utilisée en industrie pharmaceutique comme outil d'aide. Elle peut se présenter sous forme de fiches au poste de travail rappelant les essentiels de l'activité du poste ou bien sous forme de fiche de sécurité affichée à l'endroit où le danger est présent. Cependant, il faut faire attention dans l'industrie pharmaceutique à ce que la mise en place de communication visuelle n'interfère pas avec le système de gestion documentaire de l'entreprise. En effet, tous les documents installés doivent être enregistrés et suivis.

1.4.4 Les intérêts et les limites de la démarche Lean

La philosophie Lean se concentre sur l'élimination des gaspillages sous toutes ses formes dans les ateliers de production et plus largement au sein de l'usine dans son ensemble. Les outils Lean tels que le management avec une politique de Juste-à-Temps, l'organisation du lieu de travail avec les 5S, l'utilisation du SMED et de nombreuses autres méthodes permettent aux industriels de rester compétitifs au sein d'un marché globalisé où la concurrence est omniprésente.

Cette méthodologie Lean largement déployée au sein des entreprises mondiales est considérée comme l'une des meilleures à l'heure actuelle. Cependant, l'application de ces principes qui a un impact positif sur les résultats des industriels doit être nuancée par certains aspects mitigés.

1.4.4.1 Les impacts positifs

Les principes du Lean permettent de réduire toutes les formes de gaspillage depuis leurs sources variées jusqu'aux défauts d'équipements. Plusieurs sources de pertes sont facilement identifiables et corrigibles comme par exemple une machine dont certains paramètres ne sont plus dans les normes. La réduction du gaspillage permet également de gagner du temps pour les opérateurs en améliorant leurs conditions de travail et l'ergonomie de leurs ateliers. Le cumul de ces gains permet aux industriels de faire de nombreuses économies.

Mettre en place une méthode Lean nécessite une participation voire même une implication totale de la direction et des salariés. Les opérateurs sont à la meilleure place pour identifier où se situent les gaspillages et les problèmes. Ils sont une ressource humaine qui crée de la valeur ajoutée pour l'entreprise et sont également impactés quand on leur demande de s'impliquer dans un projet qui vise à changer leur quotidien. Prendre en considération leurs avis et les impliquer à la réalisation des actions suscite une satisfaction globale au sein de l'équipe, ce qui permet d'accepter plus facilement les changements entrepris.

Au-delà de la réduction des coûts et de l'amélioration de la performance, les techniques de Lean permettent d'introduire de nouveaux systèmes de management qui développent les compétences de chacun. De nouvelles perspectives s'ouvrent donc aux industriels : l'espace gagné en réduisant les stocks peut être utilisé pour ajouter de nouvelles lignes de production par exemple. Il en est de même pour les économies de temps : les opérateurs peuvent être mis sur d'autres missions qui créent plus de valeur ajoutée et cela permet également à l'industrie de gagner en flexibilité dans son planning afin de répondre aux demandes de ses clients. Produire rapidement, avec un temps opératoire court, sans gaspillages, permet de livrer à temps son client avec un produit de qualité, ce qui représente un avantage considérable face à la concurrence.

1.4.4.2 Les limites du Lean

La surexploitation des techniques Lean représente le principal impact négatif que l'on connaisse. En effet, lorsque le suivi de la productivité par la mise en place de nombreux indicateurs de performance, que la chasse aux gaspillages commence à déborder sur le temps utilisé pour la production, ce qui était au départ une solution peut devenir un problème. Cela peut être tentant car, lorsqu'une démarche Lean est appliquée pour la première fois, les résultats sont rapidement visibles. Cela s'estompe ensuite sans pour autant laisser croire que les méthodes ne sont plus efficaces. Par exemple, il ne sert à rien de focaliser ses actions sur

l'optimisation du débit de production d'une machine si l'équipement en aval ne peut absorber ce débit. Il faut toujours garder à l'esprit qu'une vision globale est nécessaire aux managers afin d'appliquer ces outils de façon pragmatique. De plus, les lignes de production sont de plus en plus automatisées avec l'avancée des technologies ce qui complique les démarches Lean et les changements envisagés sur les machines ou les process.

Le Lean est une démarche vivante qui évolue dans le temps et au sein de l'entreprise. Les outils mis en place doivent pouvoir être utilisés de manière pérenne, il faut donc faire attention à ne pas limiter l'utilisation de ces outils aux projets en cours.

Les méthodes Lean sont généralement appliquées sur des lignes de production que les industriels ont déjà essayé d'optimiser auparavant. L'utilisation de ces méthodes pour réduire les gaspillages, faire des économies et améliorer la productivité peut décourager les employés, avoir un impact négatif sur leur motivation et affecter la cohésion de l'équipe. (16) Il est donc important de communiquer en amont de la mise en place de ces actions et de trouver un compromis entre l'état actuel et les objectifs visés grâce à la mise en place d'une démarche d'amélioration continue. Cela représente un réel défi pour les industriels car l'aspect humain est à prendre en considération. Il est primordial de toujours avoir conscience de l'impact des changements mis en place sur le personnel pour mesurer leur efficacité et déterminer comment seront perçus les prochains changements.

2 La production aseptique des préparations injectables

2.1 Les préparations injectables

2.1.1 Généralités

Le médicament possède des propriétés très spécifiques et étant administré à des patients, il est soumis à une réglementation très stricte qui débute dès la recherche du principe actif jusqu'à sa commercialisation et son administration au patient. Tout au long du cycle de vie du médicament, cette réglementation a pour objectif d'assurer sa qualité, son efficacité et sa sécurité d'emploi.

Les médicaments injectables font partis de la grande classe des préparations parentérales. Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain. Elles constituent 10% des médicaments présents sur le marché dont la majorité est sous forme de solutions injectables. Les médicaments injectables doivent

répondre à des critères d'exigence spécifiques par rapport aux médicaments administrés par d'autres voies. Ces préparations stériles doivent notamment être dénuées de toute contamination microbienne, particulaire et pyrogène.

Les intérêts de l'utilisation de la voie parentérale sont nombreux :

- La rapidité d'action car il n'y a pas de phase d'absorption
- La biodisponibilité optimale ou maximale avec peu ou pas de dégradation du principe actif
- L'administration de produits non absorbables ou dégradables par d'autres voies
- Le traitement de patients inconscients

Néanmoins, l'administration par voie parentérale présente quelques inconvénients :

- La douleur à l'injection
- Le traitement qui peut être difficile en ambulatoire
- Le recours à un personnel qualifié pour l'administration

2.1.2 Caractéristiques

Les préparations parentérales sont administrées dans l'organisme par effraction du tissu cutané, à l'aide d'instruments adéquats, pour être directement déposées à l'intérieur d'un tissu ou dans la circulation sanguine. Elles ont plusieurs qualités requises permettant d'assurer leur innocuité et leur bonne tolérance par le patient.

2.1.2.1 La stérilité

Les préparations injectables et les instruments utilisés pour leur fabrication doivent être stériles. La stérilité correspond à l'absence de tout microorganisme vivant (tels que les champignons, bactéries ou spores). Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), la stérilité des produits pharmaceutiques signifie l'absence d'entités capables de survivre et/ou de se multiplier. Les préparations injectables sont donc fabriquées par des méthodes qui assurent leur asepsie afin de prévenir la présence d'agents contaminants, pyrogènes ainsi que la croissance de microorganismes.

Il existe différents types de stérilisation décrits dans le référentiel des BPF. Une stérilisation finale (c'est-à-dire que la stérilisation a lieu dans le récipient final) est possible par chaleur sèche, par chaleur humide, par irradiation ou par stérilisation à l'oxyde d'éthylène. La

stérilisation par double filtration à travers des filtres de 0,22 µm de diamètre de pore est utilisée, quant à elle, lorsque le médicament à stériliser possède des propriétés thermolabiles.

2.1.2.2 *L'apyrogénicité*

L'apyrogénicité est définie comme l'absence de substances pyrogènes. Cela constitue également un critère d'innocuité obligatoire pour les préparations stériles. Les pyrogènes correspondent majoritairement à des endotoxines bactériennes, des particules de substances chimiques ou des particules métalliques qui entraînent une fièvre chez le patient après leur injection.

Ces endotoxines sont souvent thermostables, résistantes à la stérilisation par chaleur humide et passent à travers la plupart des filtres. Elles peuvent être détruites par la chaleur sèche élevée (180-200°C) et par adsorption par certaines substances (comme le charbon actif).

2.1.2.3 *L'isotonie*

L'isotonie constitue un critère de tolérance pour les préparations stériles. L'isotonie au plasma signifie avoir une concentration en solutés égale à celle du plasma sanguin afin de ne pas provoquer de phénomènes osmotiques tels que la plasmolyse (qui correspond à la fuite d'eau des hématies en cas d'injection de préparation hypertonique) ou l'hémolyse (qui est l'entrée d'eau dans les hématies à la suite d'une injection de préparation hypotonique).

2.1.2.4 *La limpidité*

La limpidité est obligatoire pour les solutions parentérales. Cela correspond à l'absence de particules d'une taille définie et qui seront recherchées à l'œil nu par du personnel qualifié ou par des moyens de dispositifs d'observation adéquats. En effet, une solution est dite limpide lorsqu'elle est exempte de particules en suspension. Ces particules peuvent venir des articles de conditionnement primaire et résulter d'une fêlure de seringues par exemple, de l'équipement utilisé ou d'une précipitation des solutés de la préparation. En cours de production, une inspection visuelle est effectuée pour contrôler la limpidité et une étape de mirage a également lieu à la suite du procédé afin de s'assurer de la limpidité de la totalité des unités produites.

2.1.2.5 *La neutralité*

Le pH de la préparation conditionne la tolérance par l'organisme, la stabilité, la bonne conservation et même l'activité du principe actif. Une préparation injectable est dite neutre

quand son potentiel hydrogène (pH) est proche de celui des liquides biologiques (environ 7,4). Cependant, la neutralité n'est pas une exigence absolue du fait que le sang ait un pouvoir tampon qui lui permet de tolérer des variations de pH pouvant aller de 4 à 10 si l'injection est réalisée lentement. En effet, certaines substances ne sont stables qu'à des pH différents de la neutralité.

2.1.3 Techniques de stérilisation des préparations injectables

Toutes les préparations injectables doivent être stériles. Le choix de la méthode de stérilisation se fait donc en fonction de la préparation injectable à réaliser. La stérilisation peut être réalisée selon deux méthodes : soit en tuant les microorganismes par la chaleur, par des agents chimiques ou par rayonnements, soit en éliminant ces microorganismes par filtration. Cette dernière méthode ne s'applique qu'aux fluides. Le choix de la méthode de stérilisation se fait en fonction de la formule et du contenant car un procédé inadapté peut porter atteinte à la stabilité de la préparation injectable.

2.1.3.1 La méthode de destruction des microorganismes

Cette méthode vise à détruire les microorganismes. Ces procédés de destruction au traitement terminal sont utilisés dans le cas où le principe actif n'y est pas sensible. On distingue deux modes de destruction : par des moyens physiques ou par des moyens chimiques.

1. Destruction par des moyens physiques :

Il existe trois types de destruction par des moyens physiques : la chaleur humide, la chaleur sèche et les rayonnements ionisants.

Le principe de stérilisation par la chaleur humide ou autoclavage consiste à placer le produit à stériliser dans une enceinte étanche (appelée autoclave) et à le soumettre à de la vapeur d'eau surchauffées à température élevée, sous une pression contrôlée et pendant un temps déterminé. Cette technique est la technique de référence selon la Pharmacopée Européenne. (17) Les conditions de référence inscrites sont une température $\geq 121^{\circ}\text{C}$ pendant un temps ≥ 15 minutes. Le principe de stérilisation par la chaleur sèche revient à placer le produit à stériliser dans une enceinte étanche (appelée four) et de le soumettre à de l'air filtré sur filtre HEPA (High Efficiency Particulate Air) puis chauffé. Les conditions de référence sont une température de 160°C pendant 2 heures.

Pour terminer, le principe de stérilisation par les rayonnements ionisants bêta ou gamma consiste à exposer le produit à un rayonnement ionisant qui provient d'un radio isotope ou d'un

faisceau électronique énergisé par un accélérateur d'électrons. Ainsi, le rayonnement provoque une ionisation directe de l'ADN ou des enzymes du microorganisme. Cependant il faut être vigilant car cette stérilisation peut générer des modifications de propriétés chimiques, physiques ou mécaniques.

2. Destruction par des moyens chimiques :

Cette méthode de stérilisation expose des objets à des gaz tels que l'oxyde d'éthylène, le formaldéhyde, l'oxyde de propylène ou encore le peroxyde d'hydrogène. La méthode au gaz la plus couramment utilisée est celle à l'oxyde d'éthylène car ses propriétés pénétrantes sont plus importantes. Cependant, l'utilisation des gaz pour la stérilisation tend à disparaître car c'est une méthode à risque. En effet, l'oxyde d'éthylène est inflammable et explosif, des précautions doivent donc être prises lors de son utilisation. Il est souvent utilisé avec des gaz inertes tels que le dioxyde de carbone afin d'éviter les explosions et incendies.

Ces deux méthodes de stérilisation sont essentiellement utilisées pour la stérilisation du matériel entrant en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) et pour les articles de conditionnement primaire. En effet, les préparations injectables sont majoritairement des préparations contenant des principes actifs thermolabiles pour lesquelles la stérilisation dans leur récipient final, par des procédés physiques ou chimiques, ne peut se dérouler sans dégradation de l'activité de leur principe actif.

2.1.3.2 *La méthode d'élimination des microorganismes*

La méthode d'élimination des microorganismes permet de séparer les microorganismes d'un fluide. Dans ce cas, les microorganismes sont éliminés par filtration stérilisante. Cette filtration stérilisante permet de diviser les microorganismes du produit à l'aide d'un filtre de porosité $\leq 0,22 \mu\text{m}$.

La filtration stérilisante est applicable aux produits thermolabiles qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur emballage terminal. Cette méthode de stérilisation doit être aussi accompagnée d'une préparation et d'une répartition aseptique en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC) afin d'éviter tout risque de contamination.

2.2 Les Zones à Atmosphère Contrôlée

Selon la ligne directrice 1 « Fabrication des médicaments stériles » du guide des BPF publié par l'ANSM :

« La fabrication des médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée ; les zones d'atmosphère contrôlée destinées à la fabrication des produits stériles sont classées selon les qualités requises pour leur environnement »

Ces ZAC imposent des exigences particulières selon la classe de propreté et le type d'enceinte afin de réduire au maximum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène.

2.2.1 Les différentes classes de propreté

Les ZAC destinées à la fabrication des produits stériles sont donc classées selon les qualités requises pour leur environnement. Chaque opération de fabrication requiert un niveau approprié de propreté de l'environnement « en activité » de façon à réduire au minimum le risque de contamination particulaire ou microbienne des produits ou des substances manipulées. Afin de satisfaire aux conditions requises « en activité », ces zones doivent être conçues de manière à atteindre des niveaux définis de propreté de l'air « au repos ». L'état « au repos » est l'état où les locaux sont opérationnels avec le matériel de production en place, sans que les opérateurs soient à leur poste. L'état « en activité » est l'état dans lequel les locaux et les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre prévu d'opérateurs. Les états « en activité » et « au repos » sont définis pour chaque ZAC.

Pour la fabrication de médicaments stériles, il existe quatre classes de ZAC différenciées par le niveau d'exigence de chaque classe :

- Zone de Classe A : Il s'agit de la zone la plus exigeante où sont réalisées les opérations à haut risque comme le remplissage des seringues vides ouvertes, le bouchage des seringues remplies de solution, les points de raccordements aseptiques, etc. Cette classe est requise pour les opérations où les articles de conditionnement primaires se trouvent directement en contact avec l'air environnant. Les postes de travail sont sous flux d'air laminaire et doivent garantir les conditions requises pour ces opérations. Le maintien de la laminarité du flux doit être démontré et validé.
- Zone de Classe B : Il s'agit de la zone correspondant à l'environnement qui entoure la Classe A. La Classe B est la classe où se trouvent en général les opérateurs pour

conduire la ligne de remplissage, pour remplir le dossier de lot ou pour intervenir sur la machine.

- Zones de Classes C et D : Ces zones sont destinées aux étapes les moins critiques, les moins exigeantes de la fabrication des médicaments stériles. Elles sont requises majoritairement pour la préparation du matériel.

Ces classes sont définies selon le nombre maximal de particules par mètre cubes en fonction de leur taille. Les quantités de particules autorisées dans les différentes zones « au repos » ou « en activité » sont :

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées			
	0,5µm (d)	5µm	0,5µm (d)	5µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Non défini	Non défini

Tableau 2 - Quantité maximale autorisée de particules par m³ en fonction de leur taille pour les zones en repos ou en activité

Des contraintes en termes de contamination bactérienne sont également imposées. Le tableau ci-dessous présente les limites recommandées de contamination microbiologique pour les différentes zones :

Classe	Échantillon d'air ufc/m ³	Boîte de Pétri (diam. : 90 mm), ufc/4 heures	Gélose de contact (diam. : 55 mm), ufc/plaque	Empreintes de gants (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	/
D	200	100	50	/

Tableau 3 - Limites recommandées de contamination microbiologique en fonction de la zone

2.2.2 Les différentes enceintes

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, l'entrée dans les ZAC doit se faire par ses SAS réservés au personnel ou au matériel avec des flux bien définis. Les différentes opérations de préparation de matériel, de préparation du produit et de remplissage sont effectuées dans des locaux séparés au sein de la ZAC. La séparation des locaux et des activités se fait à l'aide de différentes techniques existantes. Les différents types d'enceintes retrouvées sont la zone conventionnelle, le système Restricted Access Barrier Systems (RABS) et l'isolateur.

2.2.2.1 La zone conventionnelle

Par opposition aux technologies séparatives, les zones conventionnelles constituent le moyen historiquement utilisé pour garantir la stérilité des médicaments produits. Elles correspondent à une classe A dans laquelle les opérateurs peuvent intervenir directement, sans interface particulière. La classe environnante est a minima une classe B. La zone de répartition peut être entourée de simples barrières flexibles installées verticalement pour permettre de maintenir la laminarité du flux dans la zone critique.

La zone conventionnelle est à une salle blanche appelée également salle propre. Selon la norme ISO 14644-1, « *la salle blanche ou salle propre est un local où la présence ainsi que la concentration de particules est hautement contrôlée. Ceci afin d'en réduire l'introduction à l'intérieur de la pièce. Il s'agit d'une zone à faible empoussièremment ou à atmosphère contrôlée. La température, l'humidité ainsi que la pression peuvent être régulées et maintenues à des niveaux contrôlés. Ceci afin notamment de garantir une salle stérile.* ».

Cette technologie possède un gros risque microbiologique car les opérateurs interviennent directement au sein de la classe A. Leurs tenues sont donc en contact avec l'air des zones les plus critiques. Ainsi, il est indispensable de maîtriser parfaitement la contamination de la salle environnante et du personnel.

Ce moyen de production, par les risques importants qu'il représente, n'est plus conseillé par la réglementation pour l'approbation de nouveaux produits et de nouvelles lignes. Leur nombre est donc amené à diminuer fortement jusqu'à leur suppression bientôt complète dans le cadre de la répartition aseptique.

2.2.2.2 Le RABS (*Restricted Access Barrier Systems*)

La technologie RABS est apparue au début des années 1990 avec comme objectif de diminuer le risque de contamination et d'améliorer ainsi le niveau d'assurance de stérilité. Le RABS est une évolution de la salle blanche traditionnelle. Cette technologie consiste à installer des séparations entre la zone critique du procédé et la zone réservée aux opérateurs par une combinaison de deux types de barrières : une barrière physique constituée de carters et de gants et une barrière dynamique représentée par le flux laminaire et le différentiel de pression qui va permettre d'éviter l'entrée de contamination.

Les caractéristiques fonctionnelles d'un RABS sont les suivantes :

- Une barrière physique avec flux d'air unidirectionnel
- L'environnement intérieur classe A (ISO 4.8)
- L'environnement extérieur classe B (ISO 7)
- Une décontamination avec un agent sporicide possible en même temps que la salle
- Le refoulement de l'air dans la salle
- Des gants pour les interventions dans la zone critique du procédé
- Une ouverture possible des portes en production sous certaines conditions



Figure 4 - Illustration d'une technologie RABS utilisée pour la répartition aseptique

Il y a deux types de RABS distinguables :

- Les RABS dits « actifs » : Un RABS va être qualifié « actif » lorsqu'il comporte sa propre station de filtration et de traitement d'air. Celle-ci sera donc distincte de celle de la zone environnante. Il va généralement comporter un flux débordant. Ce dernier est notamment utile lors des ouvertures des portes afin d'éviter que les surfaces de classe A, tels que les gants, ne sortent du flux laminaire.

- Les RABS dits « passifs » : Un RABS « passif » va quant à lui dépendre du système de filtration de la salle blanche environnante. Les cloisons du RABS seront donc scellées sur les filtres HEPA de la salle.

Les RABS présentent l'avantage de pouvoir être « facilement » mis en place à partir d'une zone conventionnelle existante, ce qui n'est pas le cas des isolateurs. Cela peut expliquer la croissance exponentielle du nombre de RABS au sein du secteur pharmaceutique ces dernières années. (18)

2.2.2.3 *L'isolateur*

A la différence des précédentes enceintes, l'isolateur permet un espace de confinement aseptique maîtrisé dans lequel les étapes critiques du procédé se déroulent avec une sécurité maximale. En effet, l'isolateur sépare de manière stricte le procédé de l'opérateur. Il protège ainsi le produit, l'opérateur et l'environnement de fabrication. Il intègre souvent un système automatique de décontamination avec un agent sporicide tel que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) qui garantit la décontamination de toutes les surfaces internes et qui renforce donc le niveau d'assurance de stérilité.

Les caractéristiques fonctionnelles de l'isolateur sont les suivantes :

- Une barrière physique et étanche avec un flux d'air unidirectionnel
- Une centrale de traitement d'air dédiée permettant des conditions spécifiques pour la température et l'humidité
- L'environnement intérieur classe A (ISO 4.8)
- L'environnement extérieur classe C/D (ISO 8)
- Un système de décontamination automatique avec un agent sporicide
- Une surpression ou dépression dans la zone critique possible par rapport à l'extérieur
- Une ouverture interdite des portes durant la production

Les isolateurs sont coûteux à l'installation mais ils ont des coûts d'utilisation moindres contrairement aux RABS qui sont moins chers à installer mais qui ont des coûts d'utilisation plus onéreux. (18) (17)

2.3 Le processus de fabrication des solutions injectables

Le processus de fabrication des solutions injectables est réalisé en plusieurs étapes successives : la préparation du matériel, la fabrication de la solution, le remplissage aseptique des seringues, l'inspection visuelle et le conditionnement. Ces différentes étapes vont être détaillées dans cette partie selon l'exemple d'un procédé de remplissage de seringues sur un site de production.

2.3.1 La préparation du matériel

Avant son utilisation, le matériel en contact avec le produit ou entrant en zone aseptique doit être lavé avec de l'eau purifiée puis rincé avec de l'Eau Pour Préparations Injectables (EPPI) avant d'être séché. Ensuite, le matériel est monté au besoin et ensaché. Ces étapes sont réalisées en ZAC de classe D. Une fois prêt, le matériel est stérilisé à l'aide de l'autoclave. A la suite de l'autoclavage, le matériel est déchargé en ZAC de classe B où il est stocké en attendant d'être utilisé.

Des tests d'intégrité sont réalisés, avant l'autoclavage et après l'utilisation, sur les événements (qui servent à la filtration des gaz) et sur les cartouches filtrantes (1^{ère} et 2^{nde} filtration de la solution) qui sont utilisés lors de la préparation de la solution et lors du remplissage. Les méthodes utilisées pour le contrôle de l'intégrité sont les tests de point de bulle, de diffusion ou de maintien de pression. L'intégrité des filtres stérilisés est également contrôlée directement sur la ligne de répartition lors du démarrage de la division. Le test est alors appelé TIL (Test d'Intégrité en Ligne) et permet de s'assurer que la cartouche n'a pas été endommagée lors de l'autoclavage.

Pour terminer, le matériel est envoyé dans les blocs de division grâce à des SAS à différentiel de pression pour éviter toute contamination du bloc.

2.3.2 La préparation de la solution

La fabrication correspond à l'étape de pesée du principe actif et de la mise en solution de ce dernier avec un solvant dans une cuve de fabrication. Cette étape se déroule en ZAC de classe C. La solution doit être préparée aseptiquement. La conformité de l'EPPI utilisée est contrôlée avant utilisation. Ensuite, la cuve contenant la solution est mise en filtration stérilisante sous flux à l'aide d'une cartouche filtrante. Cette cartouche filtrante est constituée d'un filtre de 0,22µm permettant de retenir les particules et les microorganismes. L'intervalle de temps entre

le début de la préparation de la solution et sa filtration sur un filtre est validé au préalable puis contrôlé. La durée de filtration d'un volume connu de solution et la différence de pression entre l'entrée et la sortie du filtre sont des paramètres également suivis lors de la production. Tout écart durant le processus habituel de préparation de la solution doit être pris en compte et tracé.

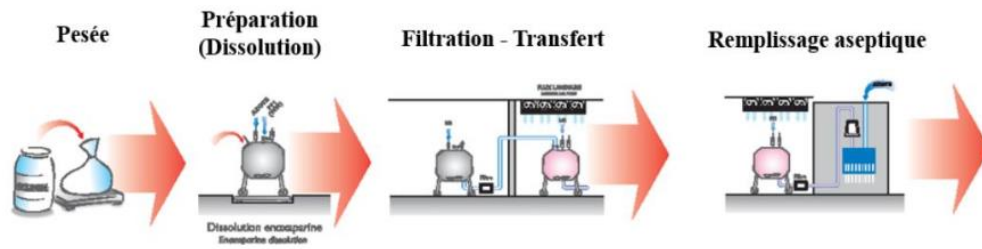


Figure 5 - Les étapes de préparation de la solution jusqu'au remplissage aseptique, exemple de procédé

2.3.3 La répartition aseptique de la solution

La répartition aseptique de la solution est composée de quatre étapes : la pulvérisation, l'introduction du tub, la répartition et la sortie au niveau de la zone poumon.

A l'étape du remplissage, les seringues radiostérilisées par le fournisseur sont livrées dans un conditionnement temporaire appelé tub. Le tub correspond à un support qui permet le transport et l'identification des seringues. Il contient une grille, appelée nest, supportant les seringues. Chaque tub est couvert par un opercule et emballé dans une sachette en plastique.

2.3.3.1 La pulvérisation

L'étape de pulvérisation correspond au moment où le tub se prépare à entrer en zone classée. Le tub passe dans un tunnel-convoyeur pulvérisant un sporicide en vigueur sur sa sachette. Cette première étape permet de diminuer la charge microbienne présente sur la sachette externe plastique du tub.

2.3.3.2 L'introduction du tub

L'introduction du tub correspond à l'étape d'entrée du tub ensaché dans le bloc de répartition. En effet, il est amené via le convoyeur jusque dans la boîte à gants. A cet endroit, le tub est retiré de sa sachette externe par l'opérateur de la boîte à gants. La boîte à gants est une enceinte étanche permettant des manipulations via des gants en néoprène, appelés manchettes, dans une atmosphère de classe B tandis que l'opérateur se situe en classe D. Lorsque les tubs sont débarrassés de leur sachette, ils sont envoyés en bloc stérile via un convoyeur.

2.3.3.3 Le remplissage aseptique

Le remplissage aseptique est l'étape durant laquelle les seringues sont remplies avec la solution. Une fois passé par la boîte à gants, le tub arrive en zone de répartition via un convoyeur. Ensuite, en classe A à l'intérieur la doseuse, il est débarrassé de son opercule afin de découvrir les seringues encore vides, désormais totalement exposées à l'environnement classe A.

La solution précédemment filtrée se situe dans la cuve de division qui est connectée à la doseuse. La solution passe dans une seconde cartouche filtrante lorsque la solution arrive au plus près possible du point de remplissage. Un prélèvement de solution pour mesurer la charge bioburden doit être réalisé pour cette deuxième filtration stérilisante. Ensuite, la solution est acheminée vers les aiguilles en passant par un pot à niveau réglé ou « PNR » à l'aide de pompes à piston. Le PNR est un réservoir intermédiaire dont le volume de remplissage est régulé par des poids. Afin de s'assurer de l'intégrité de la cartouche filtrante après l'autoclavage, un TIL est réalisé au démarrage de la division avec de l'air. Pour garantir la stérilité du circuit, tout gaz entrant en contact du produit doit passer par un évent de porosité de $0,22\mu\text{m}$.

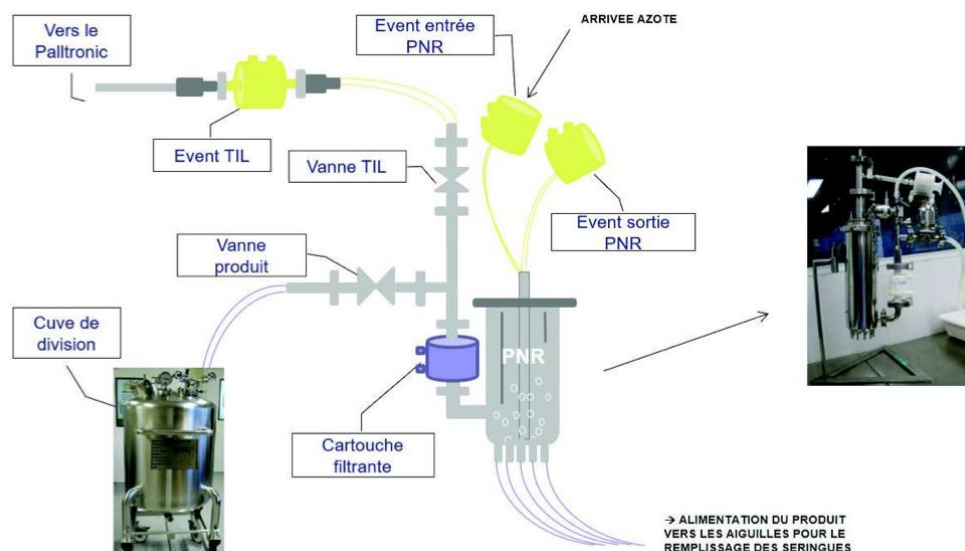


Figure 6 - Schéma explicatif du PNR et des événements, exemple de procédé

Les seringues sont remplies par les aiguilles dans la doseuse puis le joint de piston est inséré à la seringue afin d'assurer son étanchéité et le maintien de la stérilité du produit. La mise en place des joints de piston est réalisée grâce à la fourchette de retournement et à des couples de

tubes-poussoirs. Les seringues remplies et bouchées contenues dans le nest suivent la suite du processus grâce au convoyeur.

2.3.3.4 La sortie au niveau de la zone poumon

Le tub contenant les seringues bouchées sort du bloc de répartition via le convoyeur et est stocké dans une zone tampon non classée appelée « poumon ». Cette zone tampon va servir au transfert des nests dans des chariots de PSO (Produits Semi-Ouvrés) pour qu'ils soient stockés et acheminés par la suite vers le service de mirage.

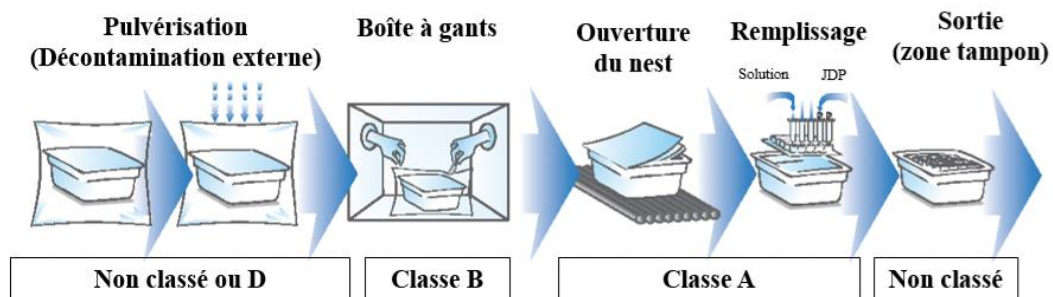


Figure 7 - Les étapes de remplissage aseptique, exemple de procédé

2.3.4 L'inspection visuelle et le conditionnement

Une fois les seringues remplies et bouchées, elles sont retirées du nest pour passer au service d'inspection visuelle ou mirage. L'inspection visuelle permet de détecter des défauts des seringues remplies tels que : la présence de particules, la quantité de dose contenue (grâce à la hauteur de liquide dans la seringue), les fissures sur la seringue, la présence ou l'endommagement des joints de piston et l'état de la collerette de la seringue.

Les mireuses utilisées peuvent être automatiques, semi-automatiques ou manuelles. Dans le cas des mireuses automatiques, les seringues passent devant une succession de caméras à l'aide d'un convoyeur. Les caméras sont programmées afin de repérer des défauts répertoriés au préalable. En cas de rejets importants, les rebuts sont mirés une seconde fois à l'aide d'une mireuse manuelle. Dans ce cas, les opérateurs sont formés à la reconnaissance à l'œil nu des défauts. Cela se déroule dans des conditions adaptées avec notamment une luminosité adéquate selon la Pharmacopée Européenne.

Le conditionnement constitue la dernière étape de la production des solutions injectables. Lors de cette étape, le piston est ajouté à la seringue avec son système de sécurité puis cette dernière est étiquetée et conditionnée en blister via une thermoformeuse. Une encartonneuse ajoute l'étui

et la notice. Pour terminer, l'encaisseuse arrive avant la mise sur palette, le filmage et l'envoi au magasin. Le produit fini est alors prêt à être libéré et expédié par l'entreprise.

2.4 Les contrôles de la qualité des injectables

Selon le chapitre 6 des Bonnes Pratiques de Fabrication :

« Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que les essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et articles de conditionnement ne sont pas libérés en vue de leur utilisation, ni les produits libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. »

Ainsi, de nombreux contrôles qualité ont lieu avant, pendant et après la production de médicaments stériles. Ces contrôles sont indispensables pour garantir la qualité des produits et la sécurité des patients. (19) (20)

2.4.1 Les contrôles en cours de production

Les contrôles en cours de production ou « In Process Control » (IPC) en anglais sont des contrôles effectués par les opérateurs de production en cours de fabrication du lot à des intervalles de temps précis. Ces contrôles servent à vérifier que le procédé de production est maîtrisé et que les spécifications définies sont respectées. Ils permettent ainsi de détecter toute dérive du procédé afin de réaliser des réglages si cela est nécessaire. Les IPC constituent également un verrou de sécurité puisqu'en cas de détection d'un problème en cours de production, seulement les seringues produites à partir du dernier IPC conforme seront remises en question et feront l'objet d'un protocole de tri si besoin. Ces contrôles IPC évitent donc de jeter l'intégralité du lot en cas de détection d'une non-conformité.

2.4.1.1 Le contrôle de poids

Un contrôle de poids est réalisé sur des seringues prélevées à un intervalle de temps préalablement défini. La solution contenue dans chaque seringue prélevée est pesée sur une balance qualifiée. Les masses relevées sont reportées dans le dossier de lot avec une valeur cible et un écart-type correspondant à respecter.

2.4.1.2 Le contrôle des débits d'azote

L'azote utilisé dans le circuit de remplissage sert à l'inertage de la solution afin d'éviter son oxydation. Un débit d'azote trop élevé peut entraîner un assèchement de la solution conduisant à sa surconcentration. Un contrôle des débits d'azote est donc réalisé en cours de production et le résultat de ce contrôle doit être tracé dans le dossier de lot.

2.4.1.3 Le contrôle particulière

Un système de monitoring particulière est présent dans le bloc de division et est maintenu actif lors de la production. Les compteurs particulières mesurent en temps réel la quantité de particules présente dans l'air et envoient ces données vers un poste informatique où elles sont enregistrées. Si la quantité de particules en suspension dépasse un certain seuil autorisé, une alarme se déclenche. Une déviation doit être ouverte afin d'investiguer sur la cause et l'impact sur la production. Les opérateurs doivent cesser leurs mouvements jusqu'au retour au niveau spécifié. Ainsi, les nests présents dans la remplisseuse pendant l'alarme doivent être éliminés.

2.4.1.4 Le contrôle d'absence de gouttes dans les joints de piston

Ce contrôle permet de vérifier l'absence de gouttes de la solution dans les joints de piston. En effet, la présence de gouttes peut remettre en question la stérilité de la seringue. La vérification de l'absence de gouttes dans les joints est réalisée au niveau de la zone tampon.

En cas de détection de gouttes, la production doit être arrêtée et des mesures en amont et en aval de la détection du problème doivent être prises :

- Avant la détection du problème : Il est nécessaire d'effectuer un tri remontant des nests jusqu'à trouver cinq nests consécutifs conformes sans présence de gouttes. Les chariots de l'équipe concernée peuvent être isolés physiquement dans une autre salle prévue afin d'éviter de retarder la production sur une longue durée.
- Après la détection du problème : Un réglage adapté doit être effectué au niveau du système de remplissage. Il faut ensuite produire des nests d'essais pour vérifier que les réglages réalisés sont efficaces et ont éliminés le défaut des gouttes présentes dans les joints de piston. (21)

2.4.2 Les contrôles analytiques

Le laboratoire d'analyse physico-chimique doit déterminer si les caractéristiques physico-chimiques des produits fabriqués correspondent aux spécifications établies. Des contrôles analytiques sont donc réalisés sur des seringues prélevées sur le lot. Ainsi, plusieurs paramètres sont mesurés comme les caractères organoleptiques (aspect, couleur du produit), l'identification spécifique du produit (analyse sous spectre UV, technique de précipitation de la molécule de principe actif), la limpidité de la solution, la détermination du pH et de la densité de la solution ou encore le volume extractible des seringues selon le référentiel des essais de la Pharmacopée Européenne.

2.4.3 Les contrôles biologiques

Le laboratoire de biologie est chargé de déterminer et de suivre l'état de contamination microbiologique de l'environnement des zones classées (surfaces, eaux et air) et du personnel. Il doit également s'occuper des mesures à prendre en cas de dépassement des normes. La libération du produit fini sur le marché ne pourra s'effectuer qu'une fois tous ces tests biologiques achevés et conformes. Le contrôle de l'environnement d'un produit injectable est aussi important que le contrôle du produit fabriqué en lui-même car cela prouve sa stérilité.

2.5 La maîtrise de la contamination des produits injectables

Étant donné que la stérilité de chaque unité produite ne peut être contrôlée, l'assurance de stérilité va surveiller la maîtrise de la contamination de l'environnement.

2.5.1 La contamination

2.5.1.1 Définition de la contamination

Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, la définition d'une contamination est :

« Une contamination correspond à l'introduction non intentionnelle d'impuretés de nature chimique ou microbiologique, ou de matière étrangère, à l'intérieur ou à la surface d'une matière première, d'un intermédiaire, ou d'une substance active, pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport. »

Ces « impuretés » correspondant aux agents contaminants, selon lesquels les contaminations sont classées en trois groupes : la contamination particulière, la contamination microbiologique

et la contamination chimique. La contamination d'un produit entraîne un risque considérable pour le patient d'où l'importance de maîtriser ce paramètre.

2.5.1.2 *Les différents types de contamination*

Les trois grands types de contamination sont la contamination particulaire, la contamination microbiologique et la contamination chimique.

- La contamination particulaire :

Les contaminants particuliers sont des particules ou amas de particules inertes, c'est-à-dire non viables, de composition physico-chimique complexe et de forme très variée. Ce sont par exemple des peaux mortes, des poussières, des fibres, des particules métalliques ou encore des particules de verre. La plupart du temps, ils sont assimilés à des sphères en volume ou des disques en surface. La taille de ces particules est alors définie par le diamètre ou la dimension du plus grand axe de la particule. Elle s'étend en général du nanomètre au millimètre. Par conséquent, la difficulté dans la lutte contre les particules réside dans le fait qu'elles sont en grande partie invisibles à l'œil nu. Leur détection requiert un appareillage sophistiqué et une gestion complexe à l'échelle industrielle. Le comportement d'une particule dans l'air dépend de sa taille. Plus la particule est grande, plus elle sédimente rapidement. En dessous de 50 µm, les particules sont en suspension dans l'air.

- La contamination microbiologique :

Ce type de contamination est également appelé bio-contamination. Les contaminants retrouvés dans la bio-contamination correspondent à l'ensemble des micro-organismes : les bactéries, les levures, les moisissures, les virus. Les filtres stérilisants utilisés lors de la répartition aseptique peuvent retenir les bactéries et les champignons ; cependant, ils ne retiennent pas tous les virus ni les mycoplasmes (qui sont des bactéries dépourvues de paroi rigide et capable de multiplication autonome). A l'inverse de la contamination particulaire, les particules sont viables et peuvent se développer suivant les conditions de température, d'humidité, de pH, du milieu nutritif, propres à chaque micro-organisme. Les micro-organismes sont rarement retrouvés sous forme « libre » dans l'environnement. Ils peuvent être accrochés à une particule ou déposés sur une surface. Les particules sont des vecteurs de la contamination microbiologique. La contamination microbiologique est donc étroitement liée à la

contamination particulaire qu'il faut nécessairement contrôler pour pouvoir maîtriser au mieux la contamination microbiologique.

- La contamination chimique :

Un contaminant chimique est une espèce chimique individuelle (ion, atome ou molécule) ou un ensemble d'espèces chimiques (film, goutte ou particule) pouvant avoir un effet indésirable sur le produit ou le patient. Suivant les cas, ces espèces chimiques sont classées en différentes catégories en fonction de leurs effets : les organiques condensables, les acides, les bases, les corrosifs, etc. Ainsi, la contamination chimique est une contamination par des éléments sous forme gazeuse, liquide ou solide, au cours de la production. La majeure partie des contaminations chimiques correspondent à des contaminations croisées dues entre autres à un mauvais rinçage lors des opérations de nettoyage. (22)

2.5.1.3 Les sources de contamination

Les contaminants ont diverses origines. Ils peuvent être présents dans l'air extérieur, ils peuvent être causés par le procédé de fabrication en ZAC ou simplement être générés par l'Homme.

Les sources de contamination (particulaire, microbiologique et chimique) sont donc variées :

- L'environnement extérieur (contamination particulaire et microbiologique)
- Le personnel (contamination particulaire : cheveux, fibres de vêtements et contamination microbiologique : flore commensale, gouttelettes de Flügge)
- Les matières premières (contamination chimique) et leur contenant (contamination particulaire)
- Les produits de nettoyage (contamination chimique : désinfectants, détergents)

Pour réduire le risque de contamination par des microorganismes, il est donc nécessaire de lutter contre tous les types de contaminants. Ces derniers, qu'ils soient particuliers ou microbiens, résidants ou transportés, sont émis en permanence.

2.5.2 Les moyens de maîtrise de la contamination

2.5.2.1 *Les principes généraux de la maîtrise de la contamination*

Les principes de base pour maîtriser la contamination sont :

- La mise en place de flux de matières et de personnes
- La mise en place d'un local en surpression
- La filtration et le renouvellement de l'air de la ZAC
- L'habillement adapté des opérateurs (par exemple la blouse pour l'entrée en ZAC classe D et la combinaison de type Tyvek® pour l'entrée en ZAC classe A/B)
- Le comportement réglementé en ZAC classe A et B

En plus de ces mesures, il est nécessaire de limiter l'émission de particules ainsi que de nettoyer et désinfecter les locaux.

La lutte contre la contamination comprend donc des mesures préventives avec l'établissement de barrières telles que la surpression, la filtration de l'air, les SAS, la tenue du personnel, la gestuelle et les protections locales. La prévention passe aussi par l'élimination des sources inutiles de contaminants, c'est-à-dire que le matériel et le personnel rentrés en ZAC doivent être réduits au minimum requis par les activités. De plus, tout le matériel doit être conçu de manière à ce qu'il relargue le moins de particules possible et qu'il soit facilement nettoyable. La lutte contre la contamination comprend également des mesures curatives visant à éliminer la contamination créée par l'activité avec le renouvellement d'air, le nettoyage et la désinfection.

2.5.2.2 *Nettoyage et désinfection*

La propreté correspond à la condition d'un produit, d'une surface, d'un appareil ou d'un fluide possédant un niveau défini de contamination. Elle implique des procédés de nettoyage et d'élimination de souillures. Souvent, elle peut être contrôlée de façon visuelle et olfactive. La notion d'ultra-propreté se rapporte à des espaces clos à l'intérieur desquels le niveau de contamination est parfaitement maîtrisé. Elle implique l'élimination de contaminants non visibles avec un contrôle par des prélèvements et analyses. Le but du nettoyage est de décrocher et d'éliminer les contaminants de façon définitive, sans recontaminer et sans altérer la surface traitée. Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication, les équipements et les ustensiles doivent être nettoyés, stockés, et si nécessaire, décontaminés ou stérilisés afin de prévenir la contamination

ou le report d'une matière qui pourrait altérer la qualité de la substance active au-delà des spécifications officielles.

Le principe général du nettoyage repose dans cet ordre immuable : l'élimination des déchets, le dépoussiérage, le lavage, le raclage, le rinçage, l'essuyage ou le séchage et la désinfection.

Un désinfectant est une substance appliquée sur des objets ou des matériaux inertes afin de détruire les microorganismes. Les désinfectants, selon leur famille, vont être adaptés à un ou plusieurs types de surface (sols, murs, équipements, gants). D'autre part, ils ne sont pas sélectifs des bactéries mais agissent aussi sur les cellules humaines. Afin d'éliminer les effets toxiques et corrosifs, le port d'Équipements de Protection Individuelle (EPI) est demandé lors de l'utilisation de désinfectants. La concentration du désinfectant a son importance car en concentration trop faible, il est inefficace et en surdosage, il peut présenter des risques toxiques, particuliers et être inefficace.

Ainsi, pour qu'une salle propre le reste de manière pérenne il est nécessaire que les surfaces soient propres et facilement nettoyables, que l'air soit filtré et sa qualité contrôlée et que l'activité réalisée soit non contaminante et réfléchie.

2.5.2.3 La validation du procédé et de l'asepsie

Les procédés aseptiques doivent faire l'objet de validations périodiques afin de démontrer que les équipements utilisés, les locaux où se déroulent les opérations, le personnel impliqué et les opérations réalisées conduisent à l'obtention de produits stériles. La validation des procédés aseptiques se fait en deux étapes : par la validation du process et par la validation de l'asepsie.

La validation du process est réalisée avec un minimum trois lots consécutifs de tailles identiques aux lots industriels. Il y a alors la vérification de la conformité des paramètres définis et des contrôles à libération.

Les opérations de production aseptique doivent être validées par des Tests de Remplissage Aseptique (TRA) ou Media Fill Test (MFT) en anglais. Dans le cadre d'un TRA, le produit est remplacé par un milieu de culture favorisant le développement bactérien. Le choix du milieu de culture dépend, d'une part, de la forme pharmaceutique du produit et, d'autre part, de la sélectivité, de la limpidité, de la concentration et de l'aptitude à la stérilisation du milieu nutritif. En cas de contamination lors de la répartition, il y a développement du microorganisme et présence d'un trouble dans le milieu. Ainsi, le TRA correspond à une simulation des parties

aseptiques du procédé avec du milieu de culture afin de vérifier l'absence d'impact des opérations de production sur l'asepsie du produit. Il est réalisé dans des conditions de production identifiées comme étant les plus défavorables (appelées « worst-case ») afin de prouver que même dans les conditions les plus défavorables, l'asepsie du produit est maintenue.

Ainsi, la rigueur du processus de fabrication des solutions injectables, les différents contrôles de la qualité effectués et la maîtrise de la contamination sont essentiels et doivent être réunis dans le but d'assurer l'asepsie et la sécurité des préparations injectables produites.

3 Cas pratique sur l'augmentation des rendements d'une ligne de remplissage aseptique

L'étude a été réalisée au sein du service de Seringues Auto-Injectables (SAI) sur le site de Sanofi de Maisons-Alfort. Le projet a pour objectif d'augmenter les rendements d'une des lignes de remplissage aseptique du service.

3.1 Présentation de l'entreprise

3.1.1 Présentation du groupe Sanofi

Sanofi est un laboratoire pharmaceutique français, fondé le 10 septembre 1973, et fait partie des leaders mondiaux de l'industrie pharmaceutique. L'histoire de Sanofi évolue sur plus d'un siècle au fil des achats et des fusions d'entreprises toujours avec pour préoccupation essentielle l'innovation afin de s'adapter aux besoins des patients.

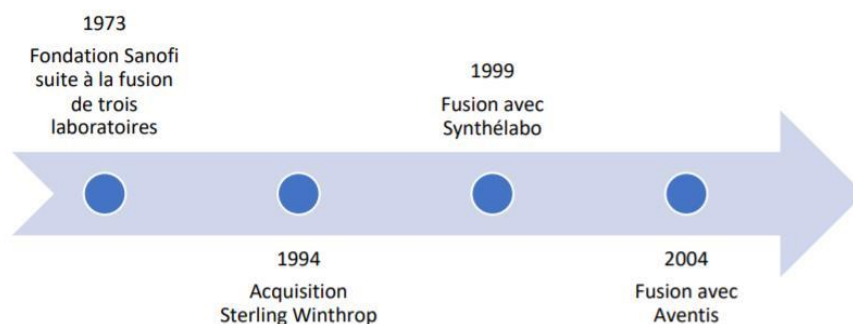


Figure 8 - Création du groupe Sanofi

Son chiffre d'affaires annuel, d'une valeur de 37,8 milliards d'euros en 2021, le classe parmi les cinq premiers groupes pharmaceutiques à l'échelle mondiale.

Ce chiffre d'affaire s'axe autour de cinq activités et grandes aires thérapeutiques :

- Les vaccins (Sanofi Pasteur)

- La médecine de spécialités (Sanofi Genzyme)
- Le diabète et les maladies cardiovasculaires
- La médecine générale
- La santé grand public (20)

Ces plateformes ont pour objectif d'améliorer l'accès à des soins de qualité et de répondre aux besoins de santé non pourvus, donnant ainsi les moyens d'enregistrer une croissance durable pour continuer d'investir dans des activités de recherche et développement innovantes. En effet, Sanofi est aussi la première entreprise de recherche et développement (R&D) en France, avec un budget de 1,9 milliard d'euros en R&D.

En tant que leader mondial de la santé, Sanofi doit être capable de rester compétitif en adaptant sa stratégie. Ainsi, la nomination de Paul Hudson au poste de CEO (Chief Executive Officer) en novembre 2019 et les récentes annonces communiquées confirment la volonté de Sanofi de poursuivre les investissements sur les unités stratégiques représentées par les vaccins et la médecine de spécialité. Ces décisions permettent à Sanofi de poursuivre sa croissance en améliorant sa marge brute. Cela permet alors d'insuffler une nouvelle dynamique au groupe aux vues des enjeux actuels tout en restant solide de ses médicaments tels que la Lantus® ou le Lovenox®.

Le groupe Sanofi est présent à l'international dans plus de 100 pays et compte environ 100 sites industriels dans 41 pays et plus de 20 sites de recherches et développement. Plus de 110 000 collaborateurs travaillent avec Sanofi dont 82,3% pour l'activité pharmacie et 12,3% pour les vaccins.

3.1.2 Présentation du site de Sanofi Maisons-Alfort

Le site de Maisons-Alfort, construit en 1948 par la société SPECIA (Société Parisienne d'Expansion Chimique), est un site historique pour le groupe. Au fil des décennies, le site a dû adapter ses outils de production pour suivre l'évolution de la réglementation ainsi que les besoins du marché. Entre 1948 et 1992, le site produit des antibiotiques et permet à la société SPECIA, devenue Rhône-Poulenc, d'être le premier producteur européen de pénicilline. Au début des années 60, la production de Maisons-Alfort atteint le million de flacons ou ampoules d'antibiotiques injectables par jour ouvré. En 1992, l'arrêt de la production de poudres antibiotiques est décidé et le site se tourne vers la production de seringues auto-injectables de Lovenox®, démarrée quelques années auparavant en 1989.

En parallèle, le site de Maisons-Alfort développe également des activités de lyophilisation dès 1955. Dans l'histoire du site, ce procédé aura permis de fabriquer des produits lyophilisés injectables mais également des formes orales « Lyoc ». En 2006, les productions de lyophilisés oraux prendront fin et ne seront maintenues sur le site que celles des lyophilisés injectables, encore produits aujourd'hui. (23)

A l'heure actuelle, le site de Sanofi Maisons-Alfort fabrique huit produits :

Forme galénique	Nom commercial	Molécule	Classe thérapeutique
Seringues auto-injectables pré-remplies	LOVENOX®/ CLEXANE®	Enoxaparine	Anti-thrombotique
Médicaments lyophilisé injectables	GARDENAL®	Phénobarbital	Antiépileptique barbiturique
	ROVAMYCINE®	Spiramycine	Antibiotique
	DIAMOX®	Acétazolamide	Anti-glaucomeux
	TILDIEM®	Diltiazem	Anti-hypertenseur
	TARGOCID®	Teicoplanine	Antibiotique
	GRANOCYTE®/ MYELOSTIM®	Lénograstim	Immunostimulant
Poudres injectables	FOSFOCINE®	Fosfomycine	Antibiotique

Tableau 4 - Présentation des produits fabriqués sur le site de Sanofi Maisons-Alfort

Ces produits fabriqués sont envoyés dans 126 pays dans le monde sous 185 présentations différentes, ce qui implique une fréquence élevée des inspections des autorités de santé sur le site de Sanofi Maisons-Alfort.

Le produit phare du site de production de Maisons-Alfort est le Lovenox®. Ce dernier est produit au sein du service de Seringues Auto-Injectables (SAI). Le Lovenox® est une héparine de bas poids moléculaire commercialisée par Sanofi sous neuf dosages différents. Ce médicament est un anticoagulant indiqué dans le traitement et la prévention des maladies thromboemboliques. Le site de Maisons-Alfort produit sept des neuf dosages commercialisés.

Le processus de fabrication puis de distribution du Lovenox® s'étend sur environ 10 mois depuis l'extraction de la matière première jusqu'au patient. En effet, l'héparine brute est tout d'abord extraite du mucus intestinal de porc avant de subir différentes étapes de purification et de filtration pour être transformée en Enoxaparine, principe actif du Lovenox®.

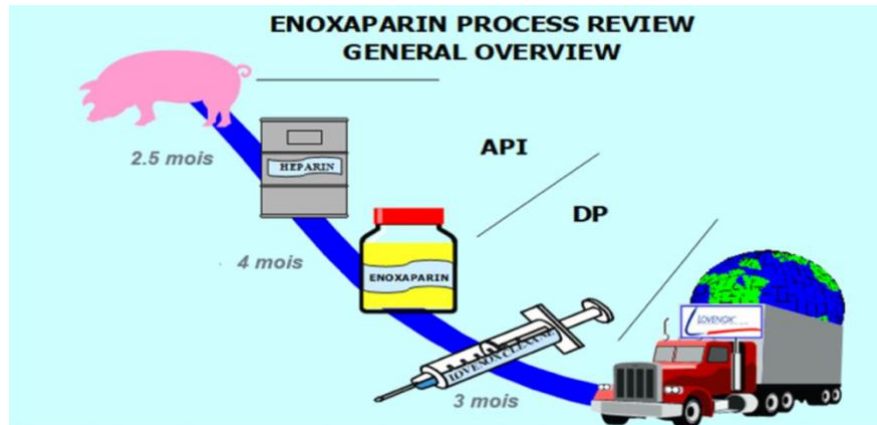


Figure 9 - Les étapes de l'Enoxaparine « du porc à la seringue »

La poudre d'Enoxaparine est ensuite envoyée au sein des quatre sites de production de Lovenox® dans le monde.

Au sein de ces 4 sites, le processus de production est séparé en trois grandes parties :

- Préparation/remplissage aseptique : La matière première est pesée puis dissoute, avant d'être filtrée et transférée en zone de remplissage aseptique où les seringues sont remplies.
- Inspection visuelle/mirage : Les seringues sont inspectées visuellement à 100%.
- Conditionnement : Les seringues mirées, ou Produits Semi-Ouvrés (PSO), sont assemblées avec une tige piston et un système de sécurité en fonction des marchés. Elles sont ensuite étiquetées puis déposées dans un blister en PVC thermoformé avant d'être recouvertes par un papier pelable thermoscellé. Enfin, les seringues sont encartonnées avec la notice, puis encaissées avant d'être palettisées.

3.1.3 Présentation du service Seringues Auto-Injectables

3.1.3.1 Présentation du service SAI

Le département Seringues Auto-Injectables (SAI) des Opérations Stériles a pour but de produire dans des conditions stériles les seringues de Lovenox®. Sont présents dans le département trois laveries et trois préparatoires pour trois zones de remplissage. Les lignes ont

leur laverie et leur préparatoire dédié. Le remplissage a lieu 24h sur 24 et 5 jours sur 7 (fermeture des lignes le week-end) pour les trois lignes.

Laverie	Préparatoire	Remplisseuse	Taux d'ouverture
Laverie 1	Préparatoire 1	Remplisseuse 1	24h/24 5j/7
Laverie 4	Préparatoire 4	Remplisseuse 4	24h/24 5j/7
Laverie 5	Préparatoire 5	Remplisseuse 5	24h/24 5j/7

Tableau 5 - Fonctionnement du département SAI des Opérations Stériles (24)

La ligne de remplissage R5 est la ligne de remplissage la plus récente du service. Cette ligne a un système de RABS (Restricted Access Barrier System). Elle va être la seule à rester en service sur les trois lignes utilisées dans le département Lovenox® car les autres lignes (R1 et R4) sont des lignes conventionnelles d'ancienne génération qui seront remplacées par une nouvelle ligne (R6) plus performante adoptant la technologie RABS.

Ainsi, cela explique le périmètre du projet d'amélioration des rendements de la ligne de remplissage R5 au sein du service.

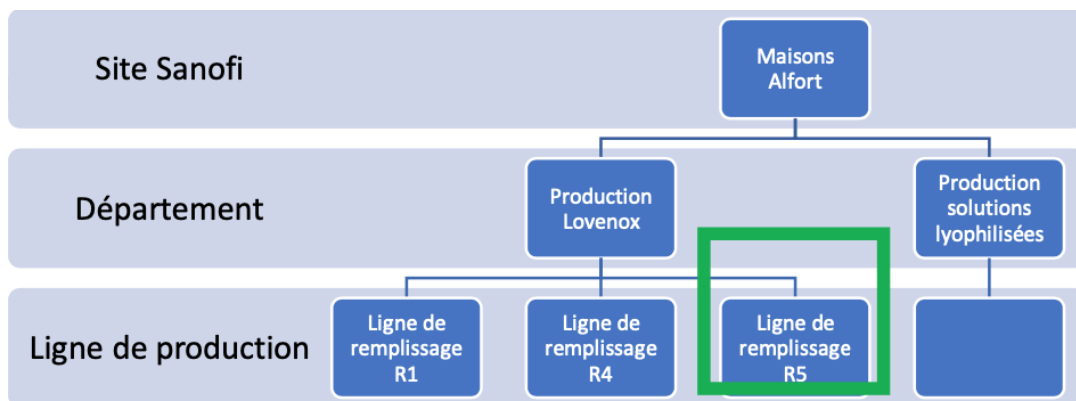


Figure 10 - Schéma illustrant le périmètre du projet d'amélioration des rendements

3.1.3.2 Production des seringues auto-injectables pré-remplies de Lovenox®

Le Lovenox® est produit sous forme de seringues auto-injectables pré-remplies. Le principe actif de ce médicament est donc l'Enoxaparine qui est une héparine de bas poids moléculaire.

Selon son Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), les indications du Lovenox sont les suivantes :

- « Traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie dans les situations à risque modéré ou élevé »
- « Traitement prophylactique des thromboses veineuses profondes chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :
 - Une insuffisance cardiaque
 - Une insuffisance respiratoire aiguë
 - Ou un épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë, associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux »
- « Prévention de la coagulation du circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse »

Le Lovenox[®] est produit en plusieurs dosages, deux types de dosages sont distingués :

- Les dosages préventifs (seringues de 0,5 mL) : 20 mg et 40 mg
- Les dosages curatifs (seringues de 1 mL) : 60 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg et 150 mg.

Le Lovenox[®] est produit par un procédé de remplissage aseptique impliquant une étape de double filtration (une filtration clarifiante et une filtration stérilisante). En effet, il ne peut pas subir de stérilisation terminale car le principe actif Enoxaparine est une molécule thermosensible.

3.2 Contexte et objectif du projet d'amélioration des rendements de la ligne de remplissage R5

Le projet d'amélioration des rendements de la ligne de remplissage aseptique R5 a été décidé au sein du département SAI au cours du mois de décembre 2020. Les bases du projet ont vite été définies : il s'agissait de travailler sur l'indicateur des rendements de la ligne R5 afin de suivre, comprendre les problématiques et mettre des actions en place dans le but de fiabiliser et d'améliorer les rendements des différents lots produits sur cette ligne de remplissage aseptique. L'objectif étant d'avoir une production de seringues plus rentable sur la ligne R5 et de limiter les pertes de seringues sur chaque lot.

La première étape a été de se renseigner sur le sujet en lisant de nombreuses procédures et documentations de la ligne R5 afin de maîtriser et comprendre de manière plus approfondie le processus de cette ligne. En s'aidant des fichiers de suivi que remplissent les SQP (Supports Qualité Produit) lors de la fabrication des lots, il fallait mettre des mots précis sur le terme « rendement » et comment celui-ci était calculé à la fin de chaque lot produit.

En effet, il y a plusieurs notions importantes autour du rendement. La première est le rendement attendu : il s'agit de la quantité ou le pourcentage de rendement théorique prévu à la fin de la fabrication du lot sur la base des données antérieures de laboratoire, d'échelle pilote et de fabrication. La seconde est le rendement théorique : il s'agit de la quantité qui doit être produite à la fin de la fabrication en fonction de la quantité de matière à utiliser par taille de lot, en l'absence de toute perte ou erreur dans la production réelle. La dernière notion est le rendement réel : il s'agit de la quantité de matière effectivement produite à la fin de la fabrication du lot.

Le rendement moyen à la fin de la fabrication d'un lot et avant que les seringues soient transmises au mirage se calcule ainsi de cette manière :

$$\frac{\text{Quantité réelle de seringues/lot}}{\text{Quantité théorique de seringues/lot}}$$

Ce calcul reflète donc le rapport entre le nombre de seringues produites et livrées au service du mirage sur le nombre de seringues théoriques à diviser par lot et en fonction du dosage. Les attendus de valeur de rendement sur un lot produit en fonction des procédures et de l'impact financier sont les suivantes : la cible de rendement était initialement définie entre 93% et 100%, il a été alors décidé d'affiner la fourchette de rendement entre 97% et 100%. De cette manière, 4 objectifs ont été fixés : définir l'indicateur rendement avec une cible, mettre en place un suivi de cet indicateur, sensibiliser les équipes à l'importance de la maîtrise des rendements et définir les actions d'amélioration via un plan d'actions. La valeur cible à 97% de l'indicateur des rendements a donc été le fil conducteur tout au long du projet.

3.3 Récolte et analyse des données rendements

3.3.1 État des lieux des rendements sur l'année 2020

Avant le début de l'année 2021, les rendements sur la ligne R5 ne faisaient pas l'objet d'un suivi régulier dans le service des seringues auto-injectables. Il était donc important de faire l'état de lieux des rendements des différents lots produits sur l'année 2020 afin d'avoir une idée

d'où le rendement moyen se situait à ce moment donné. En faisant une extraction des données directement de SAP, l'ERP (Enterprise Resource Planning) de l'entreprise, les 120 lots produits sur la ligne R5 en 2020 ont été retrouvés. Il y a eu 54 lots produits en dosage 40 mg, 51 lots produits en dosage 60 mg et 15 lots produits en dosage 80 mg.

Lot	Date de début du lot	Date de fin du lot	Nombre de seringues théoriques à diviser	Nombre de seringues livrées	Rendement de la solution
XX008	07/01/2020	09/01/2020	617849	599870	97,09%
XX010	09/01/2020	10/01/2020	400458	390608	97,54%
XX029	13/01/2020	16/01/2020	617849	595746	96,42%
XX048	20/01/2020	22/01/2020	617849	605036	97,93%
XX083	27/01/2020	29/01/2020	617849	595858	96,44%
XX102	03/02/2020	04/02/2020	617849	603748	97,72%
XX202	28/02/2020	29/02/2020	242563	233850	96,41%
XX211	29/02/2020	04/03/2020	617849	604291	97,81%
XX256	13/03/2020	17/03/2020	617849	604445	97,83%
XX257	17/03/2020	19/03/2020	617849	606474	98,16%
XX299	19/03/2020	21/03/2020	617849	605949	98,07%
XX396	21/04/2020	24/04/2020	617849	595070	96,31%
XX397	24/04/2020	28/04/2020	617849	604423	97,83%
XX398	18/05/2020	20/05/2020	617849	600673	97,22%
XX437	28/04/2020	30/04/2020	617849	604305	97,81%
XX507	20/05/2020	21/05/2020	200000	190647	95,32%

Tableau 6 - Extraction des données de l'état des lieux des rendements de la ligne R5 sur l'année 2020

Tous les lots décrits dans le tableau ci-dessus correspondent à une production de lots de seringues de Lovenox avec un dosage à 40 mg. Par souci de confidentialité pour l'entreprise et les patients, les numéros des lots énoncés ont été modifiés.

Le tableau (Tableau 6) est un extrait du fichier Excel réalisé de l'état des lieux sur l'année 2020. Il s'agissait de classer par dosage les différents lots produits, par date afin d'avoir un ordre chronologique de ces lots et de renseigner pour chacun des lots le rendement correspondant. Le

tableau présente un filtre afin de faire apparaître de manière lisible les lots avec un rendement au-dessus de l'objectif à 97% (rendement en vert) et ceux n'atteignant pas l'objectif (rendement en rouge).

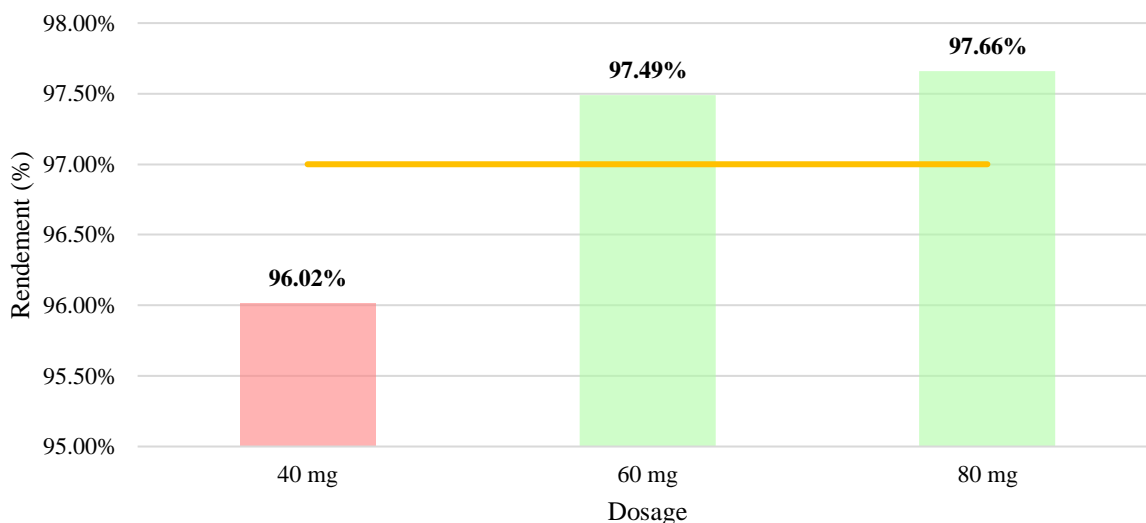


Figure 11 - Histogramme du rendement moyen sur l'année 2020 selon les dosages analysés

La ligne orange sur l'histogramme représente le rendement cible des lots, ce chiffre étant déterminé par le secteur (97%).

Ainsi, le rendement moyen pour chaque dosage a été calculé sur l'année 2020. Les résultats sont les suivants : il y a eu un rendement moyen de 96,02% pour le dosage 40 mg, 97,49% pour le dosage 60 mg et 97,66% pour le dosage 80 mg (Figure 11). Le rendement moyen des lots produits en 40 mg n'était donc pas à l'objectif en 2020. Ces données ont été présentées au responsable des opérations stériles et au comité de direction lors d'une réunion mensuelle sur les coûts non-qualité du site production de Sanofi Maisons-Alfort. Au vu des écarts importants de rendements entre certains lots produits, la décision de mieux maîtriser nos rendements et de stabiliser ceux-ci à 97% a été maintenue.

3.3.2 Analyse des données sur l'année 2021 et suivi des rendements lot par lot

A la suite de cet état des lieux des rendements sur l'année 2020, la suite du travail a donc été de récolter et d'analyser les données sur le début de l'année 2021 afin de suivre de manière régulière et précise les lots produits et les rendements associés. Le suivi ayant été commencé à la fin du mois janvier, il a fallu récolter les données sur le premier mois de l'année 2021 puis suivre les différents lots fabriqués au fur et à mesure des semaines sur la ligne de remplissage

R5. De cette manière, un fichier Excel a été créé où il y a eu l'identification des données importantes à suivre et faire apparaître pour chaque lot fabriqué. Pour cela, les différentes données de production que l'on retrouve dans les dossiers de lot ont aidé et il a été nécessaire de prendre du temps avec le service de Support Qualité Production pour qu'ils expliquent comment ils vérifient les données notées dans les dossiers de lot et comment sont calculées les différents valeurs présentes (rendement, réconciliation, etc). Ains, cela a pris du temps pour que tout soit précis et qu'il y ait un suivi adéquat des rendements de la ligne de production R5.

Identification des lots				
Dosage	Lots	Date de début du lot	Mois de production	Date de fin du lot
40 mg	XX080	18/01/2021	Janvier	22/01/2021
40 mg	XX081	22/01/2021	Janvier	26/01/2021
40 mg	XX307	01/04/2021	Avril	02/04/2021

Rendement par lot				
Lots	Total seringues utilisées	Nombre de seringues théoriques à diviser	Nombre de seringues livrées	Rendement de la solution
XX080	622080	617849	591996	95,82%
XX081	611360	617849	601874	97,41%
XX307	399520	400458	383406	95,74%

Répartition des non-conformités par lot							
Lots	Nb nest conforme	Total seringues conformes	% seringues conformes	Total seringues NC (non livrées)	Nb nest plein NC	Nb seringues pleines NC	% seringues pleines NC
XX080	3742	598720	96,90%	30084	87	13920	2,24%
XX081	3786	605760	98,04%	9486	15	2400	0,39%
XX307	2405	384800	96,09%	16114	82	13120	3,28%

Répartition des non-conformités par lot							
Lots	Nb nest vide NC	Nb seringues vides NC	% seringues vides NC	Nb nest NC poumon	Nb seringues NC poumon	% seringues NC poumon	Nb seringues analysées
XX080	59	9440	1,52%	31	4960	0,80%	1764
XX081	20	3200	0,52%	17	2720	0,44%	1166
XX307	10	1600	0,40%	3	480	0,12%	914

Tableau 7 - Suivi des rendements R5 lot par lot sous forme de tableaux

Les données suivies pour chaque lot fabriqué sont donc détaillées dans les tableaux ci-dessus (Tableau 7). Il s'agit tout d'abord de l'identification du lot avec son numéro de lot, son dosage, sa date de début et de fin de fabrication du lot ainsi que le mois de production du lot. Ensuite, on peut retrouver le détail correspondant au rendement des lots avec le nombre de seringues utilisées au total (en termes d'articles de conditionnement), le nombre de seringues théoriques à diviser et le nombre de seringues livrées ce qui permet le calcul du rendement de la solution. Enfin, on peut distinguer le détail de la répartition des non-conformités par lots qui représente les différentes pertes en seringues qu'il y a eu avec le total de seringues non conformes non livrées, le taux de seringues pleines (remplies de solution) non conformes calculé grâce au nombre de nest plein non conforme, le taux de seringues vides (non remplies de solutions) non conformes calculé grâce au nombre de nest vide non conforme, le taux de seringues non conformes éliminées au niveau du poumon calculé grâce au nombre de nest non conformes éliminés au poumon et, pour terminer, le taux de seringues prélevées pour analyses lors de la fabrication.

Lorsque les données ci-dessus correspondantes aux différents lots sont complétées, il faut investiguer et chercher les problématiques rencontrées lors de la fabrication lorsque le rendement du lot produit n'est pas à l'objectif de 97%. Pour cela, une analyse des dossiers de lot a été faite et plus particulièrement de la fiche d'intervention, des pages où sont répertoriés les différents nests jetés par équipe ainsi que de la page d'anomalies constatées au niveau de la zone tampon. Il faut investiguer aussi directement sur la ligne R5 auprès des opérateurs et des responsables de zone. Le but étant de comprendre pourquoi le lot produit n'atteint pas l'objectif pour fiabiliser le rendement et maîtriser les pertes sur les lots suivants.

3.3.3 Analyse détaillée de six lots fabriqués

L'étape suivante a été de réaliser l'analyse détaillée de six lots fabriqués sur la ligne R5. En effet, la responsable du projet a confié la tâche de s'intéresser de manière précise à trois lots produits avec un bon rendement et trois lots produits où le rendement n'était pas à l'objectif et où il y avait eu des problèmes en cours de production. L'idée de ces analyses était de comparer les arrêts et les différentes interventions en cours de process entre les lots jugés « bons » et « mauvais » afin de repérer les causes des pertes qui imputaient les rendements. Pour cela, après la première analyse des dossiers de lots, il a fallu examiner en détail les audits trail de manière à repérer les différentes alarmes automatiques de la remplisseuse qui apparaissaient en cours de production et qui pouvaient engendrer des pertes de nests.

Grâce à ces analyses détaillées, la répartition des seringues conformes et non conformes sur le début de l'année 2021 a pu être définie.

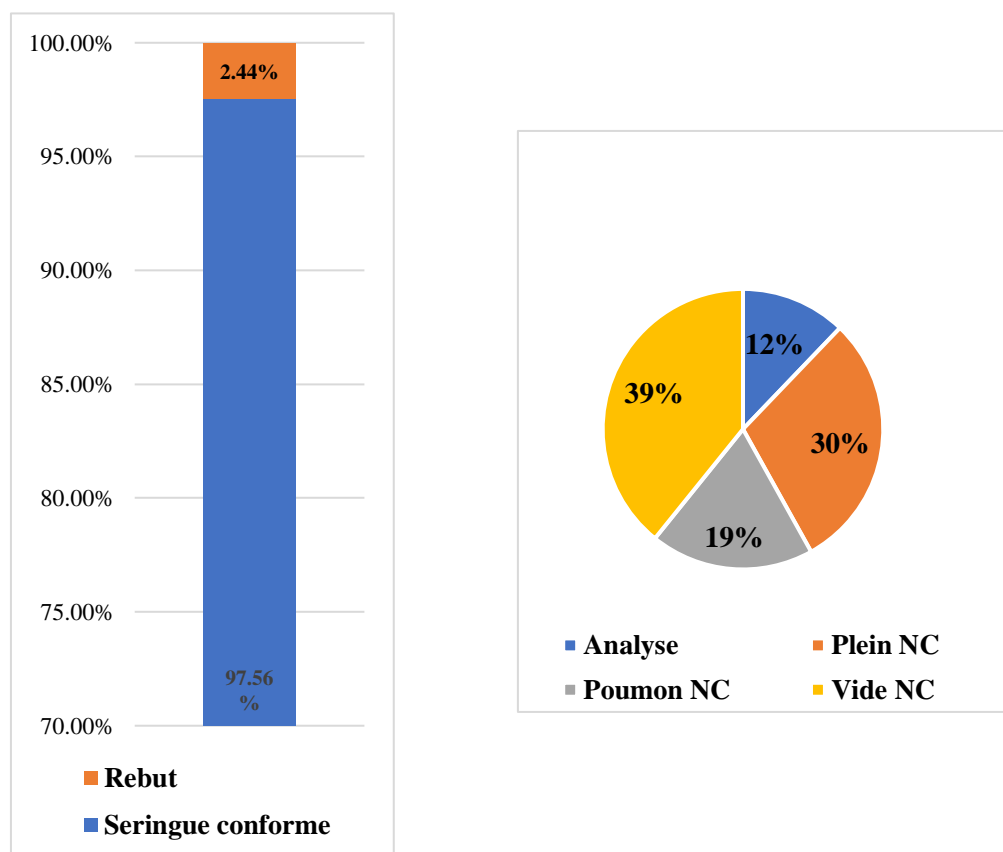


Figure 12 - Graphique représentant la répartition des seringues conformes et non conformes en 2021

La jauge en bleue sur le graphique ci-dessus représente le taux de seringues conformes (Figure 12). Ce taux est de 97,56% sur le début d'année 2021. Dans le taux de 2,4%, en orange, il est représenté le taux de seringues rebuts (non conformes). On distingue alors deux catégories principales :

- Les seringues vides qui correspondent à des pertes d'articles de conditionnement et qui représentent environ 40% de ces pertes.
- Les seringues remplies de solution et conformes mais rebutées pour différentes raisons :
 - Celles prises pour des prélèvements : le taux est constant, elles représentent environ 10% des pertes par lot.
 - Celles éjectées à la sortie de la doseuse : elles représentent environ 1/3 des rebuts.
 - Les seringues qui arrivent conformes au niveau du poumon et où l'opérateur de production décide de les éliminer : elles représentent environ 20%.

Ces répartitions des seringues ont permis d'identifier les leviers sur lesquels le travail a été fait (voir partie 3.6 Élaboration du plan d'action). Il a fallu se focaliser sur les seringues rebuts au niveau de la zone poumon ainsi les seringues pleines car ce sont celles qui coûtent le plus chères lors de la production. En effet, la perte en solution d'Enoxaparine contenue dans ces seringues a un coût plus important que la perte d'articles de conditionnement des seringues vides.

3.4 Communications autour de l'indicateur rendement

3.4.1 Mise en place de l'indicateur rendement hebdomadaire au +QDCI niveau 2

Après la mise en place du suivi régulier des rendements lot par lot, l'indicateur de rendement a été mis en place de manière hebdomadaire au +QDCI niveau 2. Le +QDCI niveau 2 est un rituel au niveau du service SAI qui a lieu quotidiennement en début de matinée afin de faire un point HSE (+), Qualité, Délai, Coût et Implication au sein du service de production. Ainsi, au +QDCI du lundi matin, le rendement moyen R5 des lots produits sur la semaine S-1 est communiqué ce qui permet d'avoir un suivi et une communication hebdomadaire de cet indicateur au service SAI. Cela permet de sensibiliser une nouvelle fois et d'ajouter les rendements comme un objectif commun pour le département. En fin de semaine, le rendement moyen des lots fabriqués sur la semaine ainsi que le détail des rendements par lot doivent être communiqués au responsable du service qui anime le +QDCI afin que l'indicateur soit à jour pour le lundi matin.

3.4.2 Présentation et communication du projet lors de différentes réunions de l'entreprise

Le projet d'amélioration des rendements de la ligne de remplissage R5 est un sujet sur lequel il a fallu donner de la visibilité lors de différentes réunions. En effet, le suivi des rendements et l'avancée du travail ont été présentés lors de réunions mensuelles : les « monthly » du produit Lovenox® (présentation des performances du secteur à tous les managers du site) et les COPIL (Comité de Pilotage des coûts non-qualité). Cela fut challengeant de préparer les slides présentant le sujet rendement ainsi que les explications correspondantes aux données communiquées. Les communications ont eu lieu devant le comité de direction et le directeur du site de Sanofi Maisons-Alfort.

Un travail et des échanges réguliers ont également été réalisés avec le service financier du site. En effet, le service financier a fait remonter les écarts et les pertes financières qu'il soulignait sur les différents lots de Lovenox® produits au département SAI correspondant à des lots où les rendements étaient inférieurs aux attendus. Ainsi, il a fallu investiguer et communiquer les problématiques rencontrées lors de la production sur les lots concernés afin que la finance ait des explications sur ces pertes financières en article de conditionnement, en perte de seringues vides, tout comme en perte de solution d'Enoxaparine. De plus, une réunion mensuelle a eu lieu entre le service de production et le service finance afin d'avoir un échange régulier sur le sujet.

3.5 Observations sur le terrain

3.5.1 Observations au niveau du bloc de division et de la zone poumon

A la suite de la mise en place du suivi lot par lot des rendements de la ligne R5, un long temps d'observation sur la ligne R5 a eu lieu. En effet, il était primordial d'observer et de suivre au plus près quelques lots produits afin de comprendre en temps réel les pertes de seringues qui avaient lieu et les raisons associées à ses pertes. Ces observations avaient pour but d'identifier des axes de travail et de proposer des actions à mettre en place afin de limiter les pertes et améliorer les rendements. Ces temps d'observation de la ligne R5 ont été fait avec l'aide d'une ingénieure ce qui a permis d'avoir de nouvelles idées d'amélioration et de voir le processus autrement. Pour commencer, il a été effectué des observations du remplissage des seringues au niveau du bloc de division (derrière les vitres) en échangeant régulièrement avec les opérateurs lors des arrêts du remplissage ou à la fin de leur poste afin d'avoir leur retour. En parallèle de ces observations du remplissage, des observations au niveau de la zone poumon ont été réalisées afin de comprendre les pertes en solution qu'il y a au cours du processus et les seringues qui

sortent conformes de la doseuse mais qui sont éliminées au niveau du poumon. Par la suite, afin de mieux maîtriser le remplissage des seringues, d'être au plus près de la ligne de production et après les habilitations pour pouvoir rentrer en ZAC classe B, des observations ont été réalisées directement dans le bloc stérile.

3.5.2 Habilitations de la tenue millénaire et observations en ZAC

Pour être habilitée à rentrer en bloc de division et au port de la tenue millénaire, il faut suivre différentes formations. Ces formations se déroulent en trois phases à valider.

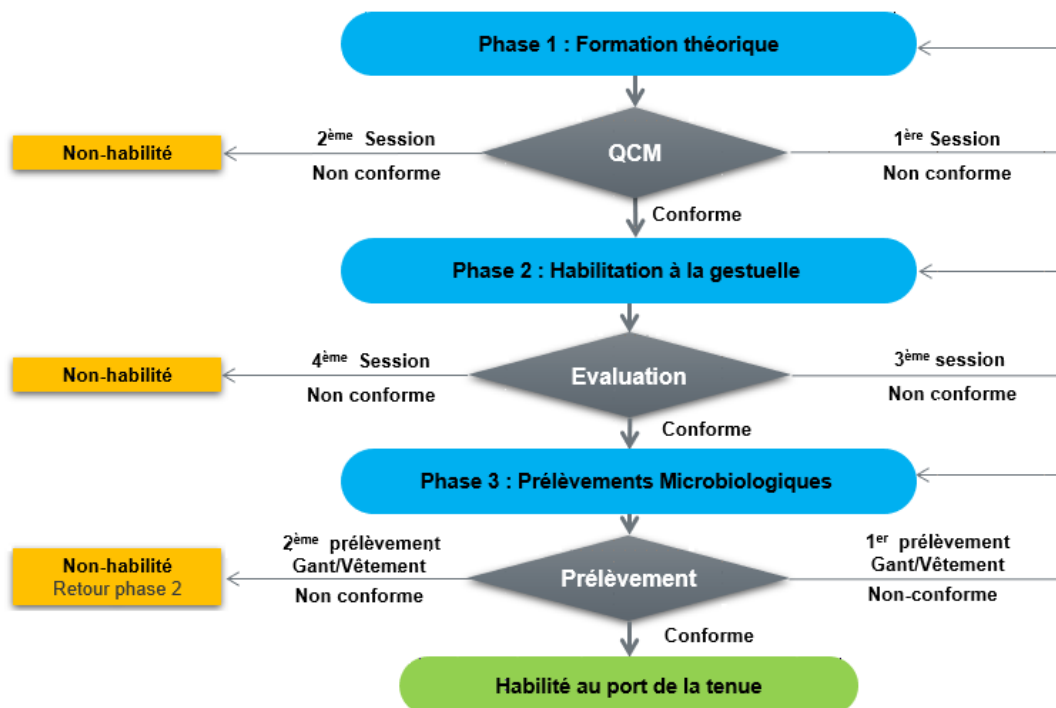


Figure 13 - Organigramme de la formation tenue millénaire du site de production Maisons-Alfort (25)

Tout d'abord, la première phase est une formation théorique (Figure 13). Cette formation théorique est très complète et permet d'insister sur différents points :

- Les principaux vecteurs de contamination
- Les interdictions et les obligations en ZAC
- Un rappel sur les ZAC
- Les différentes étapes d'habillage et les points de vigilance pour chaque étape

A la fin de cette première phase, un QCM est réalisé afin de valider cette étape de formation et pouvoir suivre la deuxième phase.

Ensuite, la deuxième phase est une habilitation à la gestuelle (Figure 13). Il s'agit de reproduire tout le processus d'habillage pour rentrer en ZAC dans une salle d'entraînement (où il y a la présence du sas de déshabillage, du pré-sas et du sas d'habillage comme sur les lignes de remplissage). Le formateur évalue tout au long de l'habillage et pose des questions au fur et à mesure pour être sûr qu'on maîtrise bien tous les risques associés à chaque étape comme les pulvérisations des tenues, un lavage correct et une désinfection des mains adéquate, etc. Ainsi, le formateur remplit une grille d'évaluation où il faut avoir une note minimale de 8/10 pour pouvoir finir avec la troisième phase de formation.

A la suite de cela, on peut donc effectuer la troisième phase qui est une phase de prélèvements microbiologiques (Figure 13). En effet, il faut s'habiller trois fois de suite en condition réelle (Figure 14) afin d'atteindre le sas commun en classe B. Lors de ces trois habillages, le formateur fait des prélèvements sur la tenue (sur les sur-bottes, les fermetures, la cagoule, les gants à l'aide d'une gélose, etc). Les prélèvements microbiologiques de ces trois habillages sont transmis au laboratoire. Si les prélèvements sont conformes, on obtient à l'issue de cette dernière phase son habilitation au port de la tenue millénaire pour pouvoir entrer en ZAC classe B.

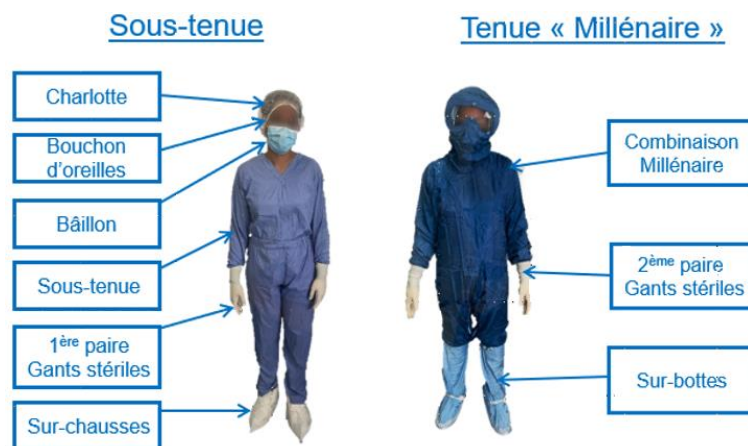


Figure 14 - Sous-tenue et tenue millénaire obligatoires pour rentrer en ZAC classes A et B

De cette manière, il a été possible d'entrer en bloc de division avec les opérateurs de production une dizaine de fois, lors du remplissage des seringues, afin d'approfondir les observations. Une bonne organisation était nécessaire : une personne observait à l'intérieur du bloc et une autre personne était à la vitre du bloc ou au niveau du poumon de la ligne afin d'assurer le suivi des seringues non conformes ou éliminées en zone tampon.

3.6 Élaboration du plan d'action

3.6.1 Identification des axes de travail

A la suite de la mise en place du suivi lot par lot des rendements de la ligne R5, de la répartition des seringues conformes/non conformes et des observations effectuées sur le terrain, cinq leviers ont été identifiés :

1. Premier thème : Le premier thème concerne les vidages du Pot à Niveau Régulé (PNR), les amorçages et les purges.

Le PNR est un tampon qui fait l'intermédiaire entre la cuve de solution d'Enoxaparine et les pompes. Effectuer un vidage du PNR permet alors une mise à niveau de la cuve à la suite d'interventions ayant un impact potentiel sur le niveau de la cuve. Un vidage de PNR engendre forcément une perte de solution non négligeable.

Un amorçage permet de chasser les bulles d'air qu'il peut y avoir dans les téflons (ce sont les tuyaux qui emmènent la solution jusqu'aux aiguilles des seringues). Le but d'un amorçage est d'actionner la pompe avec l'amplitude la plus importante pour avoir une vitesse de produit élevée de manière à n'avoir que la présence de produit dans les flexibles et d'éviter les bulles d'air.

Les purges sont incluses dans l'amorçage et permettent de purger les bulles d'air éventuellement présentes dans les téflons.

2. Deuxième thème : Le deuxième thème porte sur la fiabilisation du peson R5.

Le peson est un système de pesée lié au PNR et permettant de déterminer le niveau de remplissage de la cuve. Ce niveau est exprimé en pourcentage. Le peson est un système très sensible puisqu'un simple contact avec ce dernier peut facilement dérégler le calibrage effectué en début de production du lot.

3. Troisième thème : Le troisième axe de travail concerne les rejets des nests pleins arrivés conformes au niveau du poumon.

4. Quatrième thème : Le quatrième levier est un travail sur la gestion des micro-arrêts très présents lors du remplissage des seringues.

Les micro-arrêts sont des arrêts de remplissage qui sont inférieurs à 1 minute mais qui, cumulés, peuvent entraîner une perte de nests.

5. Cinquième thème : Le dernier thème est la rédaction de standards de diagnostic pour la ligne R5.

Un standard de diagnostic est un outil qui permet la description des pratiques à tenir en cas d'intervention sur ligne. Cet outil permet de standardiser les pratiques et améliorer la réactivité des opérateurs face à un problème. Ainsi, les standards de diagnostic peuvent permettre de limiter les pertes de seringues lors d'interventions. Ils favorisent aussi l'autonomie des opérateurs.

3.6.2 Rédaction du TIP rendement R5

Après l'identification des axes de travail afin d'améliorer les rendements, le « TIP rendement R5 » a été rédigé.

L'outil TIP (Tactical Implementation Plan) est une représentation visuelle de l'ensemble des actions et initiatives d'un projet d'entreprise ou d'un service. C'est un fichier Excel qui regroupe les différents projets sous la forme d'un diagramme de Gantt. Il permet de planifier des actions et d'avoir un suivi par semaine de l'avancement des projets.

Thème	Tâche	S17	S18	S19	S20	S21	S22	S23	S24	S25	S26	S27	S28	S29	S30	S31	S32	S33	
Amélioration du rendement sur R5 : Thème 1 " Vidage/Amorçage PNR"	Réaliser des observations sur les amorçages, la purge et le vidage PNR en production		4		4	4	4	4	4	4	4								
	Evaluer les pertes de solution lors de la réalisation des vidages/burge/amorçages		4		4	4	4	4	4	4	4								
	Analyser les données récoltées										4	4	4						
	Proposer des actions correctives													4	4	4			
	Déployer les actions correctives																		1
Amélioration du rendement sur R5 : Thème 2 "Fiabilisation peson"	Etudier la documentation technique sur le fonctionnement peson		4	4	4														
	Observer les pratiques liées à l'utilisation du peson en production				4	4	4	4	4	4	4	4							
	Analyser l'impact sur la production									4	4	4							
Amélioration du rendement sur R5 : Thème 3 "Rejets nest pleins poumon"	Créer la fiche de suivi des causes de rejet au niveau du poumon		4	4															
	Informers les opérateurs sur le suivi des causes de rejet au niveau du poumon				4	4													
	Suivre les causes de rejet au niveau du poumon				4	4	4	4	4	4									
	Analyser les résultats								4	4									
	Déployer les actions correctives										4	4	4	4					
Amélioration du rendement sur R5 : Thème 4 "Gestion des micro-arrêts"	Réaliser des observations sur les micro-arrêts		4		4	4	4	4	4	4	4								
	Analyser les données récoltées										4	4	4						
	Proposer des actions correctives													4	4	4			
	Déployer les actions correctives																		1
Amélioration du rendement sur R5 : Thème 5 "Standard de diagnostic"	Créer le standard de diagnostic sur la conduite à tenir en cas de découverte de gouttes sur les JDP		4	4	4	4	4	4	4	4	4								
	Valider le standard de diagnostic sur la conduite à tenir en cas de découverte de gouttes sur les JDP											4	4						
	Diffuser le standard de diagnostic sur la conduite à tenir en cas de découverte de gouttes sur les JDP																		1
	Créer le standard de diagnostic sur la conduite à tenir en cas de sous volume		4	4	4	4	4	4	4	4	4								
	Valider le standard de diagnostic sur la conduite à tenir en cas de sous volume											4	4						
	Diffuser le standard de diagnostic sur la conduite à tenir en cas de sous volume																		1
	Créer le standard de diagnostic sur la conduite à tenir en cas de Tubes levés		4	4	4	4	4	4	4	4	4								
	Valider le standard de diagnostic sur la conduite à tenir en cas de Tubes Levés											4	4						
	Diffuser le standard de diagnostic sur la conduite à tenir en cas Tubes Levés																		1

Figure 15 - TIP rendement R5 du service SAI

Dans le TIP rendement R5 rédigé (Figure 15), il apparaît les cinq axes majeurs de travail avec les actions détaillées pour chaque thème. Cela permet d'avoir un suivi précis des tâches à réaliser au fur et à mesure des semaines et des attendus. Le TIP de chaque projet est revu de manière hebdomadaire (réunion tous les lundis) afin de faire un état des lieux des actions et de savoir si les délais sont tenus. Lorsque les initiatives indiquées sont réalisées en temps voulu, l'indicateur (les cases) est en vert pour la semaine correspondante (Figure 15).

3.6.3 Mise en place du plan d'action et avancement du projet

Une fois le plan d'action élaboré, le travail sur les cinq leviers a été réalisé et les différentes actions ont été mises en place afin d'améliorer les rendements et limiter les pertes de seringues sur la ligne R5.

De cette manière, pour le premier thème qui concerne les vidages du PNR/purges/amorçages, la définition de ces termes et leurs emplois ont été revus que cela soit de manière écrite ou orale. En effet, il y avait souvent des confusions : parfois quand un vidage du PNR avait lieu, les opérateurs employaient le terme « amorçage » ou l'inverse. Les pratiques associées à chacun de ses termes ont également été rétablies (grâce aux observations réalisés en bloc de division avec les opérateurs). De plus, il y a eu le calcul du volume d'amorçage théorique nécessaire pour réaliser un amorçage convenable. Celui-ci était de 300 mL alors que dans la pratique, près de 700 mL de volume de solution sont perdus. Ainsi, en travaillant sur ce nouveau volume d'amorçage, il pourrait y avoir un gain potentiel annuel de 165 300 seringues (calculé sur l'année 2020).

Concernant le deuxième thème qui porte sur la fiabilisation du peson, ce thème rejoint le premier thème de vidage du PNR car les problèmes de PNR/peson sont liés. Les pratiques liées à l'utilisation du peson en production ont été observés et il a fallu analyser l'impact qu'un problème de peson pouvait avoir sur un lot. A la suite de cela, un suivi du peson du PNR et un rappel de la bonne pratique à suivre selon une procédure lors d'interventions autour de cette zone peson/PNR a été rédigé (Annexe 1) et mis en place sur la ligne. En effet, la zone peson/PNR est un élément du process très sensible qui demande une vigilance particulière. Par ce suivi (Annexe 1), il était attendu une standardisation des pratiques et une sensibilisation des opérateurs sur cette partie tangible du process.

Pour le thème « Rejets des nests pleins au poumon », un suivi à la zone du poumon a été rédigé et mis en place sur ligne durant quatre semaines afin d'identifier les raisons de ces pertes (Annexe 2). A la suite de cela, une analyse des résultats de ce suivi lot par lot a été réalisée. Cela a permis de quantifier les pertes exactes au niveau de cette zone du poumon : sur quatre semaines, il y a eu 72 nests rebuts pour raison de vidage du PNR, 48 nests rebuts à cause de tri pour seringues non conformes suite à un contrôle visuel (des gouttes ont été retrouvées au niveau des joints de piston ou des sous-volumes) et 14 nests rebuts suite à l'ouverture d'une trappe au niveau du convoyeur qui se trouve à la sortie de la doseuse. Les problématiques de

gouttes et de sous-volumes, qui engendrent des tris au niveau du poumon et donc une perte de nests, ont été prises en charge via d'autres projets d'amélioration de la ligne R5.

Concernant le quatrième levier de travail sur la gestion des micro-arrêts, grâce aux observations réalisées en bloc, la cause principale des micro-arrêts sur la ligne R5 a été identifiée. En effet, cela est lié aux joints de piston qui se bloquent souvent dans les bras des rails lorsque les seringues sont remplies et vont être bouchées. Ainsi, cela coupe le process, le remplissage est arrêté afin que l'opérateur puisse débloquer ces joints de piston à l'aide d'une précelle. Il a été chiffré que ces micro-arrêts représentent environ 37 minutes cumulées d'arrêt par jour de la machine soit environ 14 700 seringues non fabriquées.

Pour terminer, au sujet du dernier thème sur les « standards de diagnostic », il y a eu la rédaction et la validation par les services supports de deux standards de diagnostic (Annexe 3) afin d'harmoniser les pratiques pour être plus efficace lorsque des problèmes sont rencontrés en cours de remplissage. Le but étant, une nouvelle fois, de standardiser les pratiques afin de diminuer le nombre de nests rebutés et, ainsi, d'améliorer les rendements.

3.7 Résultats et discussion

Au terme du projet d'amélioration des rendements de la ligne de remplissage R5, il faut considérer que l'objectif a été partiellement accompli. En effet, les axes de travail identifiés avaient pour but d'atteindre un rendement moyen et une fiabilisation de celui-ci à 97%. Dans ce sens, le projet a abouti à des améliorations et à la standardisation des pratiques sur la ligne R5, à une sensibilisation auprès des opérateurs et de leurs managers et à l'instauration de l'indicateur de rendement dans les esprits de chacun lors de la fabrication des lots. Cependant, il est difficile à court terme de remarquer une hausse significative du rendement moyen sur la ligne R5 et une fiabilisation sûre de ce rendement. Au mois de juin 2021, le rendement était de 96,53% tous dosages confondus, ce qui n'atteint pas l'objectif.

Cela s'explique en grande partie par le fait que la ligne de remplissage R5 est une ligne récente, très automatisée (présence de nombreuses alarmes, capteurs, etc) ce qui rend les projets d'amélioration de cette ligne compliqués. En effet, il est difficile d'apporter des modifications au processus sans engendrer une requalification de l'équipement ou sans échanger avec le fournisseur. De plus, les limites des lignes de production de plus en plus automatisées ont été identifiées par de nombreux arrêts en cours de production qui ne sont pas tout le temps justifiés et par, dans le cas du département Lovenox®, une « sur-qualité » du processus engendrant

parfois des pertes de seringues pourtant conformes. Cependant, plusieurs projets d'amélioration sont en cours sur la ligne afin de fiabiliser le process ce qui permettra également d'améliorer et stabiliser les rendements associés.

Ainsi, l'amélioration des rendements n'est pas encore optimale mais le projet traduit un état d'esprit encourageant et la satisfaction d'avoir pu proposer et identifier des leviers de travail qui sont, pour certains, des projets à plus long terme. Cette étude a permis de se conforter sur le fait que des projets, comme celui-ci, ont un impact sur les rendements et sont essentiels. L'état d'esprit du projet basé sur les mudas montre la volonté du service à ne pas négliger les pertes et les destructions inutiles qui engendrent un coût financier vite conséquent. Cela dénote que même un leader mondial de l'industrie pharmaceutique est capable de déployer une culture de l'amélioration continue et du Lean basée sur une approche de réduction des pertes. Ainsi, la synergie de toutes les améliorations mises en place et le changement de « mindset » permettront d'atteindre l'objectif.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE par Sophie BILLIARD

Avec une recherche en perte de vitesse, l'essor des génériques et des contraintes économiques, les industries pharmaceutiques ont plus que jamais besoin de se renouveler et de trouver de nouvelles sources d'innovation. La démarche d'amélioration continue permet à un laboratoire pharmaceutique de rester compétitif tout en maintenant un niveau de qualité élevé, indispensable en raison du client final qui est le patient. En optimisant ses procédés, en termes de vitesse et de qualité, l'entreprise gagne en performance et en rentabilité.

La production de médicaments injectables constitue une des activités les plus exigeante au sein de l'industrie pharmaceutique. Malgré les contraintes liées aux Bonnes Pratiques de Fabrication et aux règles de qualité strictes imposées aux médicaments stériles, la mise en place d'un projet Lean (tel que l'augmentation des rendements) est réalisable. De surcroît, il participe même aux BPF en mettant en valeur le besoin du client, la qualité et le coût du médicament.

Le déploiement d'un projet d'amélioration continue dans un atelier de remplissage aseptique dans le but d'augmenter les rendements d'une ligne de production a permis d'identifier des axes de travail dans le processus de fabrication des seringues auto-injectables. Les leviers d'action identifiés ont abouti à des améliorations et à la standardisation des pratiques sur la ligne de production, à une sensibilisation auprès des équipes, malgré l'absence d'une hausse significative du rendement moyen sur le court terme et la difficulté de fiabiliser pérennément ce rendement.

Ainsi, l'amélioration des rendements n'est pas optimale mais le projet traduit un état d'esprit Lean encourageant. Cet état d'esprit basé sur les mudas montre la volonté du service de remplissage aseptique à ne pas négliger les pertes et les destructions inutiles qui engendrent un coût financier vite conséquent. Cela dénote que même un leader mondial de l'industrie pharmaceutique est capable de déployer une culture de l'amélioration continue et la méthodologie du Lean basées sur une approche de réduction des pertes.

En conclusion, le Lean représente une opportunité pour tout le secteur pharmaceutique. En effet, il permet une remise en question de ses actions et décisions quotidiennes en analysant ce que nous faisons : la remise en question permanente constitue la base de l'amélioration continue. Franchir cette étape permet d'entrevoir toutes les pistes d'améliorations envisageables. L'amélioration continue permet également de communiquer positivement et très largement sur le site, de faire progresser les salariés en leur permettant d'adhérer à ces valeurs. Le plus important est de réaliser que tout le monde est impliqué, à différents niveaux, dans les démarches d'amélioration continue et qu'il faut tendre à une excellence industrielle.

« On ne fait jamais attention à ce qui a été fait ; on ne voit que ce qui reste à faire. »

Marie Curie

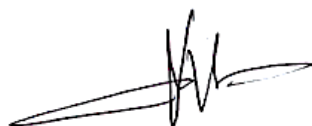
Le Directeur de thèse,

A. PILLOT



Le Président,

C. ANDRE



Vu pour l'autorisation de
Soutenance

Dijon, le
Le Vice-Doyen,



Eric LESNIEWSKA

Bibliographie

1. Leem. La part de marché de l'Europe. *Economie marché mondial*. [En ligne] 05 10 2021. <https://www.leem.org/marche-mondial>.
2. Markus, J.-P., et al. *Code de la Santé Publique 2022 - Article L.5111-1*. s.l. : DALLOZ, 2022. Vol. 36e édition.
3. Ordre national des pharmaciens. Code de la Santé Publique - Article L.5124-1. *Ministère de la Santé et de la prévention*. [En ligne] 2022. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Ordre_national_des_pharmaciens.
4. Code de la Santé Publique - Article L.5124-2. *Légifrance*. [En ligne] 2022. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/.
5. ICH. ICH's mission. *ICH Harmonisation for better health*. [En ligne] <https://www.ich.org/page/mission>.
6. Abecassis, Philippe et Coutinet, Nathalie. *Stratégies d'entreprise : nouvelles contraintes et nouveaux enjeux*. s.l. : La Documentation française. p. 111 à 139. Vol. 7.
7. Alter, Norbert. *Sociologie du monde du travail - Chapitre 1*. s.l. : Presses universitaires de France, 2012. pp. 5-24.
8. Le Web Pédagogique. Croissance et mondialisation depuis 1850. *Fordisme*. [En ligne] 25 09 2018. <https://lewebpedagogique.com/histoiregeotruffaut/2018/09/25/croissance-mondialisation-depuis-1850/fordisme/>.
9. Ohno, Taiichi. *Toyota Production System : Beyond Large-Scale Production*. s.l. : Productivity Press, 1988.
10. Liker, Jeffrey. *Le modèle Toyota : 14 principes qui feront la réussite de votre entreprise*. s.l. : Pearson, 2012.
11. Institut Lean France. Définition du Lean ? Démarche Lean ? [En ligne] <https://www.institut-lean-france.fr/introduction-au-lean/definition-du-lean/>.
12. Villeneuve, F. Valorisation de la démarche d'amélioration continue au sein d'une unité de production pharmaceutique. 2016 : Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Bordeaux.
13. Optiflux Optimisation des flux. La méthode 5S, un premier pas vers l'excellence opérationnelle. [En ligne] <https://www.optiflux-sas.com/la-methode-5s-un-premier-pas-vers-l'excellence-operationnelle/>.

14. Womack, James P. et Jones, Daniel T. *Lean Thinking*. 1996.
15. Six Sigma Daily. Single Minute Exchange of Die (SMED). [En ligne] 2018. <https://www.sixsigmadaily.com/single-minute-exchange-of-die-smed/>.
16. Ecommerce mag. Qu'est-ce que le lean management ? [En ligne] 21 09 2021. <https://fiches-pratiques.ecommercemag.fr/Thematique/marketing-1140/FichePratique/Les-avantages-et-les-limites-du-lean-management-364982.htm>.
17. Pharmacopée Européenne. *La Pharmacopée Européenne*. s.l. : Direction Européenne de la Qualité du médicament & soins de santé, 2019. Vol. 10ème édition.
18. Syntegon. RABS vs. Isolator - Choosing the right Isolation Technology. [En ligne] 23 08 2019. <https://www.syntegon.com/news/rabs-vs-isolator>.
19. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Guide des bonnes pratiques de fabrication. [En ligne] Mai 2019. <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>.
20. Sanofi. Nos domaines thérapeutiques. [En ligne] 2022. <https://www.sanofi.fr/fr/nos-domaines-therapeutiques>.
21. Khater, L. Impact du Lean management et du management visuel sur la performance industrielle pharmaceutique. s.l. : Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Limoges, 2021.
22. Cappelle, C. Maîtrise de la contamination dans un secteur de remplissage aseptique. 2017. Vol. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Caen Normandie.
23. SANOFI. Présentation site Maisons-Alfort. s.l. : Document interne.
24. Pillot, A. Amélioration de la gestion de l'activité d'une unité de production pharmaceutique grâce au management visuel. s.l. : Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, Université de Dijon, 2016.
25. SANOFI Maisons-Alfort. QOQS-004209. s.l. : Document interne.

Annexe 1 : Suivi PNR R5 suite à intervention et rappel de procédure



Suivi PNR R5 suite à intervention et rappel de la procédure MAF-IT-XXXXX

Rappel de la bonne pratique à suivre selon la MAF-IT-XXXXX :

- Avant toute intervention (dont changement boîte de pétri) près de la zone côté pompes, vérifier le peson du PNR et noter le pourcentage de la cuve dans le tableau de suivi ci-dessous.
- Désactiver le remplissage.
- Faire l'intervention prévue et noter la raison de cette intervention dans le tableau de suivi ci-dessous.
- Vérifier le peson du PNR et noter le pourcentage de la cuve après intervention dans le tableau de suivi ci-dessous.
- Avant de reprendre la division :
 - Si le pourcentage de la cuve est le même, reprendre la division.
 - Si le pourcentage de la cuve est différent, manipuler le PNR afin de retrouver le pourcentage d'origine de la cuve avant intervention.
 - Si après manipulation du PNR, le pourcentage affiché de la cuve reste différent de +/- 1% que le pourcentage avant intervention, procéder à un vidage PNR.

Après vidage PNR : Vérifier que la tare de PNR est bien à zéro selon la MAF-IT-XXXXX.

Tableau à remplir à chaque début/fin d'équipe et avant/après chaque intervention autour du PNR :

			Pourcentage du PNR				
Date	Equipe	Numéro du PNR	En début d'équipe	En fin d'équipe	Avant intervention	Après intervention	Raison de l'intervention

Annexe 3 : Standard de diagnostic « Actions en cas d'apparition de gouttes dans les joints de piston »



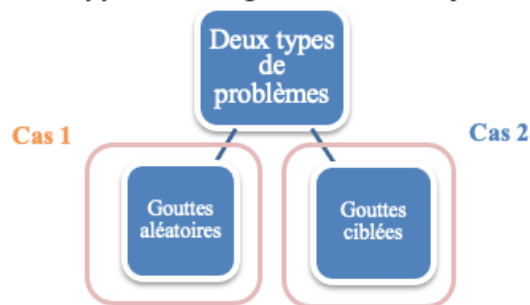
Fiche d'activité N° : XX

Date d'application : XX/XX/XXX

Secteur(s) Dosage stérile

Poste : R5

Objectif : Actions en cas d'apparition de gouttes dans les joints de piston



ETAPE	DESCRIPTION	ILLUSTRATION	DUREE
1	Lors de la survenue de gouttes au niveau des joints de piston : <ul style="list-style-type: none"> - Cas 1 : Les gouttes sont aléatoires - Cas 2 : Les gouttes sont ciblées 		30s
2	<ul style="list-style-type: none"> - Si Cas 1 : Vérifier la hauteur des aiguilles et la hauteur de bulle - Si Cas 2 : Redresser les aiguilles concernées 		1 min
3	<ul style="list-style-type: none"> - Si Cas 1 : Si l'étape 2 est conforme, <ul style="list-style-type: none"> o Vérifier s'il y a la présence de joints de piston dans la table de division o Vérifier l'absence de fuite des téflons o Vérifier que l'évent PNR ne soit pas colmaté 		5 min

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Vérifier l'absence de produit au bout de l'aiguille au repos ○ Puis contacter STP <p style="text-align: center;">Fin de l'instruction Cas 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si Cas 2 : Si redressement des aiguilles non concluant, <ol style="list-style-type: none"> 1. Changer les aiguilles concernées ou 2. Changer les couples pompes/aiguilles concernés 		
4	<ul style="list-style-type: none"> - Si Cas 2 : S'il y a toujours des gouttes, <ul style="list-style-type: none"> ○ Vérifier s'il y a la présence de joints de piston dans la table de division ○ Vérifier que l'évent PNR ne soit pas colmaté 		1 min
5	<ul style="list-style-type: none"> - Si Cas 2 : Si la présence des gouttes persiste, contacter STP <p style="text-align: center;">Fin de l'instruction Cas 2</p>		30s

TITRE DE LA THÈSE :

La démarche d'amélioration continue au sein de l'industrie pharmaceutique : cas pratique sur l'augmentation des rendements d'un procédé aseptique

AUTEUR : SOPHIE BILLIARD

RÉSUMÉ :

La fabrication des médicaments est un processus très normé, soumis à différents flux, où le bon déroulement des opérations est essentiel. En effet, le médicament produit doit être doté des critères d'efficacité, de qualité et de sûreté. Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique doit faire face à de nombreux enjeux réglementaires et économiques. Pour répondre aux contraintes industrielles, les laboratoires pharmaceutiques se doivent d'adopter un modèle de production souple et réactif. Le challenge à relever est d'accroître les parts de marché tout en améliorant la qualité des produits fabriqués. La démarche d'amélioration continue permet donc de répondre à ces exigences en résolvant les problèmes et en optimisant les procédés. Plusieurs outils Lean sont ainsi employés dans le but de parvenir à une excellence industrielle. La fabrication de médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène du produit fabriqué. Cela nécessite encore plus de rigueur et de discipline de la part des industriels.

La mise en place d'un projet d'augmentation des rendements d'une ligne de remplissage aseptique nécessite de nombreuses observations terrains, de groupes de travail et d'une communication efficace avec les équipes pour mener à terme le projet et mettre en place des axes de travail adaptés.

MOTS-CLÉS : Industrie pharmaceutique, amélioration continue, Lean, rendements, procédé aseptique, qualité