

N° de thèse : 51

THÈSE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

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

soutenue publiquement le 9 décembre 2016

par

Anaïs PILLOT

Née le 07 août 1991 à Beaune (21)

**AMELIORATION DE LA GESTION DE L'ACTIVITE D'UNE UNITE DE
PRODUCTION PHARMACEUTIQUE GRACE AU MANAGEMENT VISUEL**

JURY : **M. ANDRES** Cyrille **(Président)**
 M. NOURIGAT Philippe **(Directeur)**
 M. MARNAT Paul
 Mme PERRON Eloïse **(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, reproduction illicites encourt une poursuite pénale.

N° de thèse : 51

THÈSE

Présentée
à la Faculté de Pharmacie
de Dijon

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

soutenue publiquement le 9 décembre 2016

par

Anaïs PILLOT

Née le 07 août 1991 à Beaune (21)

**AMELIORATION DE LA GESTION DE L'ACTIVITE D'UNE UNITE DE
PRODUCTION PHARMACEUTIQUE GRACE AU MANAGEMENT VISUEL**

JURY : **M. ANDRES** Cyrille **(Président)**
 M. NOURIGAT Philippe **(Directeur)**
 M. MARNAT Paul
 Mme PERRON Eloïse **(Membre invité)**



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé - Pharmacie

ANNEE 2015/2016

Vice-Doyen : M. Yves ARTUR

Professeurs

ARTUR Yves
CHAMBIN Odile
GROS Claude
HEYDEL Jean-Marie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth
LESNIEWSKA Eric
MARIE Christine
OFFER Anne-Claire
TAN Kimmy
TESSIER Anne
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique
Pharmacotechnie
Chimie organique
Biochimie, biologie moléculaire
Pharmacognosie
Biophysique
Physiologie
Pharmacognosie
Chimie thérapeutique
Physiologie
Physiopathologie, génétique

PU-PH

KOHLI Evelyne
GIRODON François

Immunologie, Virologie
Hématologie

Professeurs Emérites

ROCHETTE Luc
BELON Jean-Paul

Physiologie
Pharmacologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille
ASSIFAOUÏ Ali
BASSET Christelle
BERARD Véronique
BETELLI Laetitia
BOUYER Florence
BOUYER Frédéric
CACHIA Claire
COLLIN Bertrand
DESBOIS Nicolas
FAURE Philippe
GUELDRY Serge
LEMAITRE Jean-Paul
NEIERS Fabrice
ROCHELET Murielle
SEGUY Nathalie
SEIGNEURIC Renaud
TABUTIAUX Agnès
VIENNEY Fabienne
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie
Pharmacotechnie
Immunologie, hématologie
Pharmacotechnie
Chimie analytique
Pharmacologie
Chimie physique, Chimie générale
Biomathématiques
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
Chimie organique
Biochimie générale et clinique
Biologie cellulaire
Bactériologie
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
Chimie analytique
Mycologie médicale, botanique
Biophysique
Droit et Economie de la Santé
Biophysique
Toxicologie

MCU-PH

BOULIN Mathieu
FAGNONI Philippe
LIRUSSI Frédéric
SAUTOUR Marc
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique
Pharmacie clinique
Toxicologie, toxicovigilance
Biodiversité végétale et fongique
Pharmacologie, Pharmacocinétique

PRCE

ROUXEL Virginie

Anglais

AHU

GOULARD DE CURRAIZE Claire
CRANSAC Amélie

Bactériologie
Pharmacie Clinique

PAST Officine

MACE Florent
MORVAN Laetitia

Enseignants Contractuels Officine

MICHIELS Yves
SOLARI Marie-Alexandra

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.

REMERCIEMENTS

A mon président de jury, M. Cyrille ANDRES, Maître de conférences en pharmacotechnie (UFR des Sciences de Santé, Dijon (21)), merci de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury. Merci pour tout ce que tu nous as enseigné pendant ces années de pharmacie, les TP de galénique étaient de belles expériences. Et pour ta passion du parachute.

A mon directeur de thèse, M. Philippe NOURIGAT, directeur de production Opérations Stériles (Sanofi, Maisons Alfort (94)), merci d'avoir accepté de diriger ce travail et pour l'aide apportée tout au long de son élaboration. Je vous remercie de m'avoir fait confiance pour la mise en place de ce projet et de m'avoir permis de le transcrire sur papier.

A mes jurys, Paul MARNAT, pharmacien responsable d'équipe stérile (Sanofi, Maisons Alfort (94)) et Eloïse PERRON, pharmacien d'officine (Pharmacie Saint Jacques, Beaune (21)), merci d'avoir accepté de faire parti de mon jury de thèse.

Paul, ce fut un plaisir de travailler en équipe ensemble en production et merci pour ta franchise et ta bonne humeur.

Eloïse, tu es une de mes plus belles rencontres de ces années pharma et je suis très fière de t'avoir dans mon jury. Je te souhaite pleins de bonheur et surtout pleins d'autres bons moments passés ensemble. Merci d'avoir fait mon correcteur orthographique !

A M. Bertrand POROKHOV, je vous remercie d'avoir osé me dire que mon projet professionnel n'était pas le bon et que mon profil correspondait à la production pharmaceutique. Merci d'avoir eu une confiance aveugle en moi qui m'a permis de vivre mes premières belles expériences professionnelles.

A Vincianne et Virginie, merci d'avoir contribué à mon expérience officinale. J'ai appris beaucoup en votre compagnie.

A mes parents, Marie-Anne et Laurent, merci infiniment pour l'éducation que vous nous avez donné. De nous avoir permis cette ouverture d'esprit grâce, entre autre, à tous ces voyages et pour tous ces précieux moments en famille. Merci de m'avoir encouragée pendant toutes ces années de pharmacie, de m'avoir soutenue toutes les fois où je voulais tout arrêter. Je suis là

grâce à vous. Merci d'avoir fini par soutenir tous les projets fous que j'ai pu réaliser... Et c'est pas fini !

Profitez de votre vie retrouvée à deux mais ne vous inquiétez nous ne sommes jamais loin de la maison.

A mes frères, Adrien et Eugène, je suis très fière des hommes que vous êtes en train de devenir. Que notre complicité dure pendant toutes ces années à venir pour encore pleins de bons moments passés ensemble.

A nos sœurs de cœur, Clarisse et Anne France, parce que c'est mieux à 5 ! Pour tout ces souvenirs d'enfance et tous ceux à venir. Et plus particulièrement à toi, Anne-France, ma meilleure amie, pour notre complicité de toujours. Tu es une personne remarquable, essentielle à ma vie. Je nous souhaite encore beaucoup de moments toutes les deux à refaire le monde, à rire, à voyager et à construire les projets les plus fous.

A Alex, merci d'être à mes cotés au quotidien et de m'avoir supportée pendant ces dernières semaines. Pour tous les moments passés ensemble et ceux à venir. J'ai maintenant plus aucune raison de ne pas continuer le parachute...

A ma famille, pour tous ces moments passés en famille, je suis fière d'avoir une famille unie. Mes oncles et tantes, Domi et Eric, Fred et Phiphi, Puce et Jacques, Pascale et Pierre, Catherine et Manu, Xavier et Jenny. Et plus particulièrement à toi tata Catherine de m'avoir transmis ta passion de la pharmacie (même si je n'ai pas fait internat !)

Mes cousins et cousines, Greg et Geof, Elise, Marie Lucie et Salomé, Hippolyte et Philomène, Ester et Aurel.

A Milou, Tante Marie-Pierre, Hubert, mon cousin jumeau Paul, Alix, Come et Louise pour ces diners partagés ensemble.

A mes grands parents paternels, merci d'avoir être aussi proches de nous et de partager tous ces bon moments ensemble.

A mes grands parents maternels.

A ma Mamie, j'aurais tellement aimé que tu sois là assise au premier rang. Tes messages « Allo c'est mamie, elle aimerait savoir si tu avances dans ta thèse » m'auraient fait plaisir.

Merci pour notre complicité et toutes ces discussions du dimanche soir. Je suis fière d'être ta première arrière petite fille. Je garde en modèle ton caractère, ta force et ton humour.

A mes bichons d'amour. On ne pouvait pas mieux vous trouver avec Anne-France. Margaux, merci pour tous ces bons moments passés ensemble en colocation, à la fac, en vacances, à l'autre bout du monde. Manon, pour la colocation parisienne et toutes les galères qui vont avec. J'espère qu'on arrivera à te mettre un jour dans notre valise pour enfin voyager toutes les quatre. Je nous souhaite encore plein d'aventures dans la folie et la bonne humeur.

Aux copines de pharma, Laura merci d'être présente depuis les premières années, je peux compter sur toi en toutes circonstances et notre amitié est forte. Au reste de la bande de filles et à tous nos moments passés ensemble (« c'était mieux avant ») ma soeurette Orane, Macou, Priscou, Laurine, Major, Margaux, Camille et Jen.

Aux copains de pharma. Nino, tu es une personne merveilleuse, garde ta joie de vivre et ta gentillesse. Merci plus particulièrement pour ces années pharmas partagées ensemble. A Jess, du collègue à maintenant que d'aventures et beaucoup d'autres à venir. A Rozé, deux fans de JJG ne peuvent que bien s'entendre. A Jacob, Bibiche, Moun', Rémi, Fredj et Momo pour votre humour.

A la bande du congrès Beubeu (et notre amour inconditionnelle), Zazou, Darley, Margaux et Eloïse, Anne, Claire et Isaline, cet évènement est le plus beau que j'ai eu à réaliser et je suis fière de l'avoir vécu avec vous.

A la famille de la faluche, Reda, mon parrain, quel plaisir d'avoir été en binôme avec toi à la fac, pour la faluche et en amitié. Cette amitié est très précieuse, une pensée pour ton chameau. A Rider et Fanny de m'avoir transmis vos valeurs d'ivresse et de chants. A Greg et Camille pour faire perdurer la suite.

A la bande de « vieux », Bob, Adrien, Fomp, Totom, Jon, Toinou et Nico. Et pour votre passion de la pêche que je ne comprendrai jamais ! A Beber qui fait parti de la bande, garde un œil sur eux. Adrien, je n'oublierai pas ces semaines à se soutenir pour l'écriture de nos thèses, merci d'avoir géré la soirée qui va suivre.

Vivien, merci de m'avoir aidée à passer cette première difficile année de pharmacie.

Aux copains de Besak, Brioux, Biajoux et Sandoz, merci d'avoir assumé de se déplacer à la capitale pour les folles soirées que l'on a vécues. A AnnSo, merci d'avoir partagé ces moments avec nous et ceux en collocation.

A Marine, pour notre amitié qui perdure depuis les années collèges. Aux copains du lycée, Marie-Camille, la Best Coralie, Arnaud, Félix et Max, c'est un plaisir de continuer à passer du temps ensemble. Un remerciement plus particulier à toi Marie-Camille, merci de m'héberger depuis quelques temps, de faire ma styliste personnelle et de me concocter des petits plats pour que je puisse travailler tranquillement.

A Pierre et Mathieu, pour ces souvenirs d'enfance et tout ceux à venir.

A la « bande de Chassagne » et à tous ceux qui nous ont rejoint ! Lise-Marie, Marlène, Simon, Bastien, Baptiste, Antonin, Augustin, Alex, Jade, Camille, Duj', Scat. Merci tout simplement d'être là, c'est plus sympa d'être tous ensemble dans ce petit village. Pour notre passion des bons repas accompagnés de bons vins.

Aux copains du master de Paris, Delphine, Manon B, Manon H, Romain, Etienne, Marine, Lou, Maxime (l'ingénieur !), Mathieu P et Mathieu S. Merci d'avoir égayé ma dernière année d'étude de pharmacie et pour tous ces bons moments en cours ou après. J'espère que cette amitié va continuer pour plein d'autres bons moments.

Aux collègues de Maisons Alfort qui sont maintenant des amis. Pour les moments passés au boulot mais surtout ceux en afterwork. Marie-Gabrielle, tu es une magnifique rencontre, merci pour ta joie de vivre et ton énergie. Manu, Guillaume et Antoine, les copains depuis le début quand on était encore stagiaires, merci pour tous ces fous rires. A Chloé, Alizée, Elodie, Neil, Thierry, Fredj et Elise. A l'équipe du planning, merci d'avoir été les premiers à m'accueillir. Ainsi qu'à tous mes collègues de Sanofi avec qui je collabore et qui m'ont aidés sur mes différents projets.

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.

TABLE DES MATIERES

AVERTISSEMENT.....	3
NOTE.....	6
REMERCIEMENTS.....	7
SERMENT.....	11
TABLE DES MATIERES.....	12
TABLE DES TABLEAUX.....	17
TABLE DES FIGURES.....	18
LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION.....	22
ORGANISATION ET GESTION D'UNE UNITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE.....	23
1. DEFINITION DU MEDICAMENT :.....	23
2. CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT :.....	24
3. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT :.....	24
3.1. Recherche :.....	25
3.2. Développement pré-clinique :.....	25
3.3. Développement clinique :.....	26
3.3.1. Phase 1 du développement clinique :.....	26
3.3.2. Phase 2 du développement clinique :.....	26
3.3.3. Phase 3 du développement clinique :.....	26
4. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :.....	27
4.1. Le dossier de demande d'AMM :.....	27
4.2. Procédure d'AMM :.....	28
4.2.1. Procédure nationale :.....	28
4.2.2. Procédure européenne :.....	28
4.2.2.1. La procédure centralisée :.....	29
4.2.2.2. La procédure de reconnaissance mutuelle :.....	30
4.2.2.3. La procédure décentralisée :.....	30
4.3. Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) :.....	31
4.4. Renouvellement de l'AMM :.....	31
4.5. Caducité des AMM :.....	31
5. FIXATION DU PRIX ET DU TAUX DE REMBOURSEMENT :.....	31
5.1. Avis de la commission de transparence :.....	31
5.1.1. Le service médical rendu :.....	32
5.1.2. L'amélioration du service médical rendu :.....	32
5.1.3. L'avis d'efficience :.....	33

5.2.	<i>Fixation du prix du médicament :</i>	33
5.3.	<i>Fixation du taux de remboursement :</i>	33
6.	LES ETAPES DE PRODUCTION DU MEDICAMENT :	34
6.1.	<i>Les différentes étapes de production du médicament :</i>	34
6.2.	<i>Le système qualité :</i>	36
7.	LA SURVEILLANCE POST AMM :	37
7.1.	<i>Pharmacovigilance :</i>	37
7.2.	<i>Organisation de la pharmacovigilance :</i>	38
7.3.	<i>Expiration du brevet :</i>	39
8.	INDUSTRIE DU MEDICAMENT :	39
8.1.	<i>Situation économique du médicament en 2015 :</i>	39
8.1.1.	<i>Chiffre d'affaire :</i>	40
8.1.2.	<i>Production et entreprise :</i>	41
9.	UNITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE :	41
9.1.	<i>Les flux associés à l'activité d'une unité de production pharmaceutique :</i>	42
9.1.1.	<i>Les flux physiques :</i>	42
9.1.2.	<i>Les flux de personnels :</i>	43
9.1.3.	<i>Les flux d'informations :</i>	44
9.1.4.	<i>Les flux de documents :</i>	44
10.	LES INDICATEURS DE LA PERFORMANCE INDUSTRIELLE :	47
10.1.	<i>Définition :</i>	48
10.2.	<i>Construction d'un bon système d'indicateurs :</i>	49
10.2.1.	<i>Le champ de la mesure :</i>	49
10.2.2.	<i>Les objectifs des indicateurs :</i>	49
10.3.	<i>Définition de l'indicateur :</i>	50
10.4.	<i>Qualité d'un bon indicateur :</i>	51
10.5.	<i>Faisabilité des indicateurs et fonctionnement :</i>	51
11.	EXEMPLE D'INDICATEUR DE PERFORMANCE :	52
11.1.	<i>Les indicateurs de performance industrielle :</i>	52
11.1.1.	<i>Taux de rendement synthétique (TRS) :</i>	52
11.1.2.	<i>Temps de cycle :</i>	54
11.1.3.	<i>Taux de productivité par poste :</i>	54
11.1.4.	<i>Taux de panne machine :</i>	55
11.2.	<i>Les indicateurs de qualité :</i>	55
11.2.1.	<i>Taux d'unités bonnes :</i>	55
11.2.2.	<i>Taux de rebuts :</i>	55
11.2.3.	<i>Nombre de réclamation client :</i>	55
11.3.	<i>Les indicateurs financiers :</i>	55
11.3.1.	<i>Nombre de jour d'avance de stock :</i>	55
11.3.2.	<i>Coût de revient par produit :</i>	56

11.4.	<i>Les indicateurs concernant les ressources humaines :</i>	56
11.4.1.	<i>Taux d'absentéisme :</i>	56
11.4.2.	<i>Taux de fréquence (TF1) :</i>	56
AMELIORATION DE LA GESTION D'UNE UNITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE GRACE AU MANAGEMENT VISUEL		58
1.	L'AMELIORATION PAR LE LEAN :	58
1.1.	<i>L'origine du Lean :</i>	58
1.1.1.	<i>Les débuts de Toyota :</i>	58
1.1.2.	<i>Le système de production Toyota et la « Maison Toyota » :</i>	59
1.1.3.	<i>La reconnaissance du système de production Toyota :</i>	60
1.2.	<i>Le Lean :</i>	61
1.3.	<i>Les principes du Lean :</i>	63
1.3.1.	<i>La suppression de la non-valeur ajoutée :</i>	63
1.3.2.	<i>La réduction des gaspillages :</i>	63
1.3.2.1.	<i>La surproduction :</i>	64
1.3.2.2.	<i>Le surstockage :</i>	64
1.3.2.3.	<i>Les transports inutiles :</i>	65
1.3.2.4.	<i>Le temps d'attente :</i>	65
1.3.2.5.	<i>Les mouvements inutiles :</i>	65
1.3.2.6.	<i>Le traitement inutile :</i>	66
1.3.2.7.	<i>Les erreurs et rebus :</i>	66
1.3.2.8.	<i>Le 8^{ème} muda : la sous-utilisation des compétences :</i>	66
1.3.3.	<i>Le « Lean thinking » :</i>	66
1.3.3.1.	<i>Définir la valeur :</i>	67
1.3.3.2.	<i>Identifier la chaîne de la valeur :</i>	67
1.3.3.3.	<i>Favoriser l'écoulement des flux :</i>	67
1.3.3.4.	<i>Tirer les flux :</i>	67
1.3.3.5.	<i>Viser la perfection :</i>	67
1.4.	<i>La nécessité de la démarche Lean au sein des entreprises pharmaceutiques :</i>	68
2.	LES OUTILS DU LEAN :	69
2.1.	<i>La roue de Deming :</i>	69
2.1.1.	<i>Plan :</i>	69
2.1.2.	<i>Do :</i>	70
2.1.3.	<i>Check :</i>	70
2.1.4.	<i>Act :</i>	70
2.2.	<i>Le 5S :</i>	71
2.3.	<i>Cartographie du flux de valeur :</i>	71
2.4.	<i>Méthode Single Minute Exchange of Die (SMED) pour l'amélioration des temps de changement de série :</i>	72
2.5.	<i>Maitrise statistique des procédés (MSP) et carte de contrôle :</i>	73
2.6.	<i>Kanban :</i>	74

3. UTILISATION D'OUTILS DE MANAGEMENT VISUEL POUR AMELIORER LA GESTION D'UNE UNITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE.....	74
3.1. Définition du management visuel :	74
3.2. Conduite du changement :	76
3.3. Caractéristique d'un bon outil de management visuel :	78
3.3.1. Visibilité de la situation :	78
3.3.2. Visibilité des objectifs et des règles :	78
3.3.3. Participation :	78
3.4. L'apport de l'utilisation du management visuel :	79
3.4.1. Standardisation des bonnes pratiques :	79
3.4.2. Visualisation des situations anormales et réactivité :	79
3.4.3. Réduction des erreurs :	79
3.4.4. Partage des informations :	79
3.4.5. Améliorer l'organisation et la visibilité de la zone de travail :	80
3.4.6. Autonomie de l'équipe :	80
3.5. Mise en place d'un outil de management visuel de type tableau de bord :	80
3.5.1. Mise en place et formation :	80
3.5.2. Animation :	81
3.5.3. Collection des informations :	81
3.5.4. La communication autour du tableau de bord :	82
3.5.5. Suivi:	82
CAS PRATIQUE : MISE EN PLACE D'UN OUTIL DE MANAGEMENT VISUEL DE TYPE TABLEAU DE BORD AU SEIN D'UNE UNITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE	84
1. PRESENTATION DE L'ENTREPRISE :	84
1.1. Le groupe Sanofi :	84
1.2. La démarche Lean au sein de Sanofi : le SMS :	86
1.3. Le site de Maisons-Alfort (94) :	86
2. GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS INJECTABLES :	87
2.1. Définition des préparations injectables :	87
2.2. Caractéristiques des préparations injectables :	88
2.2.1. Stérilité :	88
2.2.2. Apyrogénicité :	89
2.2.3. Limpidité :	89
2.2.4. Neutralité :	89
2.2.5. Isotonie :	89
2.3. Production des seringues auto-injectables pré-remplies de Lovenox® sur le site Maisons Alfort : 90	
2.3.1. Le médicament :	90
2.3.2. Production du Lovenox® :	91

2.3.2.1.	<i>Les zones à atmosphère contrôlée :</i>	91
2.3.2.2.	<i>Le personnel :</i>	92
2.3.2.3.	<i>Le procédé de fabrication du Lovenox® :</i>	92
3.	PRESENTATION DU SERVICE :	92
3.1.	<i>La laverie :</i>	93
3.2.	<i>Le préparatoire :</i>	94
3.3.	<i>L'encadrement et support :</i>	94
4.	LES INDICATEURS DE PERFORMANCE DE L'UOF :	95
5.	MANAGEMENT D'UNE UNITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE PAR MISE EN PLACE D'UN OUTIL DE MANAGEMENT VISUEL :	97
5.1.	<i>Expression du besoin :</i>	97
5.1.1.	<i>Organisation initiale et problématiques :</i>	97
5.1.2.	<i>Les objectifs :</i>	98
5.2.	<i>Méthodes :</i>	99
5.2.1.	<i>L'outil DILO:</i>	99
5.2.1.1.	<i>Définition et objectifs du DILO :</i>	99
5.2.1.2.	<i>Les observations :</i>	99
5.2.1.3.	<i>Résultats des observations :</i>	100
5.2.2.	<i>Chantier Lean :</i>	100
5.2.2.1.	<i>Jour 1 :</i>	101
5.2.2.2.	<i>Jour 2 :</i>	102
5.2.2.3.	<i>Bilan du chantier Lean :</i>	103
5.3.	<i>Passage en routine :</i>	104
5.3.1.	<i>Choix de l'emplacement et de la trame :</i>	104
5.3.2.	<i>Règle de fonctionnement :</i>	105
5.3.3.	<i>Version 1 :</i>	105
5.3.4.	<i>Version 2 :</i>	107
5.4.	<i>Résultats et discussions :</i>	108
5.5.	<i>Les prochaines étapes :</i>	110
	CONCLUSION.....	111
	BIBLIOGRAPHIE.....	113
	ANNEXE 1 : LES TYPES DE DERIVES OBSERVES SUR UNE CARTE DE CONTROLE	118
	ANNEXE 2 : MODELE TYPE DILO.....	119
	ANNEXE 3 : RESULTATS PAR REPARTITION EN TEMPS PROCESSUS, ANNEXE ET PERTE DES OBSERVATIONS EFFECTUEES EN LAVERIE R1&R2, R3 ET R4 DU 31/03 AU 29/04.....	120
	ANNEXE 4 : TACHES A REALISER PAR LES AGENTS DE PREPARATION DU MATERIEL ET LEUR TEMPS STANDARD	121

TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 - Les différents produits du site de Maisons Alfort.....</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 2 - Taille maximum des particules par mètre cube en fonction de leur taille pour une zone au repos et en activité [16].....</i>	<i>91</i>
<i>Tableau 3 - Fonctionnement du département SAI des Opérations Stériles.....</i>	<i>93</i>
<i>Tableau 4 - Récapitulatif des DILO réalisés sur les différentes laveries.....</i>	<i>100</i>
<i>Tableau 5 - Matrice du tableau de management visuel pour la laverie 1&2.....</i>	<i>106</i>

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 - Cycle de vie du médicament, de la recherche à la commercialisation [2].....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 2 - Schéma récapitulatif de fixation du prix et du taux de remboursement d'un médicament[12].....</i>	<i>34</i>
<i>Figure 3 - Les différentes étapes de production d'un médicament [2].....</i>	<i>35</i>
<i>Figure 4 - Organisation du système de pharmacovigilance [19].....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 5 - Schéma représentatif de la répartition de l'exportation française de médicament par zone géographique [2].....</i>	<i>40</i>
<i>Figure 6 - Organisation hiérarchique d'un système de pilotage d'indicateurs [23].....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 7 - Définition des différents temps selon la norme NFE 60-182-2002 [23].....</i>	<i>53</i>
<i>Figure 8 - La représentation du Lean, une évolution de la "Maison" TPS [33].....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 9 - Les différents "Muda".....</i>	<i>64</i>
<i>Figure 10 - Représentation de la roue de Deming [36].....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 11 - Représentation de la courbe du changement [24].....</i>	<i>77</i>
<i>Figure 12 - Définition des tâches et des temps standard pendant le chantier Lean.....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 13 - Simulation d'une semaine préventive (ligne supérieur) et d'une semaine curative (ligne inférieur) sur le tableau de management visuel.....</i>	<i>103</i>
<i>Figure 14 - Schématisation d'une semaine préventive (tableau supérieur) et d'une semaine curative (tableau inférieur) au niveau de la laverie 4.....</i>	<i>103</i>
<i>Figure 15 - Vue globale du tableau de management visuel – première version.....</i>	<i>107</i>
<i>Figure 16 - Vue globale du tableau de management visuel - deuxième version.....</i>	<i>108</i>
<i>Figure 17 - Temps d'attente matériel toutes zones confondues de la semaine 1 à la semaine 32 de l'année 2016.....</i>	<i>109</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPD : Bonnes Pratiques de Distribution

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CAPA : Corrective Action and Preventive Action (traduction française : Actions Préventives et Actions Correctives)

CE : Commission Européenne

CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (traduction française : Comité des médicaments à usage humain)

CMS : Concerned Member State (traduction française : Etats membres concernés)

CRPV : Centre Régionaux de Pharmacovigilance

CTD : Common Technical Document

CT : Commission de la Transparence

DILO : Day In Life Of

Do : Disponibilité opérationnelle

EMA : European Medicines Agency (traduction française : Agence Européenne du médicament)

EPPI : Eau pour préparation Injectable

ER : Evaluation Report (traduction française : rapport d'évaluation)

FIFO : First In First Out

GMP : Good Manufacturing Practice

GPAO : Gestion de la Production Assistée par Ordinateur

HAS : Haute Autorité de Santé

IPC : In Control Process (traduction française : contrôle en cours de production)

KPI : Key Performance Indicators (traduction française : Indicateur de performance industrielle)

LEEM : Les Entreprise du Médicament
LIMS : Laboratory Information Management System
MIT : Massachussets Institute of Technology
MSP : Maitrise statistique des procédés
NVA : Non-Valeur Ajoutée
OF : Ordre de fabrication
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PDCA : Plan, Do, Act, Check
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (traduction française : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)
PSO : Produit Semi Ouvrés
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
QALY : Quality Adjusted Life Year (traduction française : années de vie ajustées sur la qualité)
QQOQCCP : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RMS : Reference member state (traduction française : Etat Membre de Référence)
SMED : Single Minute Exchange of Die
SMS : Sanofi Manufacturing System
SMR : Service Medical Rendu
SOP : Standard Operating Procedure
TF1 : Taux de fréquence
Tf : Temps de fonctionnement
Tn : Temps net
To : Temps d'ouverture
Tp : Taux de performance
TPS : Système de Production Toyota
Tr : Temps requis
TRS : Taux de Rendement Synthétique
Tt : Temps total
Tu : Temps utile
SAI : Seringues Auto-Injectables
SAP : Systems, Applications and Products for data processing
UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

UOF : Unité Opérationnelle Fabrication

VA : Valeur ajoutée

VSM : Value Stream Mapping (traduction française : cartographie du flux de valeur)

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

INTRODUCTION

La production du médicament est une des étapes clés du cycle de vie du médicament. Elle permet de mettre sur le marché, à disposition pour les patients, des médicaments qui répondent aux exigences d'efficacité, de qualité, de pureté et de sûreté qui leur sont propres. La chaîne de production du médicament est organisée en unité de production pharmaceutique interagissant avec les autres services par la voie de flux physiques, de personnels, d'informations et de documents. La gestion d'une unité de production pharmaceutique peut être suivie par la mise en place d'indicateur de performance industrielle.

Cependant, le contexte économique actuel des industries pharmaceutiques françaises et la volonté d'amélioration les ont poussées à s'intéresser à la démarche Lean. Initialement utilisée dans les industries automobiles Toyota, le Lean s'est développé au fil des années avec la création de différents outils d'application permettant de mettre en œuvre les principes associés. Sanofi a développé son propre modèle Lean, le Sanofi Manufacturing System (SMS) afin d'être reconnu comme leader dans la performance industrielle.

La gestion d'une unité de production pharmaceutique est essentielle afin d'assurer une bonne activité du service. Lorsque des changements s'opèrent au sein de l'équipe il peut s'avérer utile d'utiliser des outils Lean d'aide au management. Un outil de management visuel peut alors être mis en place pour permettre une vue globale, simple et précise de la charge de travail à effectuer par les collaborateurs et de la répartir en fonction des forces et des faiblesses. Cet outil permet également aux opérateurs de comprendre plus facilement le travail qu'ils ont à effectuer et de remonter les problèmes rencontrés. Quant au responsable, il pourra suivre de manière simple et précise l'avancement des tâches à réaliser par le service. La mise en place d'un tel outil demande, pour être efficace, un travail préalable de standardisation des tâches et de préparation avec les personnes amenées à se servir de l'outil.

ORGANISATION ET GESTION D'UNE UNITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

Cette partie a pour objectif, tout d'abord, de resituer la place de la production pharmaceutique au sein du cycle de vie du médicament. Dans un deuxième temps, de définir l'organisation associée à la gestion d'une unité de production pharmaceutique et enfin d'expliquer l'utilisation des indicateurs de performance comme outil d'aide à la gestion.

1. Définition du médicament :

La définition du médicament est régie par l'article L-5111-1 du Code de la Santé Publique :
« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs 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.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament » [1].

Ainsi, de par leur propriété et leur utilisation, tout médicament obéit à un parcours encadré et très surveillé de la recherche à la commercialisation jusqu'à son utilisation par le patient. Il est soumis à des normes réglementaires très strictes encadrant tout le cycle de vie du médicament pour assurer sa qualité, son efficacité et la sécurité du patient.

2. Cycle de vie du médicament :

Le cycle de vie du médicament est un processus très long et très réglementé. Il faut environ 13 ans avant de pouvoir sortir sur le marché un médicament. Cette durée varie en fonction du type de médicament étudié. Au début de la recherche plus de 10 000 molécules sont identifiées et vont être testées. Les résultats des tests pré-cliniques et cliniques vont permettre de ne sélectionner qu'une seule molécule qui sera le candidat médicament. Avant de pouvoir la commercialiser, il faudra demander une autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités compétentes, le prix du médicament et son taux de remboursement seront fixés à la suite de cette autorisation. Quand tous les accords réglementaires sont obtenus, la production à grande échelle débutera et le médicament sera mis à disposition du patient pour la ou les pathologie(s) identifiée(s). Le médicament reste sous surveillance des autorités de santé et la pharmacovigilance sera en charge du suivi de l'efficacité, de la qualité et de la pureté et de la sûreté du médicament envers le patient [2].

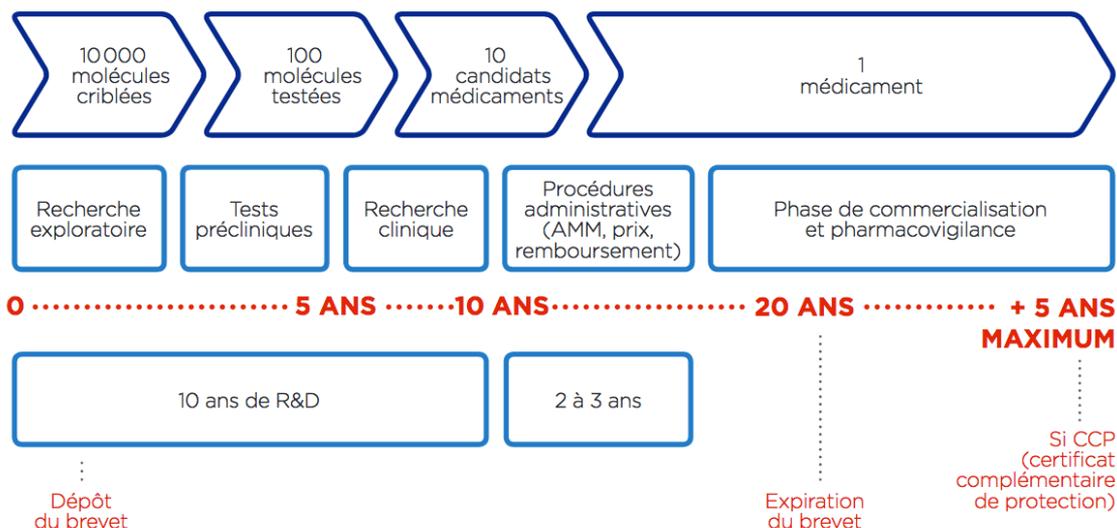


Figure 1 - Cycle de vie du médicament, de la recherche à la commercialisation [2]

3. Recherche et développement :

Les premières étapes de création d'un médicament sont les étapes de recherche et de développement. Le développement permet d'établir l'efficacité et le devenir des molécules dans l'organisme, ainsi que sa toxicité. Il se déroule en deux temps, les essais pré-cliniques et les essais cliniques, et est soumis à une autorisation délivrée par l'Agence Nationale de

Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Le développement industriel du médicament sera également défini ainsi que son mode d'administration. Ces différentes étapes durent environ 8 à 10 ans.

3.1. Recherche :

La recherche va permettre d'identifier plusieurs molécules susceptibles de devenir un médicament. Elle est réalisée par les laboratoires des universités, des hôpitaux ou bien des entreprises et elle s'oriente en fonction des découvertes de la recherche fondamentale, des besoins médicamenteux ou bien en fonction de la stratégie d'une entreprise.

Il existe différentes façons d'obtenir une substance :

- L'extraction à partir de produits naturels d'origine animale, végétale ou minérale.
- La synthèse chimique
- La création et la production de substances biologiques par les biotechnologies
- La modélisation de molécules thérapeutiques actives

Plus de 10 000 molécules vont être criblées et étudiées notamment par la méthode du screening qui permet d'étudier les propriétés chimiques et pharmaceutiques des molécules afin de ne retenir que celles qui présentent l'intérêt thérapeutique recherché. Au terme de cette étape une centaine de molécule seront sélectionnées pour les essais pré-cliniques.

Le développement est réalisé en parallèle et permet dans un premier temps de développer la production du principe actif. Puis, dans un deuxième temps de déterminer la galénique associée aux médicaments, c'est-à-dire la forme pharmaceutique et la voie d'administration.

D'après les chiffres du syndicat des entreprises du médicament (LEEM) en 2013, 4,6 Milliards d'euros ont été investi en recherche et développement par l'industrie pharmaceutique soit 9,8% du chiffre d'affaire des entreprises du médicament [2].

3.2. Développement pré-clinique :

Les essais pré-cliniques consistent en la réalisation de tests *in vitro* sur des cellules puis *in vivo* sur des modèles animaux. Ces essais ont pour but de vérifier l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du médicament à ses différents stades de développement. Au terme de ces essais, les doses à administrer à l'homme lors de la phase d'essais cliniques seront déterminées.

3.3. Développement clinique :

Les essais cliniques se déroulent en plusieurs phases pendant lesquelles dix candidats médicaments sont testés sur l'homme. Lors de cette phase, la forme provisoire du médicament va être testée grâce à la fabrication de lots pilotes cliniques [3].

3.3.1. Phase 1 du développement clinique :

La phase 1 est réalisée sur un échantillon limité de volontaires sains et rémunérés qui vont recevoir le candidat médicament afin d'évaluer sa tolérance. Lors de cette phase, des études cinétiques vont être menées, elles consistent à observer l'évolution du médicament dans l'organisme en fonction du temps. Cette phase va aussi permettre d'analyser la toxicité sur l'être humain grâce à l'observation d'éventuels effets secondaires. Au terme de cette phase sera établi un ordre de grandeur des doses tolérées.

3.3.2. Phase 2 du développement clinique :

La phase 2 permet d'établir la relation dose-effet du médicament par son administration à un petit nombre de patients malades. Plusieurs doses vont être testées pour établir la plus petite dose efficace et tolérée et les effets secondaires nocifs. Cette étape permet de définir la marge thérapeutique du médicament, c'est-à-dire la concentration minimale et maximale du médicament pour laquelle il est efficace et ne présente pas d'effets indésirables.

3.3.3. Phase 3 du développement clinique :

Dans la phase 3, le médicament est administré à un grand nombre de patients pour évaluer son efficacité et sa tolérance dans des conditions d'utilisations plus large sur la population cible. Un grand nombre de patients sont sélectionnés sur des critères bien précis pour avoir une représentativité de la population cible. Ils vont former deux groupes, l'un va recevoir le médicament testé et l'autre un placebo ou un traitement de référence s'il existe. Ainsi l'efficacité et le bénéfice du nouveau médicament seront comparés au placebo ou au traitement de référence. Ces données permettront de décider si ce nouveau médicament peut devenir un standard pour le traitement d'une maladie donnée.

Toutes ces phases sont très surveillées et réglementées et le développement d'un médicament peut être arrêté à tout moment s'il présente un risque pour le patient.

Parallèlement aux essais cliniques, le développement galénique procédera à la transposition d'échelle afin d'établir la formulation définitive du médicament permettant d'établir la production du principe actif et du médicament sous sa forme galénique définitive.

4. Autorisation de mise sur le marché :

Avant la production et la commercialisation du médicament, l'entreprise qui veut le commercialiser doit soumettre une demande d'AMM. Le prix du médicament et son taux de remboursement vont également être fixés par les autorités compétentes. Cette phase dure 2 à 3 ans.

4.1. Le dossier de demande d'AMM :

Tous les éléments concernant le médicament, dont les résultats obtenus lors des phases de recherche et de développement, seront assemblés afin de monter un dossier d'AMM. Via ce dossier de demande d'AMM, les autorités compétentes évaluent et statuent pour chaque médicament, la revendication thérapeutique, les propositions d'indications de traitement et les posologies recommandées. Ainsi, l'AMM permet de garantir la qualité, l'efficacité, la pureté et la sûreté du médicament dans des conditions d'utilisations précises [4][5].

Un format standardisé au niveau européen est utilisé pour formuler la demande, c'est le Common Technical Document (CTD). Ce dossier comporte plusieurs modules qui sont les suivants :

- Module 1 : Données administratives et propositions relatives à l'information sur le produit
- Module 2 : Résumé des modules 3, 4 et 5
- Module 3 : Données qualité relatives aux données chimiques, pharmaceutique et biologiques concernant le(s) principe(s) actif(s) et le produit fini
- Module 4 : Données non cliniques
- Module 5 : Données d'efficacité et de sécurité relatives aux données cliniques.

La demande d'AMM est également accompagnée de plusieurs documents :

- Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui comprends les informations sur la dénomination du médicament, sa forme pharmaceutique et sa composition qualitative et quantitative, les indications thérapeutiques validées, les précautions d'emploi, les effets indésirables, les contre-indications, ...
- La notice ou la note d'information pour le patient qui indique toutes les informations relatives au bon usage du médicament.
- L'étiquetage avec les différentes mentions réglementaires obligatoires qu'il doit comporter : nom du médicament, principe actif et composition, forme pharmaceutique, dosage, conditions de conservation et date de péremption, étiquetage de vigilance ...

Le nouveau produit doit présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés pour la même indication thérapeutique. Trois issues sont possibles : avis favorable, demande de complément d'information, avis non favorable [6].

4.2. Procédure d'AMM :

Une fois le dossier de demande d'AMM rédigé, il sera soumis aux autorités compétentes. La procédure d'AMM est délivrée par des autorités différentes selon la voie utilisée. [7][8]

4.2.1. Procédure nationale :

Pour une procédure nationale, le dossier d'AMM est déposé auprès de l'ANSM. L'autorisation ne sera alors effective qu'en France. Cette procédure est de moins en moins utilisée et concerne pour sa majorité seulement des médicaments qui présentent historiquement une AMM au niveau national.

4.2.2. Procédure européenne :

Le dossier d'AMM est examiné par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) dans le cadre d'une demande européenne. Plusieurs voies sont alors envisageables.

4.2.2.1. *La procédure centralisée :*

La procédure centralisée permet d'obtenir une AMM pour tous les pays membres de l'Union Européenne (UE). Le laboratoire dépose son dossier auprès de l'EMA et doit remplir plusieurs conditions.

Tout d'abord, le médicament ne doit pas déjà être enregistré dans un des pays de l'Union Européenne. Ensuite, il existe des champs d'application pour lesquels la procédure centralisée est obligatoire ou optionnelle, ils sont les suivants :

- Champs obligatoires :
 - Médicaments issus des biotechnologies
 - Médicaments de thérapie innovante (définis à l'article 2 du règlement (CE) n°1394/2007)
 - Médicaments contenant une nouvelle substance active non encore autorisée à la date d'entrée en vigueur du règlement et indiqué dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales
 - Médicaments désignés comme des médicaments orphelins (conformément au règlement (CE) n°141/2000).

- Champ optionnel :
 - Tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active
 - Médicament correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique
 - Médicament présentant un intérêt pour les patients ou pour la santé animale au niveau communautaire.

Après pré-soumission du dossier, le CHMP désigne deux pays rapporteurs qui sont chargés de rédiger le rapport d'évaluation discuté ensuite par l'ensemble des états membres. L'AMM est finalement délivrée par la commission européenne (CE) sur avis du CHMP.

Cette AMM est unique et valable dans tous les Etats membres sous un nom de marque unique, avec un RCP, une notice et un étiquetage unique. Certaines spécificités nationales peuvent être prises en compte si elles sont conformes à l'AMM.

4.2.2.2. *La procédure de reconnaissance mutuelle :*

Dans la procédure de reconnaissance mutuelle, le dossier est déposé auprès de l'autorité nationale compétente de l'un des Etats membres qui va évaluer le dossier. Les autres états membres où le médicament est destiné à être mis sur le marché reconnaissent alors cette évaluation. L'Etat qui réalise l'évaluation est l'Etat membre de référence (RMS), les autres Etats qui reconnaissent l'évaluation et dans lesquelles le pays pourra être commercialisé sont appelés Etats membres concernés (CMS). C'est le demandeur qui décide les CMS impliqués.

La procédure de reconnaissance mutuelle se déroule en deux parties. Premièrement, la phase nationale pendant laquelle le RMS évalue la demande puis rédige le rapport d'évaluation (ER). La durée totale de cette phase est de 300 jours. Deuxièmement, la phase européenne, pendant laquelle les CMS commentent le ER sous un délai de 90 jours. Deux cas de figures peuvent se présenter :

- Les CMS acceptent l'ER, l'AMM est alors accordée dans les 30 jours
- Les CMS sont en désaccords avec l'ER. Un groupe de coordination sera alors mandaté pour statuer sur le potentiel risque de santé publique associé. Si le désaccord persiste, la décision finale reviendra à l'EMA

Cette procédure est notamment utilisée pour les médicaments ayant déjà obtenu une AMM dans un Etat membre de l'Union Européenne et pour lesquels le demandeur veut étendre le marché aux pays européens. L'Etat membre ayant déjà délivré l'AMM sera le RMS.

4.2.2.3. *La procédure décentralisée :*

La procédure décentralisée concerne les médicaments dont aucune AMM n'a été accordée précédemment par l'UE. Lors de la procédure décentralisée, le laboratoire dépose son dossier simultanément auprès des autorités de tous les Etats membres où le médicament est destiné. L'évaluation est menée par un état choisi comme RMS qui prépare alors l'ER dans les 120 jours. La phase européenne est la même que pour la procédure de reconnaissance mutuelle.

Si l'autorisation est accordée, elle l'est dans les CMS en même temps.

Cette voie à l'avantage d'être plus rapide et moins contraignante que la procédure de reconnaissance mutuelle. Elle présente donc une alternative à la procédure centralisée.

4.3. Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) :

Certains médicaments ne disposant pas d'AMM peuvent être utilisés s'ils ont reçu une ATU délivrée par l'ANSM. Cette autorisation exceptionnelle concerne les médicaments destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares pour lesquelles il n'y a pas de traitement approprié et pour lesquelles le traitement ne peut être différé. Leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont évaluées en l'état des connaissances scientifiques. L'ATU est alors accordée pour une durée déterminée d'un an et peut être renouvelée.

Les médicaments ayant reçu une ATU ne sont disponibles que dans les établissements de santé au sein desquels ils sont, soit administrés aux patients hospitalisés, soit, dans certaines conditions, vendus au public par les pharmacies hospitalières dûment autorisées. Les médicaments faisant l'objet d'une ATU sont pris en charge par l'Assurance maladie à prix libre à 100 % pendant leur durée de validité [9][10].

4.4. Renouvellement de l'AMM :

La durée initiale d'AMM est de 5 ans au bout desquels elle peut être renouvelée sans limitation de durée. Un renouvellement supplémentaire 5 ans plus tard peut être demandé par les autorités compétentes notamment pour des raisons de pharmacovigilance.

4.5. Caducité des AMM :

Une AMM devient caduc si la mise sur le marché du médicament n'est pas réalisée dans les 3 années suivant l'autorisation ou si le médicament n'est plus sur le marché pendant 3 années consécutives [11].

5. Fixation du prix et du taux de remboursement :

5.1. Avis de la commission de transparence :

Une fois l'autorisation obtenue, le laboratoire transmet le dossier d'AMM à la Commission de la Transparence (CT) de la HAS (Haute Autorité de Santé) qui va évaluer l'intérêt du médicament. Elle va statuer sur le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du SMR

(ASMR) permettant de définir le prix du médicament et son taux de remboursement. La CT émet également un avis sur la place dans la stratégie thérapeutique, les modalités d'utilisation (durée de traitement, posologie, indication de bons usages) et la population cible.

5.1.1. Le service médical rendu :

Le SMR est déterminé en évaluant si le médicament présente suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale. Cette évaluation prend en compte : la gravité de l'affection, l'efficacité du médicament et ses effets indésirables, son apport dans la stratégie thérapeutique par rapport aux thérapies déjà existantes et son intérêt pour la santé publique. Il existe 4 niveaux de SMR qui vont définir le taux de remboursement du médicament :

- SMR important : remboursement à 65%
- SMR modéré : remboursement à 30%
- SMR faible : remboursement à 15%
- Insuffisant

Les trois premiers niveaux permettent d'inscrire le médicament sur la liste des médicaments remboursables.

5.1.2. L'amélioration du service médical rendu :

L'ASMR évalue le progrès du nouveau médicament par rapport aux traitements ou à la prise en charge déjà existante pour la même pathologie en comparant les données d'efficacité et de tolérance. Il existe 5 niveaux :

- I : majeur
- II : important
- III : modéré
- IV : mineur
- V : absence de progrès

Un médicament qui présente une ASMR de niveau V ne pourra pas être inscrit sur la liste des médicaments remboursables sauf s'il apporte une économie dans les coûts de traitement. [12]

L'avis rendu par la CT de la HAS est ensuite transmis au Comité économique des produits de santé (CEPS) et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). Cet avis est renouvelable tous les 5 ans.

5.1.3. L'avis d'efficience :

Depuis 2013, la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS rend un troisième avis, l'avis d'efficience. Cet avis concerne les médicaments qui s'annoncent comme innovant, c'est-à-dire qu'ils présentent une ASMR de niveau I, II ou III, ou ceux qui auront un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie qui correspond à un chiffre d'affaire prévisionnel supérieur ou égal à 20 millions d'euros sur 2 ans toutes indications confondues.

La CEESP se prononce sur l'efficience du nouveau médicament par rapport aux médicaments de référence pour la même indication. La réponse est présentée en Quality Adjusted Life Year (Qaly) représentant le coût supplémentaire en euros par année de vie gagnée en bonne santé, qui correspond au surcoût pour la collectivité par rapport au bénéfice pour la santé.

Cet avis de la CEESP sera transmis au CEPS comme outil d'aide à la décision lors de la fixation du prix du médicament [13].

5.2. Fixation du prix du médicament :

Le prix du médicament remboursable est négocié entre le CEPS et le laboratoire pharmaceutique. En cas de désaccord, la décision finale revient au CEPS.

Le prix du médicament est défini en fonction :

- De l'ASMR du médicament fixé par la CT de la HAS
- Des prix des médicaments existant dans le même domaine thérapeutique
- Des volumes de ventes prévus ou constatés
- Des conditions prévisibles ou réelles d'utilisation
- Des prix pratiqués dans les autres pays européens, notamment pour les médicaments innovants. Le CEPS doit s'assurer que le prix fixé en France ne dépasse pas le prix de l'Allemagne, du Royaume Unis, de l'Italie et de l'Espagne.

5.3. Fixation du taux de remboursement :

Le taux de remboursement du médicament est fixé par UNCAM sur la base du SMR. La décision finale d'inscription d'un médicament au remboursement relève de la compétence des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale et est publiée au Journal officiel [14].

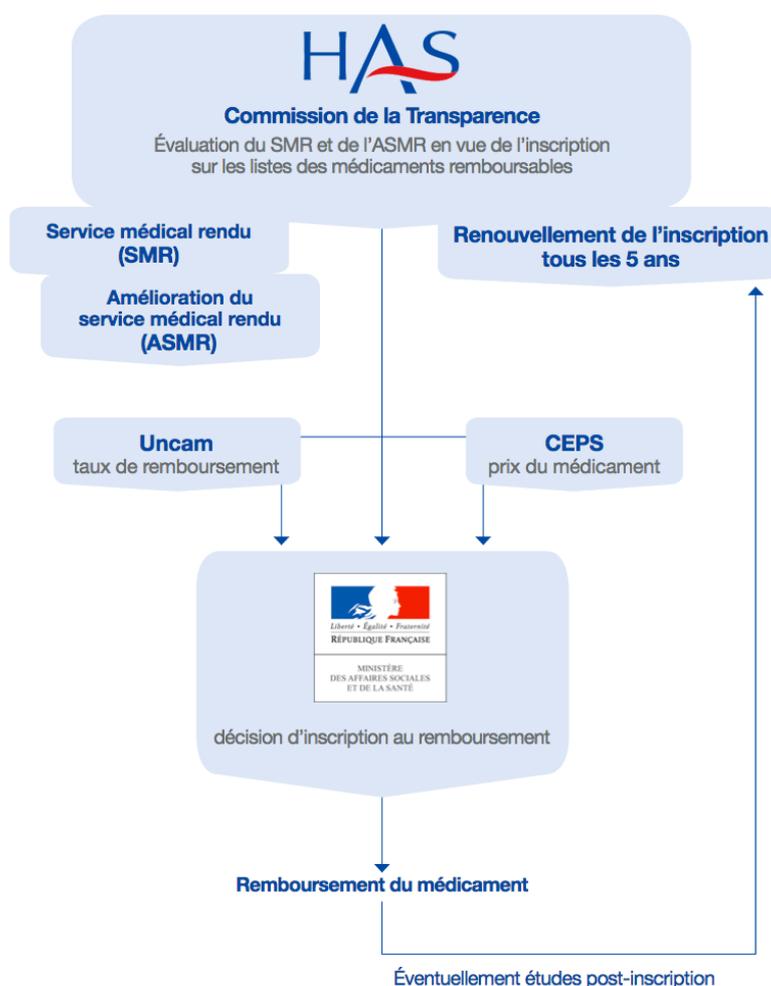


Figure 2 - Schéma récapitulatif de fixation du prix et du taux de remboursement d'un médicament[12]

6. Les étapes de production du médicament :

Lorsque toutes les autorisations ont été obtenues, la production à grande échelle du médicament peut débuter.

6.1. Les différentes étapes de production du médicament :

La production d'un médicament se fait selon plusieurs étapes bien définies. Tout d'abord, les matières premières et les excipients vont être livrés, ensuite ils vont être pesés avant d'être mélangés. Selon la forme galénique produite, le mélange va subir des étapes de compression, de séchage, d'enrobage ou d'encapsulation... Selon le médicament, les technologies et processus de production de la forme pharmaceutique ne sont pas les mêmes. Ensuite le

médicament produit va être inséré dans son conditionnement primaire puis dans son conditionnement secondaire. Le conditionnement primaire est le contenant immédiat du produit et vise à le protéger, notamment des chocs, de la lumière, des écarts de température par exemple. La boîte en carton qui renferme le conditionnement primaire, le dispositif de préparation ou d'administration du médicament et sa notice forment le conditionnement secondaire. Ainsi, le conditionnement garanti au mieux l'utilisation du médicament, sa conservation et sa sécurité d'utilisation, certains laboratoires insèrent également des systèmes d'inviolabilité et de traçabilité [15].

Une fois produits, les médicaments seront stockés en attente de libération. La fabrication des médicaments se fait selon les standards internationaux des « Bonnes pratiques de fabrication » (BPF) [16], les Good Manufacturing Practice, GMP [17].

S'associent au processus de production d'autres compétences très diverses telles que la logistique, la supply chain, la maintenance industrielle, la sécurité des personnes, locaux et équipements, etc.

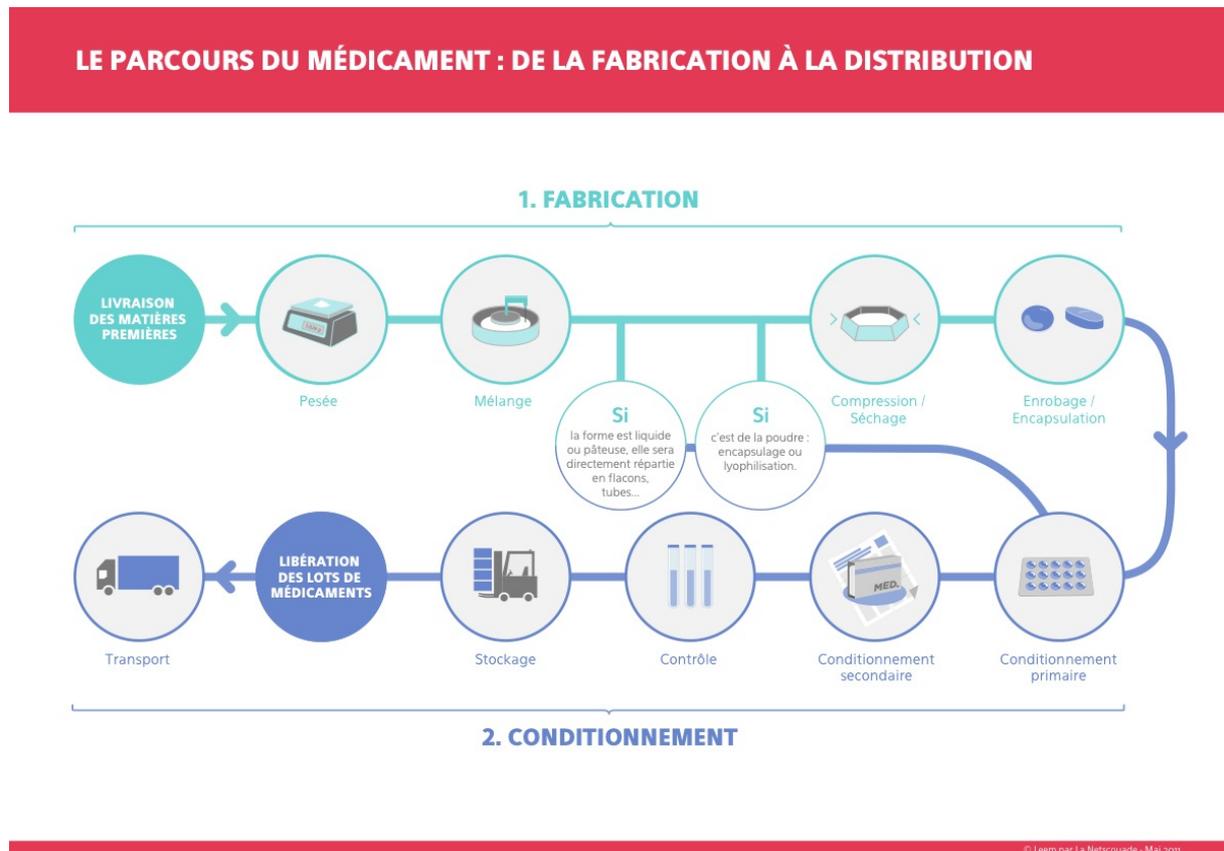


Figure 3 - Les différentes étapes de production d'un médicament [2]

6.2. Le système qualité :

Le processus de production mis en œuvre pour produire le médicament est un élément essentiel pour garantir sa qualité. Les différentes étapes de production du médicament sont soumises à une réglementation stricte, tel que :

- Les BPF qui permettent de s'assurer que les produits sont fabriqués et contrôlés selon les normes de qualité définies et conformément à l'AMM. Ainsi toutes les étapes relatives à la fabrication d'un médicament (par exemple la production, le contrôle, la validation, la qualification...) suivent les normes de ce référentiel. Pour les appliquer, des Standard Operating Procedure (SOP) sont rédigées dans chaque établissement pharmaceutique et décrivent ces exigences et le mode opératoire à suivre pour les mettre en œuvre pour les différentes opérations relatives à la fabrication du médicament.
- Les bonnes pratiques de laboratoire (BPL) permettent de garantir la qualité, la validité et la reproductibilité des données relatives aux essais de sécurité non cliniques. Toutes les opérations réalisées en sous traitance devront être encadrées par un contrat rédigé entre les deux parties précisant les exigences du donneur d'ordre. Chaque fournisseur devra également se soumettre à un processus d'agrément, de contrôle et d'audit afin de valider la conformité de sa prestation et des contrôles à réception devront également être réalisés pour s'assurer de la qualité des éléments réceptionnés.

Toutes les étapes de production du médicament sont placées sous l'autorité du pharmacien responsable qui engage sa responsabilité civile, disciplinaire et pénale pour chaque lot produit et libéré. Ainsi il organise et contrôle les opérations pharmaceutiques grâce à la mise en œuvre du système de management et d'assurance qualité permettant d'assurer la qualité, la sécurité et la reproductibilité du processus de production.

De plus, les médicaments sont produits par lot, et pour chaque lots, l'ensemble des documents relatifs à la fabrication du lot sont compilés dans le dossier de lot qui retrace l'historique de production et notamment les résultats de l'ensemble des contrôles qualité réalisés à toutes les étapes de production du médicament. Après étude du dossier de lot, le pharmacien responsable pourra décider de la libération du lot et donc de sa commercialisation.

Chaque lot a ainsi un numéro d'identification précis permettant de l'identifier si une anomalie est détectée pendant la production ou après libération [4][18].

Une fois la libération autorisée, les médicaments sont transportés jusqu'à leur centre de distribution. Les établissements de distribution exercent après obtention d'une autorisation de l'ANSM et sont soumis aux Bonnes pratiques de distribution (BPD). Les centres de distributions sont chargés d'acheminer les médicaments en officine ou en pharmacie à usage intérieur (PUI) qui se chargeront de la dispensation. Toutes ces étapes sont également réalisées sous le contrôle d'un pharmacien.

Tous les établissements qui sont amenés à posséder un médicament doivent se soumettre aux conditions particulières de conservation de ce dernier. Par exemple, des conditions de température particulière ou bien des locaux fermés et protégés pour les stupéfiants.

7. La surveillance post AMM :

Une fois produit et commercialisé, le médicament reste sous surveillance via la pharmacovigilance.

7.1. Pharmacovigilance :

Le suivi du médicament après sa commercialisation est réalisé sous forme d'une étude de phase IV également appelée phase de pharmacovigilance. Cette phase permet d'approfondir les connaissances sur le médicament en suivant les données de tolérance, d'efficacité et les effets indésirables attendus ou nouveaux du médicament dans des conditions réelles d'utilisation.

Les données de ces études serviront de base lors de la réévaluation de l'AMM au bout de 5 ans. Les études de phase IV ne sont jamais terminées tant que le médicament est toujours sur le marché [6].

7.2. Organisation de la pharmacovigilance :

La pharmacovigilance permet la surveillance des médicaments et vise donc à identifier le risque d'effet ou évènement indésirable connu ou nouveau lié à l'utilisation du médicament.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) on entend par effets indésirables toute « Réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique » Mais c'est également « toute réaction résultant d'un mésusage, d'un usage abusif, d'un syndrome de sevrage, d'une pharmacodépendance, d'une erreur médicamenteuse, d'une inefficacité thérapeutique ou d'un produit défectueux ou de mauvaise qualité ».

La pharmacovigilance va donc permettre de recueillir les effets indésirables, de les enregistrer et de les évaluer. Les notifications d'effets indésirables peuvent émaner des professionnels de santé, des patients, des associations de patients agréés et des industriels.

Si besoin, la pharmacovigilance pourra mettre en place des enquêtes ou études d'analyse des risques et des plans de gestion des risques. Au vu des résultats obtenus, le profil de sécurité d'emploi du médicament pourra être revu et des mesures correctives pourront être mises en place. Toute modification d'utilisation du médicament devra faire l'objet d'une communication auprès des professionnels de santé et des patients.

Au niveau national la pharmacovigilance est assurée par l'ANSM, qui est épaulée par les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Afin de garantir l'application des mesures de pharmacovigilance à tous les médicaments à l'ensemble des états membres de l'UE et d'harmoniser le processus décisionnel de l'UE, l'EMA a mis en place un système de pharmacovigilance au niveau communautaire. Cette structure reproduit l'organisation française c'est-à-dire le recueil et la validation décentralisés des effets indésirables au niveau de chaque état membre puis la publication d'évaluation et d'avis et/ou de décision centralisés au niveau européen. Ainsi, une fois par mois, le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) évalue les risques liés à l'utilisation des médicaments ainsi que les mesures de suivi et de gestion de ces risques. Ses recommandations seront alors examinées par les organismes associés à l'EMA [19].

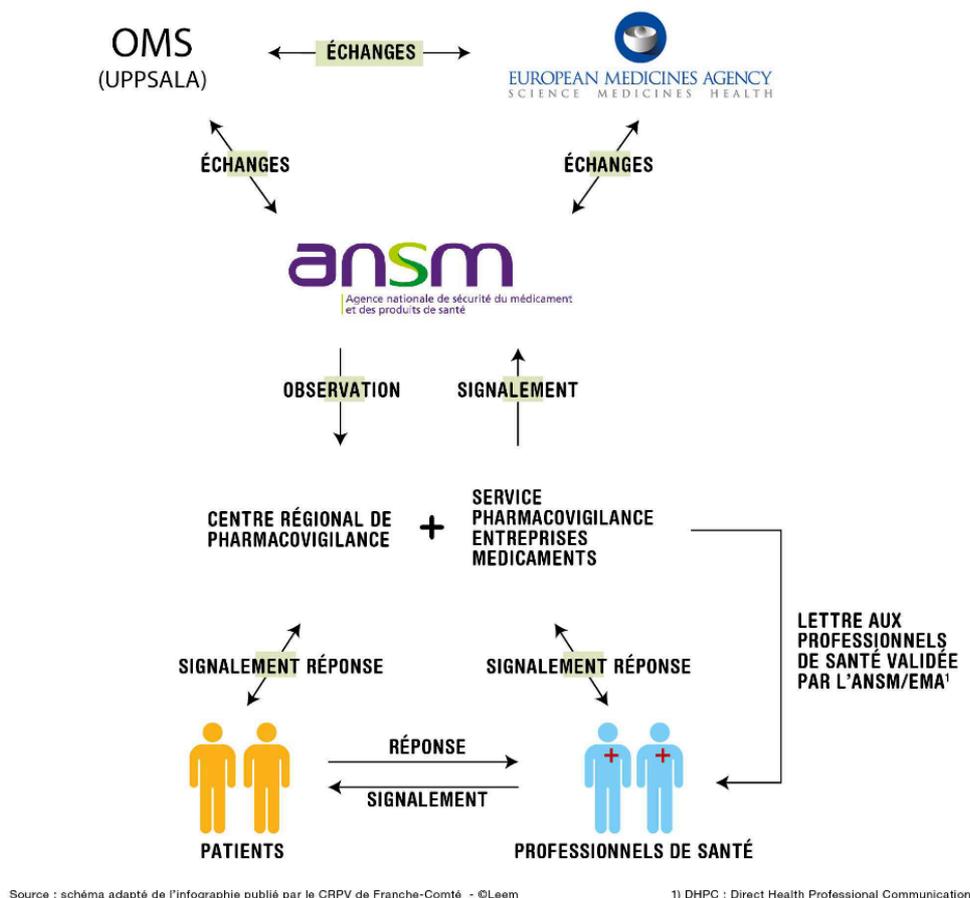


Figure 4 - Organisation du système de pharmacovigilance [19]

7.3. Expiration du brevet :

Le brevet du médicament expire au bout de 20 ans, il pourra alors faire l'objet de présentation générique. Après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché pour le générique, le titulaire de celle-ci peut choisir de commercialiser ou non tout ou partie des présentations du médicament. En cas de commercialisation, l'entreprise qui exploite le médicament doit communiquer sans délai les dates de commercialisation des présentations concernées.

8. Industrie du médicament :

8.1. Situation économique du médicament en 2015 :

8.1.1. Chiffre d'affaire :

Selon le bilan économique publié par le LEEM, en 2015, le chiffre d'affaire des médicaments en France s'élève à plus de 53 milliards d'euros dont 48% à l'exportation.

Le chiffre d'affaire des médicaments en ville a baissé de 0,2% par rapport à 2014, il s'élève à 20,2 milliards d'euros. C'est la quatrième année consécutive de baisse (-2,0% en 2014, -2,4% en 2013 et -2,5% en 2012). Le chiffre d'affaire concernant le marché des médicaments remboursables baisse également de 0,9% par rapport à 2014 avec une baisse des volumes de -0,8%.

Le marché hospitalier enregistre une légère hausse de 0,4% par rapport à 2014 expliquée par l'arrivée du traitement contre l'hépatite C.

L'exportation des médicaments représente 48% du chiffre d'affaire global soit 25,4 milliards d'euros correspondant à 1,5% de hausse par rapport à 2014. 56,8% de l'exportation française de médicament a lieu au niveau de l'Union Européenne avec en première position l'Allemagne puis la Belgique. Ensuite l'exportation a lieu majoritairement aux Etats Unis. Cette croissance ne doit pas faire oublier les 5% de baisse enregistrés en 2014 expliqués par la baisse du prix du médicament en France, par le manque d'attractivité des industries pharmaceutiques françaises pour la production de nouveaux produits et par l'augmentation du protectionnisme dans de nombreux pays émergents qui favorise l'utilisation de médicament fabriqués localement [2].

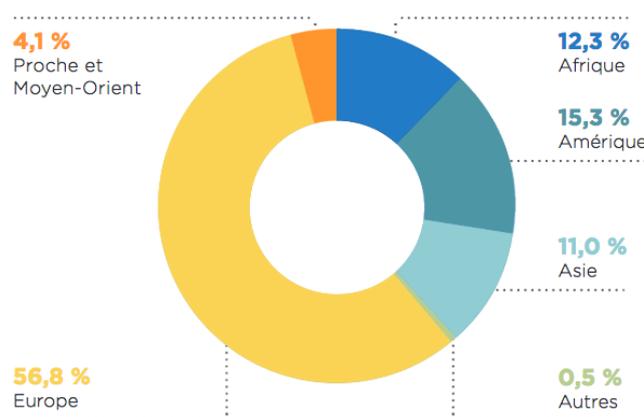


Figure 5 - Schéma représentatif de la répartition de l'exportation française de médicament par zone géographique [2]

8.1.2. Production et entreprise :

L'industrie pharmaceutique française se classe parmi les premiers producteurs européens et l'un des principaux exportateurs mondiaux de médicaments. Cependant, afin d'augmenter l'attractivité de l'UE en matière d'investissement, le nouvel accord-cadre signé le 11 janvier 2016 entre le LEEM et le CEPS stipule que les investissements réalisés au niveau de la R&D et de la production pour les pays européens peuvent être pris en compte dans la fixation et la révision des conditions de prix du médicament [20].

Au niveau de la production la France est concurrencée par les autres pays européens notamment par l'Irlande, soutenue par son gouvernement et la Belgique au niveau du façonnage.

Les résultats de deux études réalisées pour le LEEM, par les cabinets Arthur D. Little et Roland Berger sont assez représentatifs du fait que la France investit encore trop peu dans la production de médicaments innovants et à forte valeur ajoutée. En effet, seulement 40% des investissements productifs réalisés en 2013 ont été réalisés pour la production de médicaments biologiques et la France ne produit que 3% des anticorps monoclonaux consommés en France. L'étude de Roland Berger montre qu'entre 2012 et 2014, sur les 130 nouvelles molécules autorisées en Europe, seulement 8 sont produites en France. De plus, l'étude insiste sur le fait que plus de deux tiers des industries pharmaceutiques implantées en France ne sont pas homologuées pour exporter aux Etats Unis pourtant premier marché mondial [21][22].

9. Unité de production pharmaceutique :

La chaîne de production d'un médicament est divisée en plusieurs unités de production pharmaceutique par domaine d'expertises. Prenons comme exemple une industrie pharmaceutique de production d'injectables, la chaîne de production sera alors divisée au minimum en quatre unités de production pharmaceutique :

- Unité de production chargée de la fabrication c'est-à-dire de la pesée des matières premières et du mélange
- Unité de production chargée du remplissage des seringues
- Unité de production chargée de l'inspection visuelle
- Unité de production chargée du packaging

Chaque unité est une entité à part entière dans l'organisation de la chaîne de production du médicament et le manager de chaque unité doit alors la piloter afin d'organiser l'activité de l'unité de production.

La production peut alors se faire sur une ligne en continue de la fabrication jusqu'au conditionnement des produits ou bien être séparée en étapes distinctes avec des stocks tampons à chaque fin de ligne. Dans le deuxième cas, le produit aura le statut de produit semi ouvert (PSO) entre chaque étape.

En plus de l'unité de production pharmaceutique, d'autres services seront impliqués dans le processus de production du médicament. Tout d'abord la qualité, qui devra de par les différents contrôles réalisés s'assurer de la qualité du médicament produit mais qui est également chargée de la mise à disposition et de la revue de la documentation associée. Le service planification en accord avec les différents besoins en stock devra organiser l'activité de production et créer les ordres de fabrication (OF). Le déclenchement d'un OF permet la réalisation de la tâche associée. En effet, il contient les informations nécessaires à la production du médicament c'est-à-dire la date à laquelle l'opération de production doit débiter, les articles nécessaires à la réalisation de l'opération et la description de l'opération en elle-même (médicament à fabriquer, quantité, ...). Cette coopération nécessaire entre les différents services se traduit par l'utilisation de plusieurs flux décrits dans les paragraphes suivants.

9.1. Les flux associés à l'activité d'une unité de production pharmaceutique :

9.1.1. Les flux physiques :

Pour fabriquer un médicament, il faudra disposer des matières associées à sa composition, c'est-à-dire le ou les principe(s) actif(s) et les excipients. Il faudra également posséder les différents articles de conditionnement associés à la forme galénique et à sa conservation. Cet ensemble d'éléments correspond à la liste des produits nécessaires à la fabrication du produit tel que décrit dans le dossier d'AMM. L'ensemble des éléments indispensables à la réalisation des contrôles qualité au cours du processus de production (également appelé In Process Control IPC) devront être mis à disposition. D'autres consommables pourront être utilisés

notamment pour les opérations de nettoyage et désinfection. D'autres éléments seront également nécessaires au bon fonctionnement de la production tels que des pièces détachées nécessaires à l'utilisation des machines ou bien des palettes de stockage ou de transports ...

Les services responsables de la gestion de la production de l'industrie devront être capables de rendre les différents produits disponibles au moment où ils seront nécessaires en production. Les BPF indiquent que « les produits réceptionnés et les produits finis doivent être mis en quarantaine, physiquement ou administrativement, immédiatement après leur réception ou leur fabrication et jusqu'à leur libération en vue de leur usage ou de leur distribution ».

Ainsi les produits ne sont pas disponibles dès leur réception, il faudra réaliser des contrôles qualité. Après analyse et libération, ils pourront être mis en statut libre dans le système informatique de gestion et mis à disposition pour utilisation.

Par conséquent il sera nécessaire de pouvoir stocker les produits avant leur utilisation. Des espaces de stockage devront leur être réservés dans le magasin du site industriel mais également au plus près de leur point d'utilisation au niveau des unités de production pharmaceutique.

9.1.2. Les flux de personnels :

L'ensemble de la chaîne de fabrication d'un médicament nécessite l'aide de ressources humaines qui devront être disponibles au moment prévu. Il est donc nécessaire de gérer les ressources afin d'équilibrer au mieux la charge de travail en fonction du personnel.

Différentes stratégies doivent être mises en place concernant la gestion des ressources avec des conséquences différentes.

Ainsi, sur le court terme, il faudra organiser le travail à réaliser en fonction des ressources disponibles. Sur le moyen terme, il faudra anticiper et répartir le travail de manière à équilibrer les charges. La décision stratégique est la clé sur le long terme afin de décider des actions d'investissement ou d'embauche et de formation de personnel.[23]

Il faudra également prendre en compte dans la gestion du personnel les temps de formation. En effet, il existe un nombre important de SOP à lire et un travail sur le terrain en double

poste pour les appliquer. Au terme de la phase de formation, la personne formée devra passer une évaluation et une habilitation à son poste de travail lui sera délivrée.

La transmission d'informations rapides et fiables, le respect rigoureux des consignes et des SOP mais également les initiatives et les réactions individuelles appropriées en cas d'anomalies ou d'écarts sont des facteurs clé pour le bon fonctionnement de l'activité de l'unité de production pharmaceutique et la qualité du produit délivré. Tout ceci sous-entend une participation active de l'ensemble des acteurs impliqués.

9.1.3. Les flux d'informations :

Dans une industrie, le flux principal d'information entre les différentes unités de production et les différents services est réalisé via le logiciel de gestion de la production assistée par ordinateur (GPAO) surtout en ce qui concerne le suivi des commandes, les ordres de fabrication, les données techniques, les heures de main d'œuvre, les heures de machines, les consommations ...

D'autres logiciels peuvent être associés à la GPAO, comme par exemple :

- Les logiciels assurant les suivis des déviations qualité et des actions préventives et actions correctives (CAPA)
- Les logiciels de gestion des analyses de laboratoire (par exemple le Laboratory Information Management System LIMS) qui permettent de gérer les activités plus complexe que sur la GPAO (résultats d'analyses biologiques, bactériens, de stérilités...) etc. [24]

Tous les systèmes informatisés utilisés sur le site devront avoir subi une série de test de qualification pour s'assurer de leur bon fonctionnement.

9.1.4. Les flux de documents :

Dans une industrie pharmaceutique, toutes les informations nécessaires à la réalisation des différentes opérations de la chaîne de production seront rédigées et décrites dans des SOP, des instructions de travail ou bien des fiches techniques. Un système informatique de gestion documentaire doit être mis en place pour s'assurer du suivi de ces documents. Toutes modifications de ces documents doivent être gérées et une montée de version doit être effectuée.

De plus, pour permettre un suivi qualité des différentes opérations réalisées sur un lot, les BPF imposent la rédaction de dossier de fabrication de lot et de dossier de conditionnement de lot.

D'après le chapitre 4.17. des BPF, « un dossier de fabrication de lot doit être constitué pour chaque lot fabriqué. Il doit être basé sur les éléments correspondants de la formule de fabrication et des instructions de fabrication. L'élaboration de ce dossier doit se faire avec le souci d'éviter toute erreur de transcription. Le dossier doit porter le numéro du lot fabriqué.

Avant de commencer la fabrication, il convient de vérifier et de noter que le matériel et la zone de travail sont bien débarrassés de tout produit ou document précédemment utilisé et que le matériel est propre et adapté. Pendant la fabrication, les informations suivantes doivent être relevées au fur et à mesure de chaque opération et, à la fin, le relevé doit être daté et signé pour accord par le responsable des opérations de fabrication :

- a) Le nom du produit ;
- b) Les dates et heures de début, de chaque étape intermédiaire importante et de la fin de la fabrication ;
- c) Le nom du responsable de chaque étape de fabrication ;
- d) Les initiales des opérateurs des étapes critiques de la production et, le cas échéant, de la personne responsable de la vérification de ces opérations (par exemple les pesées) ;
- e) Le numéro de lot, le numéro d'analyse et la quantité de chaque matière première réellement pesée (y compris le numéro de lot et la quantité de tout produit récupéré ou retraité qui a été ajouté) ;
- f) Toute opération de fabrication ou événement d'importance et le matériel principal utilisé ;
- g) Un relevé des contrôles en cours de fabrication et les initiales des personnes qui les ont effectués ainsi que les résultats obtenus ;
- h) Les quantités de produit obtenu à différentes étapes intermédiaires de la fabrication (rendement) ;
- i) Des notes portant sur tout problème particulier, même de détail et l'autorisation signée pour toute modification par rapport à la formule de fabrication et aux instructions de fabrication. »

D'après le chapitre 4.18. des BPF, « un dossier de conditionnement de lot doit être constitué pour chaque lot ou partie de lot conditionné. Il doit se baser sur les éléments correspondants des instructions de conditionnement et l'élaboration d'un tel dossier doit être faite avec le

souci d'éviter les erreurs de transcription. Le dossier doit porter le numéro de lot et la quantité de produit vrac à conditionner, ainsi que le numéro de lot et la quantité prévue de produit fini à obtenir.

Avant de commencer toute opération de conditionnement, il convient de vérifier et de noter que le matériel et la zone de travail sont débarrassés de tout produit conditionné précédemment, de documents prévus et que le matériel est propre et bien adapté.

Les informations suivantes doivent être consignées au fur et à mesure de l'avancement des opérations et, à la fin, le dossier doit être daté et signé pour accord par le(les) responsable(s) des opérations de conditionnement :

- a) Le nom du produit ;
- b) La (les) date(s) et heures des opérations de conditionnement ;
- c) Le nom du responsable effectuant les opérations de conditionnement ;
- d) Les initiales des opérateurs des différentes étapes importantes ;
- e) Les relevés des vérifications portant sur l'identité et la conformité aux instructions de conditionnement, y compris les résultats des contrôles en cours de conditionnement ;
- f) Des indications sur les opérations de conditionnement effectuées, y compris les références du matériel et des lignes de conditionnement utilisées ;
- g) Si possible, des échantillons des articles de conditionnement imprimés utilisés, avec les modèles des codes de lot, des dates de péremption et de toute surimpression ;
- h) Des notes portant sur tout problème particulier, y compris les précisions sur tout écart par rapport aux instructions de conditionnement avec, dans ce cas, l'autorisation écrite du responsable ;
- i) Les quantités et le numéro de référence ou marque d'identification de tous les articles de conditionnement imprimés ainsi que des produits vrac fournis, utilisés, détruits ou retournés au stock et les quantités du produit obtenu, avec le bilan comparatif. »

L'impression du dossier de lot est réalisée via un système informatique en général interfacé avec le système de GPAO et cette fonction d'impression devra évidemment avoir été qualifiée. Seules certaines personnes devront y avoir accès et l'impression sera réalisée sur du papier dédié. Ces différentes contraintes permettront d'imprimer pour un lot un seul et unique dossier de lot associé. Un système de dossiers de lot « backup » doit également être en place pour permettre de continuer la production même si l'imprimante ou l'ordinateur ou le logiciel venaient à tomber en panne. Dans ce cas, les dossiers de lot vierges doivent être identifiés à la main pour limiter les risques de confusion. L'utilisation est tracée par un logbook.

Le dossier de lot est donc rempli pendant les différentes étapes de production. Lorsque la production est terminée, une première étape dite de compilation est réalisée afin de vérifier que tous les éléments contenus dans le dossier de lot sont présents et que tous les champs sont remplis de manière BPF. Les corrections nécessaires devront être réalisées si besoin. Il faut également vérifier les données de consommation des différents articles inscrits par les opérateurs lors des opérations de production dans les dossiers de lots et les consommations réellement effectuées. Cette étape s'appelle la réconciliation. Les chiffres doivent être les mêmes entre le dossier et le réel pour assurer la conformité du lot.

L'étape suivante de production ne peut pas être réalisée si le dossier de lot de l'étape précédente n'a pas été engagé, c'est-à-dire, qu'il a été revu et validé par une personne compétente. Le dossier de lot sera ensuite revu par le service qualité afin de s'assurer une nouvelle fois de sa conformité.

La dernière étape de vérification est réalisée par le pharmacien responsable ou personne déléguée qui devra revoir l'ensemble des dossiers de lot fabrication et conditionnement ainsi que l'ensemble des fiches anomalies associées le cas échéant. S'il juge l'ensemble conforme il pourra alors procéder à la libération du lot et à sa mise sur le marché.

Ces informations doivent être conservées pendant un an après la date de péremption du lot concerné ou au moins cinq ans après la libération du lot (le délai le plus long s'appliquant).[24]

Le flux documentaire est un flux à ne pas négliger au sein d'une industrie pharmaceutique. Le dossier de lot est le garant de la qualité avec laquelle le lot a été produit. Il répond à des exigences réglementaires strictes et permet de démontrer la conformité de toutes les opérations réalisées au sein de la chaîne de production. Si une déviation au dossier de lot est constatée et ne peut être justifiée l'ensemble du lot sera détruit. Une organisation performante du système documentaire est donc nécessaire afin de respecter la réglementation en vigueur permettant de mettre sur le marché un produit de qualité et dans les délais nécessaires afin de ne pas provoquer de rupture de marché.

10. Les indicateurs de la performance industrielle :

Afin de piloter ses processus de production, toute industrie est amenée à déterminer des objectifs. Pour les mesurer, il faudra alors mettre en place des indicateurs qui vont donner des

informations sur les différents paramètres. L'exploitation de ces derniers pourra amener à la mise en place d'actions d'amélioration continue. L'ensemble des différents indicateurs mesurés pourront être regroupés dans un tableau de bord permettant de suivre leur évolution dans le temps et éventuellement les écarts par rapport aux objectifs attendus [25].

10.1. Définition :

Toute entreprise est amenée pour suivre ses différentes activités à utiliser des indicateurs de performance (Key Performance Indicators (KPI)).

La définition communément utilisée pour les définir est la suivante :

« Un indicateur de performance est une donnée quantifiée qui mesure l'efficacité de tout ou une partie d'un processus ou d'un système par rapport à une norme, un plan ou un objectif qui aura été déterminé et accepté, dans le cas d'une stratégie d'ensemble »

Cette définition amène plusieurs points à considérer. Tout d'abord la notion de quantification, les différents indicateurs de performance qui peuvent être utilisés devront amener une donnée quantifiée. Cette donnée sera alors utilisée pour être comparée à la valeur cible attendue. Cette valeur cible est définie en fonction de norme, ou de plan ou d'objectif. Les indicateurs de performance peuvent dès lors répondre à des normes de qualité ou réglementaire. Ils peuvent également permettre de suivre un plan ou des objectifs établis en vue de satisfaire les différents clients du processus et le client final ou bien la stratégie directionnelle. Il est essentiel de savoir pourquoi on mesure un indicateur et non de mesurer ce qui est mesurable et de décider ensuite à quoi on va le relier.

Il faudra faire attention à la cohérence des différents indicateurs de performance industrielle utilisés. Ils doivent être atteignables et ne pas se contredire les uns avec les autres. De plus, ils s'inscrivent dans une stratégie d'ensemble et peuvent être utilisés dans les différents secteurs associés à une industrie de production. Ils doivent répondre à un système de hiérarchie les uns avec les autres.

L'indicateur permet de mesurer l'efficacité. Il permet dans un premier temps d'évaluer la situation de la performance industrielle à un temps donné. Il servira également, dans un deuxième temps, comme une donnée pour mettre en place une démarche d'amélioration continue visant à optimiser au mieux la performance industrielle.

L'ensemble du personnel amené à travailler pour l'indicateur de performance ou à l'utiliser doit comprendre l'intérêt de cet indicateur, comment il a été construit et ce qu'il représente.

De plus l'utilisation d'un indicateur de performance nécessite de l'implication, de la motivation et de l'engagement vis-à-vis de ces derniers.

Une fois les indicateurs définis, il faudra les suivre de manière périodique, les évaluer, les analyser et les faire évoluer.

10.2. Construction d'un bon système d'indicateurs :

10.2.1. Le champ de la mesure :

Dans un premier temps, il paraît essentiel de définir le champ de la mesure. C'est-à-dire le cadre et les limites d'application de la mesure. Il peut s'agir, par exemple, d'un processus au sein d'une unité de production ou l'unité de production en elle-même.

10.2.2. Les objectifs des indicateurs :

Avant toute mise en pratique, il faut établir un diagnostic de l'existant afin d'établir les besoins pour lesquels il faudra mettre en place un KPI. Il faudra donc ensuite définir les objectifs à atteindre. Ils devront être réalistes et atteignables mais cependant challenger l'existant et permettre à terme la mise en place d'actions d'amélioration.

Les indicateurs suivent en règle générale un système de hiérarchie. Le comité de direction de l'entreprise suit les indicateurs globaux de l'entreprise qui doivent répondre aux objectifs de la politique globale définie pour l'entreprise. De cette politique globale va découler des objectifs globaux pour chaque unité de production correspondant aux indicateurs de processus. Ils permettent d'exprimer la manière d'obtenir un résultat. Ils informent, par exemple, sur les différents incidents, sur les rebuts ou sur le niveau de qualité qui a permis d'obtenir le nombre de boîtes de médicament conditionnées.

De ces objectifs de processus découlent des objectifs opérationnels suivis au sein même de l'unité de production, ce sont les indicateurs de résultats qui indiquent le résultat obtenu. Par exemple, le nombre de boîtes de médicament conditionnées.

Il est alors essentiel de ne pas dissocier le suivi d'indicateur de résultat avec le suivi d'indicateur de processus. L'indicateur de processus permet de comprendre comment l'indicateur de résultat a été obtenu.

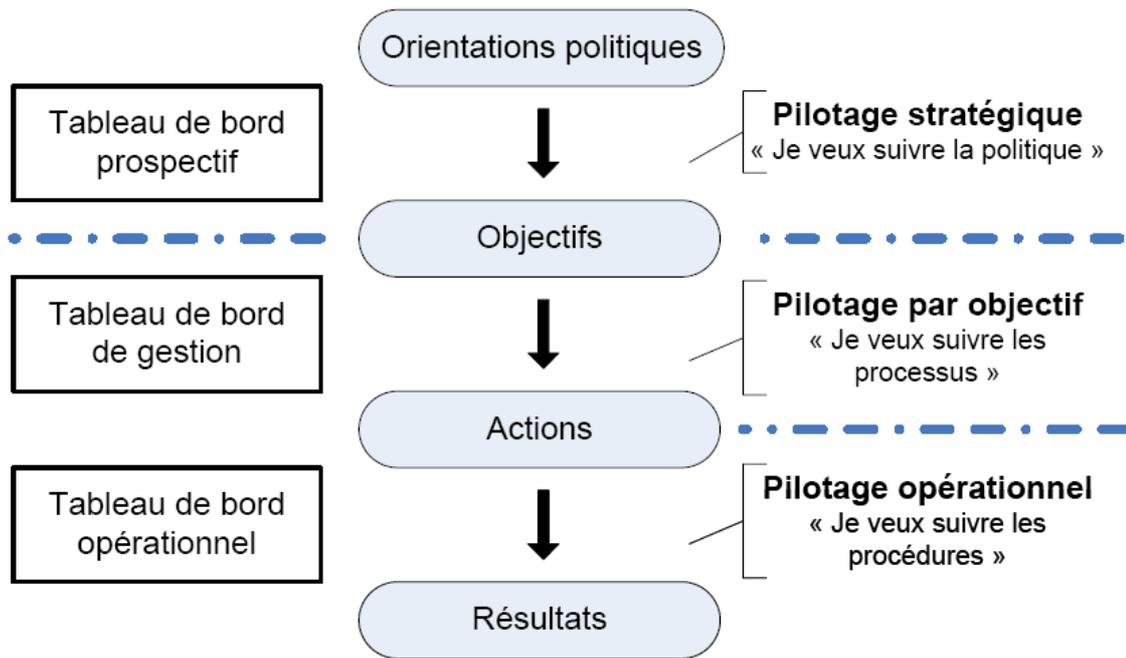


Figure 6 - Organisation hiérarchique d'un système de pilotage d'indicateurs [23]

En suivant cette organisation, il sera alors essentiel de s'assurer de la cohérence horizontale et de la cohérence verticale des indicateurs. Il faudra alors vérifier la cohérence horizontale, c'est-à-dire que deux indicateurs du même niveau hiérarchique ne se contredisent pas.

La cohérence verticale indique que les indicateurs du niveau supérieur doivent être le reflet des indicateurs du niveau inférieur.

La stratégie globale de mise en place des indicateurs de performance industrielle est très importante. S'il y a plusieurs processus dans une unité de production, un indicateur peut être mis en place et suivi par chaque processus. Au niveau supérieur, le suivi se fera sur un indicateur global qui regroupera tous les données de chaque atelier. Par exemple, s'il y a plusieurs ateliers de remplissage pour la fabrication de seringues, au niveau opérationnel, les différents temps d'arrêt peuvent être suivis pour chaque ligne. L'indicateur supérieur sera alors le temps d'arrêt global du remplissage.

10.3. Définition de l'indicateur :

Chaque indicateur doit donc répondre à un objectif et il convient alors de définir pour chaque indicateur un critère qui permet de répondre à l'objectif. Une fois ce critère défini, il faudra en définir les paramètres qui serviront à quantifier le critère c'est-à-dire à en extraire une donnée chiffrée.

Prenons pour exemple l'objectif suivant : aucun dépassement de délai de livraison. Le critère associé est la conformité des livraisons aux délais annoncés et le paramètre qui permet de quantifier le critère correspond aux nombres de commandes livrées dans les délais. Ainsi l'indicateur qui en découle est le taux de conformité c'est-à-dire le nombre de commande livrées dans les délais par rapport aux nombres de commandes totales.

Ainsi le format de l'indicateur peut se présenter sous la forme d'un dénombrement, d'un ratio, d'un taux etc. Il pourra être présenté sous différentes formes telle qu'un diagramme, un tableau, des signes en fonction du résultat...

Il est essentiel pour chaque indicateur de définir son seuil c'est-à-dire la valeur minimum et maximum à respecter et la valeur cible. Ce seuil pourra être visualisé sur la représentation définie de l'indicateur.

10.4. Qualité d'un bon indicateur :

Comme il a été défini précédemment, l'objectif de la mise en place de KPI est de connaître l'état de la performance industrielle à un instant donné et mettre en place des actions d'amélioration si nécessaire. Pour pouvoir remplir ces deux conditions, les indicateurs doivent être de qualité c'est-à-dire :

- Etre facile à comprendre et plus particulièrement qu'ils soient compris par l'ensemble du personnel amené à les utiliser.
- Permettre de mesurer et de représenter sans complication le réel et de manière fidèle.
- Ne pas être trop nombreux. En effet, si trop d'indicateurs de performance industrielle sont mis en place ils ne seront pas exploitables.
- Etre remplis de manière périodique.
- Permettre de suivre leur évolution.

10.5. Faisabilité des indicateurs et fonctionnement :

Il faudra s'assurer de choisir uniquement des indicateurs réalistes. Il faut que les moyens nécessaires pour mesurer l'indicateur soient mis en place pour la collecte de l'information, le traitement de l'information et la documentation associée. Il faut évaluer la faisabilité de la fréquence de mesure et laisser du temps disponible pour cette activité. De plus il est essentiel

que la hiérarchie s'implique sur ce projet et que les indicateurs soient acceptés au niveau opérationnel pour un bon suivi de l'indicateur.

La périodicité de collecte des informations, les personnes responsables de la collecte de l'information, les personnes analysant les informations et comment les résultats sont communiqués sont autant de responsabilités qu'il faudra définir.

11. Exemple d'indicateur de performance :

Il existe plusieurs indicateurs de performance industrielle qui seront à choisir en fonction des critères énoncés ci-dessus. La liste qui suit est donc une liste non exhaustive.

11.1. Les indicateurs de performance industrielle :

11.1.1. Taux de rendement synthétique (TRS) :

Afin de comprendre le mode de calcul du TRS, il est important de définir quelques notions selon la norme NF E 60-182-2002 :

- Le **temps total** (Tt) correspond à la durée totale de travail potentielle, c'est-à-dire 365 jours par an, 24h par jour.
- Le **temps d'ouverture** (To) prend en compte les périodes de fermeture de l'entreprise comme par exemple, les jours fériés, les périodes non travaillées (nuit, week-end, ...). Il indique donc l'amplitude du temps de travail, c'est-à-dire le temps où le dispositif est disponible pour réaliser les opérations de production.
- Le **temps requis** (Tr) est la partie du temps d'ouverture pendant laquelle les moyens de production sont mis en œuvre pour produire la quantité requise. En effet, le temps d'ouverture est disponible pour produire mais il peut s'avérer en fonction des capacités de production et des quantités à produire que le temps d'ouverture ne soit pas utilisé dans sa globalité pour la production. En plus des temps de fermeture, il faut donc également exclure les arrêts programmés (maintenance préventive, nettoyage, essais, formation...)
- Le **temps de fonctionnement** (Tf) est le temps pendant lequel la production est effective (production de produit bon ou mauvais). Ce temps tient compte des arrêts induits qui sont des temps d'arrêts non prévus et dû à des causes externes telles que les

pannes, l'absence de personnel etc. Il exclut également les arrêts propres c'est-à-dire directement liés à l'équipement : changement de série, réglages...

- Le **temps net** (T_n) est le temps pendant lequel la machine à fonctionné à cadence nominale.
- Le **temps utile** (T_u) correspond au temps réellement passé à la production de pièces bonnes.

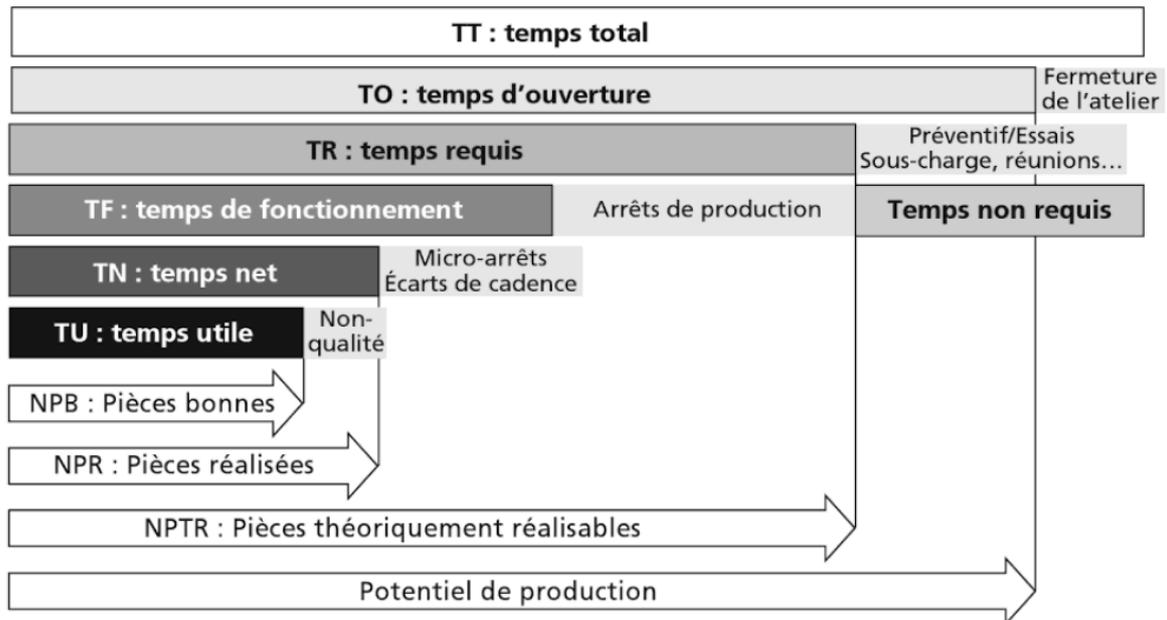


Figure 7 - Définition des différents temps selon la norme NFE 60-182-2002 [23]

Trois taux, entrant dans le calcul du TRS, découlent de ces notions :

- La disponibilité opérationnelle (D_o) permet d'évaluer le temps de production par rapport au temps requis et se calcule de la manière suivante :

$$D_o = \frac{T_F}{T_R}$$

- Le taux de performance (T_p) correspond au temps net sur le taux de fonctionnement et permet d'apprécier les variations de cadence. Il est calculé selon la formule suivante :

$$T_p = \frac{T_N}{T_F}$$

- Le taux de qualité (T_Q) correspond au nombre de produits bons par rapport au nombre total de produits fabriqués est calculé selon la formule suivante :

$$T_Q = \frac{T_U}{T_N}$$

Le TRS englobe ces trois taux et permet donc de suivre le taux d'utilisation des machines c'est-à-dire le temps réellement passé à produire des pièces conformes sur une ligne de production.

Il s'obtient par le calcul suivant :

$$TRS = \frac{T_U}{T_R}$$

Ce résultat est donc très intéressant pour avoir une vision globale de la performance mais en cas de faible productivité, il faudra entrer dans les détails du calcul pour comprendre ce qu'il se passe. [23]

11.1.2. Temps de cycle :

Le temps de cycle est le temps nécessaire à la fabrication d'un produit, il correspond à la somme des durées des temps de production pour un lot standard. Cet indicateur permet de fixer des objectifs de temps et mettra en évidence des problèmes de désorganisations des unités de production ou bien des problèmes d'approvisionnement ou de difficulté du personnel ...En industrie pharmaceutique le temps de cycle doit prendre en compte les temps d'attente des résultats d'analyse des contrôles qualité. Cependant, pour les produits ayant une date d'expiration tels que les médicaments, il est préférable d'avoir un temps de cycle court pour les mettre le plus rapidement possible à disposition du marché.

11.1.3. Taux de productivité par poste :

Le taux de productivité par poste traduit le nombre d'unités fabriquées par un poste de travail rapporté à un temps complet. Une rupture d'approvisionnement, un manque de motivation ou de qualification du personnel ou bien une panne machine sont des exemples pouvant entraîner une baisse de cet indicateur.

11.1.4. Taux de panne machine :

Afin d'évaluer le taux d'obsolescences des machines, le taux de panne machine pourra être suivi. Il représente la durée d'indisponibilité des machines de production sur une période par rapport à la durée totale de disponibilité des machines de production sur la même période. Pour plus d'efficacité il est préférable de faire un suivi par machine pour pouvoir plus facilement identifier la machine en cause. Une analyse de risque peut également être réalisée afin de déterminer les équipements critiques pour lesquels il faudra réaliser un suivi du taux de panne.

11.2. Les indicateurs de qualité :

11.2.1. Taux d'unités bonnes :

Comme défini précédemment, le taux d'unités bonnes permet d'apprécier, sur le nombre total de produit fabriqués, le nombre de produits conformes.

11.2.2. Taux de rebuts :

Le taux de rebus correspond aux produits non conformes rejetés par rapport au nombre total de produits. Il est intéressant de le suivre par unité de production car il permet d'identifier les tâches posant problème.

11.2.3. Nombre de réclamation client :

Le nombre de réclamations client émises pour un produit est également un indicateur permettant d'apprécier la qualité d'un produit.

11.3. Les indicateurs financiers :

11.3.1. Nombre de jour d'avance de stock :

Excepté pour les industries travaillant en flux tendu, le nombre de jour de stock d'avance permet de suivre la capacité de répondre aux besoins. Si cet indicateur fluctue énormément, un rythme de production inadéquate pourra être mis en cause.

Cet indicateur peut s'avérer essentiel dans l'industrie pharmaceutique. En effet, les fabricants de médicaments de santé publique s'engagent à ne pas être en rupture de stock. Cet indicateur leur permet donc d'avoir une vision globale de leur stock et de mettre en place les mesures nécessaires si besoin.

11.3.2. Coût de revient par produit :

Le coût de revient d'un produit correspond à la somme des charges directes et indirectes nécessaires à sa production sur la quantité totale de lots produits. Cet indicateur permet de suivre les charges associées à la production du produit.

11.4. Les indicateurs concernant les ressources humaines :

11.4.1. Taux d'absentéisme :

Le nombre d'absent par rapport à l'effectif total représente le taux d'absentéisme.

11.4.2. Taux de fréquence (TFI) :

Le taux de fréquence correspond au taux d'accidents avec arrêt de travail supérieur à un jour. Il est exprimé en nombre d'accidents par millions d'heures travaillées sur une année.

En conclusion, la production pharmaceutique est une étape clé du cycle de vie du médicament car elle permet la fabrication de ce dernier selon les différentes normes imposées afin de répondre aux exigences de qualité, d'efficacité, de pureté et de sûreté du médicament. La production d'un médicament se décompose en plusieurs étapes correspondant généralement chacune à une unité de production pharmaceutique. Elle nécessite une pluridisciplinarité et donc l'implication de plusieurs services associés créant alors différents flux. Cette organisation nécessite que les flux soient bien définis pour assurer son bon fonctionnement. De plus, la mise en place de KPI est un moyen efficace pour le suivi de la gestion d'une unité de production pharmaceutique.

Cependant, le climat économique associé aux industries pharmaceutiques est fragile et il est essentiel pour l'industrie pharmaceutique française de rester compétitive. Pour ce faire des

voies d'amélioration de la gestion de la production pharmaceutique ont été identifiées et feront l'objet de la deuxième partie de ce travail.

AMELIORATION DE LA GESTION D'UNE UNITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE GRACE AU MANAGEMENT VISUEL

L'économie du médicament étant en perpétuelle évolution, les industries du médicament se doivent d'être capable de réagir au plus vite, de s'adapter et de progresser. La deuxième partie présente la démarche Lean et les outils d'amélioration continue développés pour améliorer la gestion d'une unité de production pharmaceutique. Le management visuel est étudié plus en détail afin de comprendre l'intérêt de cette démarche et les moyens de mise en œuvre d'un tel outil.

1. L'amélioration par le Lean :

1.1. L'origine du Lean :

1.1.1. Les débuts de Toyota :

L'entreprise japonaise de construction automobile Toyota, a été créée en 1937 par Kiichiro Toyoda. Cette période est marquée par la guerre et plusieurs phénomènes peuvent être observés. Les exportations sont diminuées et la demande est très faible expliquée en partie par la déflation qui entraîne une diminution extraordinaire du pouvoir d'achat des potentiels consommateurs. Kiichiro Toyoda s'adapte en mettant en place un système où la fabrication ne se fait qu'à la demande du client. De plus, il ne faut pas créer de défaut car l'industrie japonaise manque de pièce de rechange pour réparer les machines et donc corriger les défauts. Ces deux méthodes constitueront le système « Juste à temps » et le Jidoka.

Après la seconde guerre mondiale, la productivité de Toyota reste faible avec seulement 10 000 voitures par an en 1947 contre 3,6 millions pour Ford ou General Motors. Le Japon veut rattraper les Etats-Unis dans le secteur de l'automobile et Toyoda Kiichiro déclare « Il faut rattraper l'Amérique en trois ans, sinon l'industrie japonaise ne survivra pas ». Ainsi, pour augmenter sa productivité, il se rend aux Etats Unis avec ses ingénieurs pour étudier le système de production américain. Cependant, les ingénieurs Toyota et notamment Taiichi Ohno, se rendent compte que la production de masse utilisée par Ford et General Motors ne s'adapte pas aux besoins du marché japonais qui est de taille inférieure, plus défragmenté et

qui ne peut bénéficier des mêmes économies d'échelle. C'est dans les supermarchés américains qu'ils découvrent le flux tiré. Cette méthode contre la surproduction permet de mettre à disposition le bon produit, au bon moment et en bonne quantité.

1.1.2. Le système de production Toyota et la « Maison Toyota » :

De retour au Japon, ils créent ce qui sera, au fil des progrès, le Système de Production Toyota (TPS) comme le décrit Taiichi Ohno dans son ouvrage en 1978 [26]. Le TPS est présenté alors comme une « Maison » fondée sur deux piliers :

- Le juste à temps qui permet de délivrer le bon produit à temps et en quantité suffisante. Ce système se base sur l'utilisation de flux tiré, de flux continu et sur le takt time. 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.
- Le Jidoka traduit par autonomation qui permet d'interdire à une non qualité de se propager dans la production. Grâce à la mise en place d'un ensemble de systèmes de détection des non conformités, la production est stoppée (manuellement ou automatiquement) pour ne pas produire des pièces défectueuses. Le principe est de privilégier l'arrêt de la machine pour éliminer la récurrence et ne pas laisser passer une pièce défectueuse pour l'opération suivante. Ainsi, cette amélioration qualité dissocie le travail de l'homme et de la machine. Elle valorise l'opérateur qui ne fait plus un travail répétitif sur la machine, il doit maintenant intervenir pour réparer les défauts. Son travail ne se concentre plus sur une machine mais sur le flux de produit tout au long du processus.

Pour garantir la stabilité des deux piliers, les fondations suivantes sont nécessaires :

- Le Heijunka qui permet de stabiliser les flux de production en équilibrant ou en lissant le programme de fabrication de l'entreprise. En effet, la variabilité de la demande est étudiée sur une période donnée afin de l'équilibrer pour permettre une charge de travail constante.

- La standardisation des tâches qui permet la reproductibilité dans les tâches à réaliser. Lorsqu'une façon de faire a prouvé son efficacité, elle est standardisée afin d'éliminer une source de variabilité.
- Le Kaizen qui se traduit par « changement » pour le « bien ». C'est l'amélioration continue qui permet de devenir meilleur et de pérenniser l'entreprise.

Le TPS a donc pour objectif la production avec la meilleure qualité, avec les coûts les plus faibles, en utilisant le moins de ressource et avec un temps de cycle le plus court possible. Tous ces éléments permettent d'améliorer le niveau de qualité et d'adapter les délais des processus aux besoins du client. Le TPS accentue la nécessité de dispenser aux opérateurs une formation initiale et continue leur permettant d'être autonome à leur poste [23][27].

1.1.3. La reconnaissance du système de production Toyota :

La crise des années 70 a été un véritable catalyseur de la démarche Lean avec le premier choc pétrolier en 1973. A l'échelle mondiale, l'économie entre dans une période de croissance lente avec une baisse de la consommation. La tendance du marché est inversée et l'offre est supérieure à la demande. Le marché économique impose ainsi une baisse de prix, et une meilleure qualité des produits est attendue.

Le Japon est également très touché car 73% de son énergie provient du pétrole, l'industrie est fortement impactée. Cependant, l'entreprise Toyota se sort plus facilement de cette crise, ses profits ont recommencé à croître en 1975 et son écart avec les autres entreprises se creusent. A l'aube des années 80, le leitmotiv Toyota est le suivant : « Se concentrer sur la qualité est plus efficace sur les coûts que de se concentrer sur les coûts uniquement. »

Au vu de la crise économique, les chercheurs américains du *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) ont réalisés une analyse critique de leur industrie automobile. La conclusion indique que le système de production de masse n'est plus compatible avec la demande du marché. Ils se sont alors penchés sur les méthodologies de gestion d'entreprise développées au Japon et plus particulièrement sur le TPS. Pour qualifier la méthodologie TPS ils vont employer le mot « Lean ». Ce terme se popularise lors de la sortie dans les années 1990 du livre : *Le Système qui va changer le monde* (« *The machine that changed the world* ») de James P. Womack, Daniel T. Jones et Daniel Roos. Cet ouvrage explique notamment comment diminuer le temps de livraison, augmenter la qualité, diminuer les coûts, augmenter

la satisfaction client, augmenter le moral et la sécurité dans les usines. Ce système peut s'appliquer non seulement dans l'industrie automobile mais également dans le commerce, la logistique, l'industrie lourde et bien d'autres domaines encore. Ce livre reçoit un succès international, la qualité Toyota est reconnue internationalement et devient un critère de plus en plus important pour les clients. Le TPS se diffuse aux Etats Unis puis en Europe permettant le développement de divers concepts et méthodes s'en inspirant. Ainsi c'est développé le Lean dans de nombreuses entreprises du monde entier. [28][29]

1.2. Le Lean :

Le Lean (« amaigrissement » en français) peut se définir de la manière suivante : c'est « un ensemble de concepts et d'outils précis permettant la mise en place d'un système de gestion d'entreprise ou d'organisation cherchant à éradiquer toute forme de gaspillage ou muda en japonais (délais, coûts, stocks inutiles, etc.) par des actions continues et progressivement impliquant l'ensemble du personnel ».

La gestion de l'activité d'une entreprise par le Lean impose d'allier la performance et l'agilité. La performance correspond à la productivité et à la qualité. Le processus de production doit se faire avec coût de production au plus bas, en utilisant les ressources au maximum de leur capacité tout en diminuant le temps de cycle de production et le stock. L'entreprise doit cependant garder une flexibilité lui permettant alors de s'adapter et de changer dans une démarche d'amélioration continue.

Toutes ses démarches doivent être réalisées dans le but de satisfaire le client afin de lui livrer dans les délais imposés un produit ou service avec les exigences de qualité et de prix préalablement définis.

Pour ce faire il est essentiel de supprimer ou de réduire tout ce qui est perçu par le client comme étant inutile et pour lequel il n'a pas envie de payer. Un des principes de base du Lean est donc l'amélioration continue par l'élimination de la non-valeur ajoutée et du gaspillage.

[30] [31]

La méthodologie Lean reprend la conception de gestion du TPS avec la représentation de la « Maison » plus évoluée. Le « Juste à temps » et le Jidoka constituent toujours les deux piliers de la maison comme décrit précédemment. Ils reposent sur les fondations représentées par le

management visuel, la stabilité et la standardisation des processus et par une production lissée.

La dimension du Kaizen correspondant à l'amélioration continue évolue vers une dynamique de progrès permettant la réduction des gaspillages et la réduction de problème. Elle permet le déploiement d'un management qui développe les hommes et l'esprit d'équipe. Cette démarche d'amélioration continue des processus demande une forte implication de l'ensemble des collaborateurs. La mise en place de standard sera essentielle pour pérenniser les acquis et continuer à faire ce qui fonctionne.

Le Lean est devenu au cours de son évolution un système à la fois technique et social mettant l'accent sur le management et les hommes. Il faut trouver un équilibre entre les enjeux humains et économique. 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 également économique car il permet une croissance durable des performances de l'entreprise par une amélioration globale. [32][23]



Figure 8 - La représentation du Lean, une évolution de la "Maison" TPS [33]

1.3. Les principes du Lean :

1.3.1. La suppression de la non-valeur ajoutée :

Une activité à valeur ajoutée (VA) correspond aux tâches pour lesquelles le client est prêt à payer, c'est une activité ou un procédé qui apporte une transformation réelle au produit ou service final. La VA représente la valeur du bien ou du service perçu par le client.

Une activité à non-valeur ajoutée (NVA) est une activité ou un procédé qui n'ajoute pas de valeur au produit ou au service final. Ce sont les tâches pour lesquelles le client ne paie pas. En règle générale, la NVA correspond aux gaspillages.

Les activités à NVA doivent être réduites pour ajouter des tâches à VA. Il est plus efficace de supprimer la NVA que d'augmenter la VA. [34]

1.3.2. La réduction des gaspillages :

Pour ne pas avoir à investir dans des équipements complexes pour améliorer la productivité, Taiichi Ohno définit 7 catégories de gaspillages ou « muda » en japonais. Il est essentiel de les identifier, de les éliminer et d'ajouter de la valeur. Ainsi, le temps de cycle est amélioré ce qui permet de répondre plus rapidement au client, le coût de production est diminué et la valeur ajoutée des employés est également améliorée.

Le meilleur moyen de chasser les mudas est d'aller sur le terrain (Gemba en japonais), il faut organiser des visites systématiques sur le terrain et prendre le temps d'observer le poste, d'échanger avec l'opérateur sur les problématiques rencontrées. Des actions d'amélioration continue doivent être réalisées grâce à l'organisation de chantier Lean permettant la mise en œuvre des différents outils d'amélioration continue disponibles. Le plus souvent, l'opérateur trouve de lui-même, toute ou une partie de la solution au problème rencontré.

Les mudas sont initialement au nombre de 7, certains sont immédiatement visibles, tandis que d'autres sont plus difficiles à détecter, exigeant l'analyse de la cartographie des flux.



Figure 9 - Les différents "Muda"

1.3.2.1. La surproduction :

La surproduction consiste à produire un produit avant qu'il ne soit nécessaire ou en trop grande quantité nécessitant alors de le stocker. Cette immobilisation de produits entraîne une perte financière car le produit a coûté de l'argent pour sa fabrication mais n'est pas vendu. Cet argent n'est alors pas disponible pour investir ou rembourser. De plus stocker les produits en surplus prend de la place. La surproduction entraîne une perte de temps et génère d'autres mudas.

Attention, la surproduction peut également être engendrée par un déséquilibre entre les processus de production. Deux ateliers peuvent avoir une différence de vitesse de production, il faudra alors travailler à produire aussi vite que possible sur les deux et ne pas créer un goulot d'étranglement.

1.3.2.2. Le surstockage :

Avoir un niveau de stock excessif génère une perte d'espace, une gestion des stocks coûteuse et consommatrice de temps. Le stock excessif correspond à tout ce qui n'est pas indispensable à la réalisation de la tâche au moment donné. Ceci peut être observé au niveau des matières premières, des en-cours de fabrication ou des produits finis. On peut également avoir un

stockage excessif d'informations (informatique ou papier) ou de matériels et équipements par exemple.

Le niveau de stock trop élevé masque les problèmes sous-jacents mais ce phénomène peut avoir plusieurs causes : la surproduction, une planification inadaptée, des temps d'attente non maîtrisés.

1.3.2.3. Les transports inutiles :

Les transports correspondent aux déplacements de matière, pièce, produits, documents ou bien informations sans valeur pour le client aussi bien au sein de l'entreprise mais également au niveau des flux externes. Ils sont dus à l'aménagement des installations et aux flux mis en place entre les différentes opérations du procédé. Chaque transport est considéré comme un muda et doit être minimisé car il est consommateur de ressource et de temps. De plus, il y a un risque de dégradation, de perte et d'accident.

1.3.2.4. Le temps d'attente :

Attendre des pièces, de la matière, des produits, des documents ou informations est une perte de temps non négligeable au sein d'un procédé. L'attente peut également se traduire par un opérateur qui est inactif pendant le fonctionnement de la machine ou qui attend pendant une interruption. Les temps d'attente ralentissent le flux et ont un coût, le délai d'attente devra donc être réduit voir supprimé.

1.3.2.5. Les mouvements inutiles :

Les mouvements inutiles sont à différencier des transports. Les transports correspondent aux déplacements entre les processus. Ici les mouvements sont dus aux déplacements inutiles du personnel au sein d'un processus qui ne contribuent pas directement à l'ajout de valeur mais également aux gestes difficiles et non naturels que peut être amené à réaliser le personnel. C'est, par exemple, le temps que va prendre l'opérateur pour aller chercher une pièce, un document ou bien pour régler une machine... Ces mouvements inutiles sont les conséquences d'un mauvais rangement, du désordre, de la désorganisation, de matériel mal répertorié... Ils sont consommateur de temps, entraînent du stress et peuvent détériorer la santé des employés. Pour pallier à ce muda, il est nécessaire de revoir l'ergonomie du poste de travail.

1.3.2.6. *Le traitement inutile :*

Le traitement inutile correspond à toutes les opérations non strictement nécessaires contribuant à dépasser les spécifications du client. Le traitement inutile est causé par l'absence d'opérations standardisées ou par leurs inadéquations ce qui se traduit par une perte d'efficacité et une mauvaise utilisation des ressources et donc une augmentation des coûts.

Il est essentiel de définir les besoins dictés par le client pour déterminer la valeur du produit final ou du service et ne pas engendrer des coûts supplémentaires n'apportant de retour en termes de bénéfices.

1.3.2.7. *Les erreurs et rebus :*

La production d'un produit non conforme engendre un coût supplémentaire pour l'entreprise. Si le défaut est détecté, il faudra retraiter le produit entraînant alors une perte de temps, du gaspillage de main d'œuvre et de matière première et donc un surcoût pour l'entreprise. De plus il y a un risque de retarder les livraisons du produit ou service. Si le défaut n'est pas détecté et arrive dans les mains du client, il engendrera un mécontentement du client et une perte de crédibilité de la part de l'entreprise.

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

Un 8^{ème} muda est actuellement décrit, il s'agit de la sous-utilisation des compétences, c'est-à-dire le gaspillage des talents, de la créativité du personnel et donc du potentiel humain inexploité. Cette non-utilisation du potentiel des personnes peut entraîner la perte des compétences, des idées, des possibilités d'amélioration continue en ne prenant pas en compte l'avis du personnel sur le terrain. La culture organisationnelle, l'absence de formation, un turn-over trop important peuvent être à l'origine de ce gaspillage. [30]

1.3.3. *Le « Lean thinking » :*

Dans l'ouvrage « Lean Thinking », James P. Womack et Daniel T. Jones, pour décrire la démarche Lean, établissent cinq étapes fondamentales : définir la valeur, identifier la chaîne de valeur, favoriser l'écoulement des flux, tirer les flux et viser la perfection.

1.3.3.1. Définir la valeur :

Définir la valeur consiste à adopter le point de vue du client et se poser la question suivante : « Pour quoi le client est-il prêt à payer ? ». En effet, le client ne voudra pas payer le surcoût des produits et/ ou service qu'il achète pour compenser l'inefficience, les gaspillages et les non conformités de son fournisseur. Il n'a pas non plus à 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.

1.3.3.2. Identifier la chaîne de la valeur

La chaîne de valeur correspond à l'enchaînement des opérations à valeur ajoutée pour la création du produit ou service comme attendu par le client. Identifier la chaîne de valeur permet donc de mettre en avant les opérations à valeur ajoutée mais également les opérations à non-valeur ajoutée. Ainsi la non-valeur ajoutée est assimilée à du gaspillage et sera éliminée entraînant de potentiel gain.

1.3.3.3. Favoriser l'écoulement des flux

Lorsque les opérations à valeur ajoutée sont identifiées, l'écoulement du flux doit être favorisé. C'est-à-dire que les opérations créatrices de valeurs ajoutées doivent s'enchaîner rapidement, sans interruption et sans gaspillage le long du processus. C'est s'assurer que les produits porteurs de cette valeur ne subissent pas d'attentes ni de retours en arrière, ni circulation erratique.

1.3.3.4. Tirer les flux

La production par flux tiré signifie que la production de biens ou de services ne doit être déclenchée uniquement si le client a exprimé une commande précise. Ce principe est le contraire du flux poussé où le producteur fabrique indépendamment des désirs et attentes du client. Cependant, ce principe a eu ses limites lorsque les produits ou services ont dépassé la capacité d'absorption. Il s'est inversé en flux tiré en 1975 pour s'adapter à l'économie de la demande.

1.3.3.5. Viser la perfection

Viser la perfection c'est ce qui permet à l'entreprise de changer, de s'adapter pour être dans un processus de progrès permanent. Mettre en place un système permettant l'amélioration

continue et notamment la disparition des nouveaux gaspillages est essentielle pour la pérennité de l'entreprise.

1.4. La nécessité de la démarche Lean au sein des entreprises pharmaceutiques :

L'industrie pharmaceutique est en pleine évolution et doit se confronter à plusieurs problématiques :

- La réforme du système de santé avec la volonté de maîtriser les dépenses de santé,
- L'expiration des brevets des blockbusters et l'arrivée des génériques. De plus, la compétition des génériques est accentuée depuis avril 2012 avec la mise en place du dispositif tiers payant contre générique.
- Les évolutions technologiques avec le développement de médicaments dont la production est très coûteuse.
- Les politiques de fusions et d'achats
- Le développement de la concurrence des pays émergents
- ...

Toutes ces problématiques sont autant d'exemples qui montrent que l'industrie pharmaceutique doit réagir et s'adapter. La solution est donc de s'inspirer de l'industrie automobile et de mettre en œuvre des outils Lean pour accroître les performances des sites.

L'Usine Nouvelle publie les résultats d'une enquête d'octobre 2009 réalisée par le cabinet ProConseil et qui montre que « 85 % des industriels de la pharmacie ont revu leur organisation et leurs processus de production pour dynamiser leurs performances. Et 65 % ont entamé des démarches de progrès en privilégiant le Lean, qui inclut la mise en œuvre d'outils tels que le 5S (organisation individuelle du poste de travail : trier, ranger, nettoyer...) ou l'animation visuelle des performances ». [35]

L'industrie pharmaceutique est différente des industries automobiles et ne peut pas adapter le Lean de la même façon. En effet, la fabrication de pièce unique à la demande du client n'est pas envisageable puisque tous les éléments nécessaires à la production du médicament sont déposés réglementairement dans le dossier d'AMM. La taille de lot, par exemple, ne peut pas être modifiée facilement. Cependant certains objectifs des BPF sont communs à la démarche

Lean. Tout d'abord la focalisation sur la qualité des opérations et du produit avec notamment la réduction des anomalies et donc des coûts et du temps de cycle. Certains mudas sont également présents en industrie pharmaceutique et pourront être éliminés pour créer de la VA. Il est essentiel que les industries pharmaceutiques adoptent le Lean dans leur entreprise pour maintenir la culture du progrès.

2. Les outils du Lean :

Pour pouvoir appliquer les principes définis par le Lean, plusieurs outils ont été développés. La liste suivante décrit les principaux outils du Lean. Chaque outil a son utilité en fonction de l'attendu recherché : amélioration de la performance, de la qualité, des flux ... La liste n'est pas complète mais permet d'apprécier la richesse des outils du Lean.

2.1. La roue de Deming :

La roue de Deming aussi connue sous le nom de méthode PDCA pour Plan, Do, Check et Act a été créée par William Edwards Deming. « Le PDCA est une méthode séquentielle de conduite et d'amélioration de projet qui permet d'exécuter un travail (par exemple un projet d'amélioration de la qualité) de manière efficace et rationnelle ». La succession de ces 4 phases, sans revenir en arrière, permet de s'inscrire dans une démarche d'amélioration continue. [36]

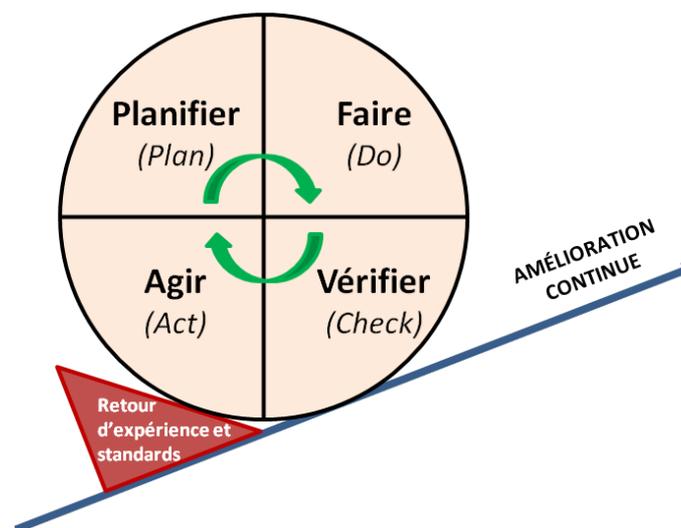


Figure 10 - Représentation de la roue de Deming [36]

2.1.1. Plan :

Dans cette étape, il est indispensable d'accorder le temps nécessaire à clarifier le problème que l'on veut résoudre et ses causes et identifier les objectifs de la démarche. Culturellement, l'envie est d'agir de suite, sans réellement définir le problème.

Plusieurs outils peuvent être utilisés pour le définir tels que le QQQQCCP (Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?), le digramme d'Ishikawa ou diagramme en arrêtes de poissons et l'utilisation des 5 pourquoi. Il faudra également élaborer le plan d'action avec les délais et associer des indicateurs permettant de suivre l'état d'amélioration de la situation (indicateur de résultats) et de vérifier que le plan d'action est sous contrôle (indicateurs de processus).

Le cout de la démarche doit être pris en compte à cette étape.

2.1.2. Do :

Cette étape consiste à la réalisation du plan d'action qui comprend l'information et la formation du personnel. Lors de la mise en œuvre des actions, il est essentiel de rassembler les résultats pour pouvoir les utiliser à l'étape suivante.

2.1.3. Check :

Les résultats sont vérifiés à cette étape. Les écarts, s'il y en a sont identifiés. Il faudra les analyser et les solutionner. C'est également le moment d'estimer les coûts engendrés lors de l'étape « Do »

2.1.4. Act :

Il faudra pour cette étape analyser ce qui peut encore être amélioré et recommencer le processus depuis le début à l'étape « Plan ». Cette étape sert également à prévenir les récurrences pour ne pas que ce qui vient d'être résolu réapparaisse. Il faudra standardiser ce qui a été réalisé et mettre en place un système de mesure des résultats pour s'assurer de leur pérennité.

2.2. Le 5S :

La méthode 5S permet d'optimiser en permanence l'environnement de travail et le temps de travail en assurant l'organisation des activités de rangement, la propreté et la sécurité d'un plan de travail. [36]

5S correspond aux cinq initiales des mots japonais associés pour la mise en œuvre de cet outil : Seiri (Débarrasser), Seiton (Ranger), Seiso (Nettoyer), Seiketsu (Maintenir l'ordre) et Shitsuke (Etre rigoureux). Deux phases doivent être réalisées. La première phase consiste en l'application du Seiri, Seiton et Seiso permettant la mise à niveau de l'organisation du poste de travail. Seiketsu et Shitsuke seront utilisés à la suite pour maintenir les acquis et continuer à progresser. Les actions correspondantes à chaque phase sont décrites dans le tableau suivant :

Japonais	Français	Les actions
Seiri	Débarrasser	L'idée est de se débarrasser du superflu. De trier les objets nécessaires et ceux qui ne le sont pas au poste de travail. Ce qui n'est pas utilisé régulièrement est rangé, voire jeté.
Seiton	Ranger	Définir les règles de rangement où chaque chose à une place bien définie facilitant son 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	Une fois que tout est trié, rangé et nettoyé, il convient de maintenir ce nouvel ordre en formalisant les règles.
Shitsuke	Etre rigoureux	Appliquer les 4 opérations précédentes et les maintenir dans le temps

Le dernier S est souvent négligé et pourtant il est indispensable. Des audits 5S peuvent aider dans cette démarche.

2.3. Cartographie du flux de valeur :

La cartographie du flux de valeur est également appelée Value Stream Mapping (VSM).

La VSM est un outil descriptif qui permet de cartographier l'ensemble des flux physiques et d'informations de valeur (VA et NVA) requis pour transformer un produit ou un service. Elle permet d'apprécier l'état d'une chaîne de valeur telle qu'elle fonctionne réellement. Les éléments importants du flux pourront également être recueillis comme le temps de cycle, le délai, les rebus, les temps de changement de série...

La cartographie peut être réalisée sur un produit ou sur un ensemble de produits et sur une étendue physique variable (entreprise, atelier global, unité de production...) Afin d'être compréhensible par le plus grand nombre, la VSM est réalisée à l'aide de pictogrammes, des symboles simples dont la connaissance permet une lecture aisée.

Cette cartographie permet de révéler les dysfonctionnements et donc d'améliorer le flux en supprimant les foyers qui entraînent une perte de performance et qui sont générateurs de délais. [36]

2.4. Méthode Single Minute Exchange of Die (SMED) pour l'amélioration des temps de changement de série :

Le temps de changement de série est réalisé entre deux lots de produits et correspond au temps écoulé entre la dernière bonne pièce produite de la série précédente, jusqu'à la première bonne pièce de la série suivante, à la cadence normale de l'équipement. Historiquement pour réduire le temps passé à réaliser des changements de série, les entreprises se sont adaptées en augmentant leur taille de lot. Cependant, cette pratique n'est pas la plus optimale car elle entraîne une augmentation des délais de production du lot, peu de flexibilité quant à la planification voir une augmentation des stocks de produit.

L'objectif de la méthode SMED permet de réduire le temps nécessaire au changement de série afin de réduire les tailles de lots utilisées. Ainsi la réactivité est améliorée permettant de s'aligner à la demande du client et les stocks sont réduits. [37]

Deux types d'opération sont réalisées pendant le temps de changement de série. Les opérations internes qui sont effectuées uniquement quand la machine est à l'arrêt et les opérations externes qui peuvent et doivent être réalisées pendant le fonctionnement de la machine.

La méthode SMED permet d'identifier ces deux types d'opération. L'objectif dans un premier temps est de transformer des tâches internes en tâches externes puis à terme de minimiser les opérations interne et d'augmenter les opérations externes [23].

2.5. Maitrise statistique des procédés (MSP) et carte de contrôle :

La MSP correspond à l'ensemble des méthodes et des actions permettant d'évaluer de façon statistique les performances d'un processus de production, et de décider de les corriger si nécessaire, pour aboutir à un produit de qualité et conforme aux spécifications.

Tous les processus de production sont incapables de fabriquer toujours exactement le même produit. Quelle que soit la machine étudiée, la caractéristique observée, montre toujours une dispersion de sa répartition.

Deux types de variations sont observées :

- Les variations aléatoires du processus dont les origines sont multiples et appelées « causes communes »
- Les variations qui méritent une intervention sur le processus, les « causes spéciales ».

Un processus est dit « sous contrôle » si uniquement les causes communes subsistent. D'un point de vue statistique, la dispersion de la répartition suit alors une courbe en cloche centrée sur sa cible. Le processus est « hors contrôle » lorsque des causes spéciales sont présentes. La courbe n'est alors pas une courbe en cloche ou alors elle est décentrée de sa cible. L'objectif de la MSP est de mettre tous les processus sous contrôle en étudiant l'adéquation entre la dispersion du procédé et les spécifications de la caractéristique observée.[38]

La dispersion est suivie grâce à des cartes de contrôles qui sont des outils graphiques qui permettent de visualiser si le procédé nécessite ou non une intervention. Pour chaque carte, les limites supérieures et inférieures sont définies ainsi que la valeur cible. En pratique, des échantillons de taille fixe sont prélevés à intervalle régulier sur la caractéristique à observer. La tendance centrale et la dispersion de ces échantillons sont reportées sur des cartes de contrôles prédéfinies et la proximité des points par rapport à la cible est étudiée. Si de la succession de ces points émerge une structure non aléatoire, ou si un point se trouve à l'extérieur de lignes prédéfinies, alors le processus est dit « hors contrôle » et une action corrective doit être menée. Plusieurs types de dérives peuvent être observées : un point hors limite, une tendance à la dérive, un glissement, un phénomène cyclique, un procédé instable et

le mélange de deux populations. Si un seul échantillon est hors limite, le résultat doit être investigué pour savoir si ce cas est isolé et s'il n'a pas une autre cause (erreur de mesure, mauvaise transcription ...). Ils sont représentés dans l'annexe 1.

2.6. Kanban :

La méthode Kanban est une méthode de gestion des stocks permettant de réaliser le « Juste à temps » par fiche. Ce système d'information permet de faire remonter les besoins de l'aval vers l'amont. Elle impose de suivre un système à flux tirés où le poste en amont ne produit que ce qui lui est demandé par son poste en aval et ainsi de suite. Le poste le plus en aval permettant de répondre aux besoins du client. L'utilisation de cette méthode permet de limiter le volume des stocks (et notamment des « en-cours ») et de réduire les délais mais demande une réactivité parfaite pour ne pas être en rupture sur un poste ou au niveau du client final.

La fiche est appelée Kanban et elle représente la commande qui permet d'activer la chaîne de production. Lorsqu'un poste aval épuise tous les composants, la fiche Kanban est réacheminée vers le poste amont en tant qu'ordre de fabrication. Elle doit donc contenir les informations nécessaires au lancement de la production, c'est-à-dire par exemple, les références de l'article nécessaire (désignation, code barre), la quantité, le poste client et le poste fournisseur...

Ce système est notamment utilisé en pharmacie d'officine et en PUI pour gérer le système de stock de médicament, c'est le plein-vide. Les médicaments sont rangés dans deux compartiments. L'utilisateur doit prendre les médicaments dans le compartiment où la fiche kanban est présente. Quand le compartiment est vide, il doit mettre la fiche au niveau du poste des commandes pour réapprovisionner le médicament nécessaire. En attendant la commande, l'utilisateur prend les médicaments dans l'autre compartiment et ainsi de suite.

3. Utilisation d'outils de management visuel pour améliorer la gestion d'une unité de production pharmaceutique

3.1. Définition du management visuel :

Le management visuel est une démarche d'amélioration continue permettant la création d'un outil visuel commun simple, précis et complet. Cette démarche permet, par la création d'habitudes d'organisation du travail, de rendre visible les écarts par rapport à un standard et d'encourager les comportements ou réactions pour revenir à une situation normale. Le

management visuel doit impliquer les personnes concernées grâce à des techniques simples de visualisation d'informations. [39]

Pour qu'un outil de management visuel soit efficace, il est essentiel qu'il soit simple, précis et complet à la fois. Il doit être placé dans un endroit stratégique, facile d'accès et réalisé sur des supports appropriés avec une présentation claire. Le personnel qui l'utilise doit être formé à son fonctionnement et les objectifs et les règles doivent être visibles et comprises par tous. Il permet également de mettre en avant, sans compétition, la contribution de chacun.

L'outil de management visuel permet de comprendre rapidement l'organisation, le fonctionnement, et les règles de l'environnement de travail. L'avancement des tâches par rapport aux besoins clients, l'état de fonctionnement (normal ou non) d'un équipement, et les écarts ou défauts éventuels sont facilement visibles. Ainsi leur correction est plus aisée.

L'utilisation d'outil de management visuel se traduit le plus souvent par l'utilisation de tableau de bord. Chaque entreprise est alors libre de construire son propre tableau. Il peut être utilisé par exemple, pour afficher les indicateurs de performance, ou alors il peut servir de planning visuel permettant de connaître l'avancée de la charge de travail...

Une autre démarche visuelle peut être utilisée, celle de la communication visuelle. Cette démarche ne permet pas de manager par le visuel mais elle permet d'afficher l'essentiel au plus près du besoin. Elle est donc 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 au poste ou bien sous forme de fiche de sécurité affiché à l'endroit où le danger est présent. Cependant, il faut rester vigilant sur ce genre de pratique. En effet, l'industrie pharmaceutique, pour suivre l'ensemble des opérations qui sont réalisées au sein de l'entreprise, doit être dotée d'un outil de gestion documentaire performant. C'est-à-dire que tous les documents qualité, tels que les SOP, les instructions de travail ou les fiches de travaux, doivent être enregistrés et suivis. Ainsi, toutes les modifications de documents qualité sont référencées et notifiées à l'ensemble des collaborateurs impactés par ce document. La mise en place d'outil de communication visuelle ne doit pas interférer avec ce système de gestion documentaire. Par exemple, la mise en place de communication visuelle par affichage au poste de travail de fiches permettant de résumer l'activité au poste de travail de manière visuelle et synthétique. L'activité du poste associé est décrite dans une procédure. Il faudra alors être vigilant, si la manière de procéder est modifiée dans la procédure alors la fiche d'activité, elle aussi, devra être mise à jour.

3.2. Conduite du changement :

La mise en place d'un outil de management visuel est perçue comme un changement par le personnel qui va être impliqué. Lors d'un changement soudain, tout collaborateur va passer par différentes étapes relatives au changement. Ce processus appelé « courbe du deuil » a été modélisé par Elisabeth Kübler-Ross et adapté ensuite pour modéliser les changements en entreprise. Il est inévitable, le seul paramètre variable entre les individus est le temps. En effet, selon les individus les étapes peuvent être plus ou moins longues.

La conduite du changement peut se présenter en quatre étapes :

- La première phase consiste à **l'euphorie de l'effet d'annonce**. Au début du projet, l'annonce du changement qui promet une amélioration de la situation actuelle, éveille l'intérêt de la personne qui va se montrer enthousiaste. Elle va chercher le bénéfice qu'elle peut en tirer sans se soucier de l'implication que nécessite le projet et du déroulement opérationnel de ce changement.
- La deuxième phase correspondant à la **phase de résistance**, de doute. L'euphorie de l'annonce est terminée et le doute s'installe en même temps que les premiers obstacles. La personne comprend qu'elle devra s'impliquer dans le projet pour sa bonne réussite. La faisabilité technique et opérationnelle de la démarche est également remise en cause. D'autres sentiments peuvent apparaître comme le déni du changement et la peur (crainte de ce qui va être perdu et incertitude du gain, la peur de ne pas s'adapter au changement...). Lors de cette phase, des risques sociaux (tensions, absences, ...) peuvent apparaître, suivi de potentiels risques personnels et relatifs à la performance.
- La troisième phase est la **résignation**. Cette phase a lieu lorsque le projet de changement arrive à une phase de maturité et que la personne comprend qu'il sera mené jusqu'au bout. Elle se résigne mais ne comprends pas encore ce qu'elle peut apporter et/ou recevoir de ce changement. Pendant cette phase il est essentiel que le manager privilégie l'empathie pour en limiter la durée. Le développement du projet doit se terminer pour laisser place à la prise en main de l'outil déclenchant le déclic de l'acceptation.

- La quatrième phase est donc **l'acceptation**. La personne s'approprie le changement. Grâce aux formations, aux mises en situation et à l'accompagnement, elle finit par s'adapter au changement jusqu'à s'engager pour ce dernier.

A la fin de toutes ces étapes, la personne a accepté le changement, elle se l'est approprié et va même jusqu'à le défendre contre les derniers résistants [40][24].

Pendant tout ce processus il est important de prendre en compte l'effet de groupe. Le changement ne concerne pas une seule personne mais en général, l'ensemble d'une équipe. Chaque personne de cette équipe va vivre sa courbe du changement à son rythme. Si la majorité des personnes sont dans une des phases, elles peuvent alors entraîner la minorité dans la même phase dans le bon ou le mauvais sens accélérant ou retardant alors la mise en place du changement. Il est donc essentiel pour le manager de connaître et d'anticiper ces différentes phases et d'adapter son management en fonction.

De plus, le manager du projet doit être en phase d'acceptation quand il présente le projet aux équipes. Il pourra ainsi être proactif, anticiper les réactions du personnel, l'écouter et l'accompagner. Lors de la phase de doute, il faudra donner du sens, expliquer les raisons du changement et rassurer la personne. Lorsqu'elle passe en phase d'acceptation, la personne sera alors elle aussi dans la proactivité et sera en mesure d'entendre les propositions émises. Le manager peut lui faire un retour positif et la ré-impliquer complètement sur le projet.

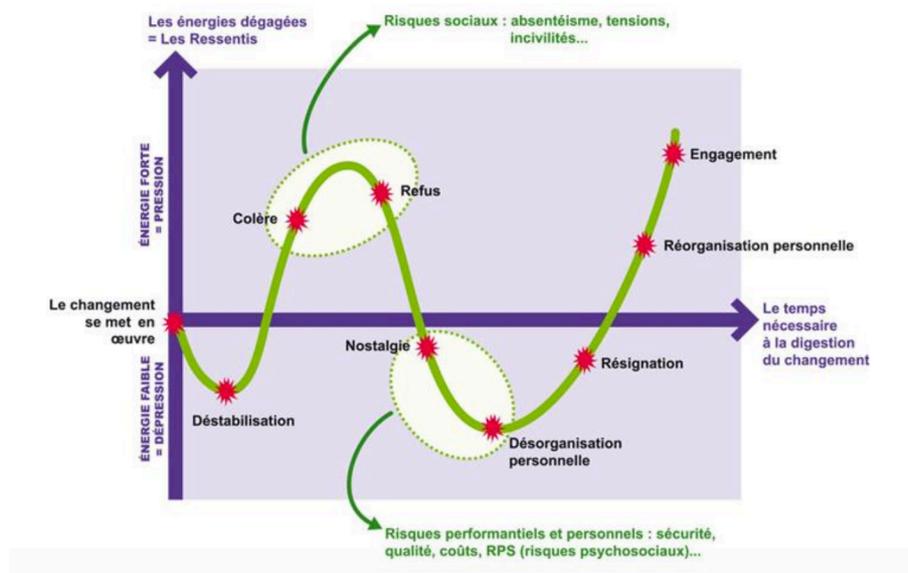


Figure 11 - Représentation de la courbe du changement [24]

3.3. Caractéristique d'un bon outil de management visuel :

Le principe du management visuel est de créer des outils visuels communs permettant de formaliser des règles de comportements communes. La mise en place d'un système de management paraît simple mais doit cependant obéir à quelques règles pour être efficace.

3.3.1. Visibilité de la situation :

Tout d'abord, la situation doit être visible par tout le monde, le message doit être complet, simple et précis. C'est-à-dire qu'à tout moment, en regardant l'outil de management visuel, toute personne est capable de comprendre la situation, si elle est normale ou non. Par exemple, si l'outil sert à indiquer l'état des indicateurs, le code couleur doit permettre de comprendre s'ils sont bons ou mauvais. S'il sert à piloter la gestion de l'activité, l'état d'avancement des tâches doit être compris visuellement. L'outil doit être parlant pour les personnes à qui il s'adresse aussi bien au niveau du contenu que de la forme, d'où l'importance d'impliquer, dans sa création, les futurs utilisateurs.

3.3.2. Visibilité des objectifs et des règles :

Ensuite, les règles de fonctionnement et les objectifs attendus doivent être affichés et compris. Ils doivent donc être définis avec les collaborateurs et affichés à proximité de l'outil. Cela permet d'expliquer pourquoi le système est mis en place et ce qui est attendu de son utilisation.

3.3.3. Participation :

Enfin, l'utilisation de ce genre d'outils demande une implication et une participation de tous. C'est essentiel au suivi de l'outil et à son efficacité. L'outil sera pérenne uniquement si les personnes qui l'utilise s'en servent comme défini. L'implication comprend également le fait de proposer des pistes d'amélioration de l'outil.[41]

3.4. L'apport de l'utilisation du management visuel :

3.4.1. Standardisation des bonnes pratiques :

Lors de la mise en place d'un système de management visuel, des standards de comportement ou de réactions face à des situations types sont prédéfinis. Les comportements sont modifiés et le management des systèmes et des processus en est ainsi facilité aussi bien au niveau des zones de production que dans les bureaux. Cette standardisation est l'occasion de déployer des bonnes pratiques et de renforcer le respect des procédures.

3.4.2. Visualisation des situations anormales et réactivité :

L'outil de management visuel doit permettre de visualiser les situations anormales par le dépassement du seuil d'alerte. Les actions pour revenir à la normale peuvent alors être prises rapidement et la réactivité face aux problèmes est augmentée. Ceci permet de lutter contre la banalisation des problèmes. Lorsqu'une situation anormale se produit elle ne doit pas passer inaperçue, elle doit être immédiatement investiguée pour comprendre la nature du problème et sa cause pour le résoudre.

3.4.3. Réduction des erreurs :

Le management visuel s'adapte parfaitement à la mise en place de système anti erreur ou Poka-Yoke en japonais. Par exemple, si certaines pièces sont spécifiques pour la production d'un produit, pour ne pas se tromper, un code couleur peut être attribué à chaque produit et chaque pièce spécifique au produit est identifiée de la même couleur afin d'éviter les erreurs.

3.4.4. Partage des informations :

Si l'outil de management visuel est bien construit il doit permettre de visualiser facilement et rapidement l'information qu'il doit communiquer. Ainsi, l'information n'est plus centralisée par quelques personnes, tout le monde peut à tout moment avoir accès à cette information ce qui facilite le partage d'informations et l'échange autour de situation ou processus.

3.4.5. Améliorer l'organisation et la visibilité de la zone de travail :

Le management visuel peut être réalisé directement sur le terrain et permettre de délimiter visuellement des zones de travail, de stockage mais également de concrétiser les flux. L'organisation de la zone de travail est ainsi simplifiée, le fonctionnement de la zone est évident, les déplacements sont facilités et il n'y a plus de pertes de temps passé à la recherche d'objets ou d'informations. De plus, le moindre écart est directement visible, la zone reste donc rangée.

3.4.6. Autonomie de l'équipe :

Toutes les informations indiquées par l'outil de management visuel tendent à rendre les équipes autonomes, toutes les informations nécessaires étant à portée de main. La mise en place d'outil de management visuel favorise l'amélioration continue et motive l'équipe. Il s'agit d'outils collaboratifs qui permettent d'amener les collaborateurs à réfléchir sur leurs activités, le moyen de les faire progresser et l'amélioration des problèmes rencontrés. [39]

3.5. Mise en place d'un outil de management visuel de type tableau de bord :

3.5.1. Mise en place et formation :

Pour commencer, le projet de mise d'un outil de management visuel doit être validé par la hiérarchie. Ce soutien est essentiel pour la réussite du projet et sa pérennité. En effet, si son utilisation vient à échouer il sera alors très difficile d'impliquer à nouveau le personnel qui ne comprendra plus la pertinence de cette pratique. Ensuite, il faudra communiquer l'objectif de la mise en place du tableau de bord à l'ensemble du personnel amené à travailler avec cet outil. Il faudra expliquer que la mise en place du tableau de bord s'inscrit dans une démarche de progrès et non pas dans le but de sanctionner l'opérateur. Il est essentiel que chaque acteur ait connaissance des responsabilités qu'il a envers ce projet (collecte des informations, analyse, ...). De plus, si l'outil permet la visualisation de résultats tels que les indicateurs de performance, ils devront être communiqués.

Enfin, avant tout passage en routine il est essentiel de former l'ensemble du personnel à l'utilisation du tableau. Cette mise en place modifie la manière habituelle de fonctionner et il est indispensable que l'ensemble des utilisateurs soit informé de ce changement et soit en

mesure de le comprendre et de l'utiliser. Cette étape est indispensable pour la réussite. L'utilisation de l'outil devra être animé afin que chaque acteur soit en mesure de tenir le rôle qui lui convient.

3.5.2. Animation :

La mise en place d'un outil de management visuel entraîne une évolution de culture importante pour les personnes concernées. Il est donc essentiel d'animer l'utilisation de l'outil afin d'aider, de suivre voir de relancer les différents acteurs dans les différentes responsabilités qui leur sont confiées.

Cette animation contribue à la pérennité du système et permet encore une fois de démontrer le soutien de la hiérarchie quant au projet.

Plusieurs voies sont envisageables :

- La synthèse journalière qui permet à l'opérateur de commencer son poste en connaissant de façon précise son plan de production, les consignes, ses objectifs, ses résultats et ceux des autres équipes. Elle se fait tous les jours en début de poste avec les opérateurs travaillant sur la machine et un superviseur. Les événements et les faits marquants du poste précédent sont également abordés.
- La synthèse hebdomadaire qui a lieu une fois par semaine et qui permet de visualiser graphiquement des résultats de production de la semaine précédente et de faire un bilan des actions qui devaient être réalisées. Au cours de ce rendez-vous, les problèmes majeurs sont évoqués afin de trouver des solutions à mettre en œuvre et définir le plan des actions à réaliser.

3.5.3. Collection des informations :

La norme ISO 9001 « Management de la qualité » apporte plus de précisions quant aux méthodes de surveillance. Il est dans un premier temps nécessaire d'indiquer qui est en charge de la surveillance de la bonne utilisation du tableau de bord et à quelle fréquence les données sont analysées.

Si la mise en place d'un outil de management visuel concerne les indicateurs de performance, ce type de démarche peut être suivi. Ainsi, suivant comme l'indicateur aura été défini, ces données peuvent être analysées directement en sortie de processus (analyse du dossier de lot par exemple), en continu grâce à un monitoring ou bien toutes les semaines par exemple. Cette norme précise que l'utilisation d'indicateur n'est pas obligatoire mais si des indicateurs sont mesurés, ils devront être chiffrés. Il n'est pas nécessaire de procéder ni d'enregistrer ces résultats. Cependant, il convient de les conserver afin d'établir un suivi de tendance du processus et de mettre en place les actions d'amélioration qui pourront être présentées aux auditeurs interne et externe.

3.5.4. La communication autour du tableau de bord :

Une fois le tableau de bord choisis et définis, il est essentiel de choisir un mode de communication de l'état des informations collectées et de les diffuser à l'ensemble des utilisateurs. Tout d'abord, dans un souci de transparence mais également pour que les utilisateurs puissent constater l'évolution de l'attendu en fonction des différentes actions menées. Une zone d'affichage est dédiée, elle permet de réunir l'ensemble des utilisateurs et de faire le bilan. Il paraît important d'organiser ce genre de réunion à la même périodicité que le remplissage du tableau de bord afin de remonter les éventuels problèmes ou situation particulière et de féliciter les succès. Ce bilan périodique permet également de maintenir l'implication vis-à-vis du suivi. Le tableau de bord est alors utilisé comme outil du travail d'équipe.

3.5.5. Suivi:

La pertinence d'utiliser un tableau de bord comme outil d'aide à la gestion d'une unité de production pharmaceutique doit être évaluée régulièrement. Plusieurs cas de figure peuvent survenir. Si les résultats sont toujours à leur objectif, il peut alors être supprimé ou bien un objectif plus strict pourra être mis en place dans un soucis d'amélioration. Un tableau pourra également être supprimé si l'objectif a été changé. Attention, parfois il est important de laisser en place l'outil même si les résultats sont toujours atteints. Ainsi, les cas de dérives éventuels pourront être notifiés et pris en charge.

Cette deuxième partie permet de comprendre comment le Lean a été créée et s'est développé. L'industrie pharmaceutique dans un soucis de progrès s'est inspirée des outils du Lean pour les utiliser au sein de ses propres entreprises. Le management visuel est l'un d'entre eux et se présente comme un outil permettant d'améliorer la gestion d'une unité de production. La dernière partie présente la mise en place d'un outil de management visuel de type tableau de bord au sein d'une unité de production pharmaceutique dans le but d'en améliorer la gestion.

Cas pratique : Mise en place d'un outil de management visuel de type tableau de bord au sein d'une unité de production pharmaceutique

L'étude a été réalisée au sein de l'unité opérationnelle fabrication (UOF) sur le site Sanofi de Maisons Alfort. Elle a pour but la mise en place d'un outil de management visuel de type tableau de bord pour améliorer la gestion de l'activité. L'outil a été mis en place pour une utilisation en routine en S25.

1. Présentation de l'entreprise :

1.1. Le groupe Sanofi :

Sanofi est le premier groupe pharmaceutique français et fait parti des leaders mondiaux de l'industrie pharmaceutique. Ses engagements dans la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation de produits de santé permet à Sanofi d'apporter une offre diversifiée de médicaments, de vaccins et de solutions thérapeutiques innovantes pour être au plus proche des besoins des patients.

L'histoire de Sanofi évolue sur plus d'un siècle au fil des achats et des fusions d'entreprise toujours avec pour préoccupation essentielle l'innovation. Ceci afin de s'adapter aux besoins des patients. On peut notamment noter sur les dernières années la fusion, en mai 1999, des groupes Sanofi et Synthélabo fondés respectivement en 1973 et 1970. En décembre de la même année les groupes Rhône-Poulenc et Hoechst Marion Roussel, officialisent par leur fusion la création d'Aventis. Ce groupe franco-allemand se situait dans les premiers mondiaux. Le 31 décembre 2004, la fusion-absorption de Sanofi-Synthélabo avec Aventis donne naissance à Sanofi-Aventis. Enfin, le 6 mai 2011, Sanofi-Aventis simplifie son nom en Sanofi.

L'activité du Groupe Sanofi s'axe autour de 5 activités et grandes aires thérapeutiques :

- Vaccins (Sanofi Pasteur)
- Diabète et cardiovasculaire
- Médecine générale et pays émergents qui comprend la santé grand public et les génériques

- Médecine de spécialités et plus précisément les maladies rares, la sclérose en plaques, l'oncologie et l'immunologie
- Santé animale (Merial)

Ces unités 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.

Récemment, un processus d'échange s'est engagé entre l'activité santé animale de Sanofi et l'activité santé grand public de Boehringer Ingelheim. L'accord devrait être finalisé à la fin de l'année 2016 et permettrait à Sanofi de devenir le numéro 1 mondial des médicaments sans ordonnance.

On peut compter dans les médicaments phares de Sanofi le DOLIPRANE®, un analogue de l'insuline humaine d'action prolongée LANTUS®, une héparine de bas poids moléculaire LOVENOX®, des anticancéreux tels que le TAXOTERE® et une multitude d'autres médicaments.

Afin de continuer à mettre des produits innovants sur le marché, Sanofi s'est fixé des objectifs ambitieux avec le lancement de 18 nouveaux médicaments et vaccins d'ici 2020. En 2015, plusieurs médicaments innovants ont été lancés. TOUJEO® (insuline glargine), indiquée dans le traitement du diabète sucré de l'adulte, est une insuline basale à longue durée d'action sous forme de solution injectable sous-cutanée. PRALUENT® (Alirocumab), un anticorps monoclonal présenté sous forme de solution injectable, utilisé pour les patients souffrant d'hypercholestérolémie. Enfin, Sanofi a lancé Dengvaxia, le premier vaccin au monde contre le virus de la dengue. Trois autres médicaments majeurs devraient être lancés d'ici à 2020 pour le traitement de l'asthme et de la dermatite atopique (dupilumab), de la polyarthrite rhumatoïde (sarilumab) et du diabète (Lixilan). Ces récentes mises sur le marché et les efforts apportés à la recherche et au développement soulignent la capacité de Sanofi à faire de l'innovation un nouvel espoir pour les patients et à apporter une réelle différence dans leur vie.

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 110000

collaborateurs travaillent pour Sanofi dont 82.3% pour l'activité pharmacie, 12.3% pour les vaccins et 5.4% pour la santé animale [39].

1.2. La démarche Lean au sein de Sanofi : le SMS :

En 2011, Sanofi a décidé de créer son propre système Lean, le Sanofi Manufacturing System (SMS) permettant d'appliquer la vision et l'ambition du groupe qui consiste à développer les meilleures solutions pour répondre aux besoins du patient. Le SMS doit contribuer à l'évolution et au succès de Sanofi et permettre de relever les trois défis suivants :

- Maintenir un niveau de qualité et de compétitivité très élevé
- Adapter la performance industrielle pour répondre au développement des biotechnologies
- Garder la proximité avec le patient partout dans le monde.

Le SMS est basé sur trois principes fondamentaux qui permettent d'optimiser la performance : la culture industrielle, la manière de travailler et le système opérationnel. Cette démarche doit en effet aboutir à une forte implication du personnel et une plus grande autonomie grâce au travail d'équipe au sein des organisations et notamment en étant au plus près du terrain. Les efforts sont également centrés sur le client avec l'élimination des mudas. Quant aux processus industriels, ils sont améliorés grâce à l'utilisation systématique de méthodes et d'outil Lean mis en place sous forme d'ateliers multidisciplinaires.

Pour déployer ce système, chaque entité Sanofi a un responsable Lean au sein de son organisation. La Lean Academy a été créée permettant de dispenser des formations sur les principes, les attitudes, et les outils Lean à l'ensemble des employés. Ils ont alors les connaissances suffisantes pour proposer des actions d'amélioration continue. Des outils utilisés quotidiennement pour mesurer la performance industrielle ont été déployés sur les sites comme le +QDCI, indicateur de sécurité, qualité, délai, cout et implication, le 5S, le management visuel ... Et les chantiers multidisciplinaire, des ateliers sont réalisés.

1.3. Le site de Maisons-Alfort (94) :

Le site Sanofi de Maisons-Alfort a été créé au milieu du vingtième siècle, il est situé au centre-ville de Maisons-Alfort et devait initialement abriter un hôpital. Actuellement, le site

Sanofi de Maisons Alfort est un site de production de produits stériles injectables, tels que des seringues auto-injectables, des lyophilisés et des poudres injectables.

NOM DU PRODUIT	MOLECULE	PROPRIETE
Seringues auto-injectables		
LOVENOX®, CLEXANE®	Enoxaparine	Anti-thrombotique
Lyophilisés injectables		
ROVAMYCINE®	Spiramycine	Antibiotique
GARDENAL®	Phénobarbital	Barbiturique
DIAMOX®	Acétazolamide	Anti-glaucomeux
GRANOCYTE® (conditionnement seul)	Lénograstim	Immuno-stimulant
THIOPHENICOL®	Thiamphénicol	Antibiotique
TILDIEM®	Diltiazem	Régulateur cardiaque
Poudres injectables		
FOSFOCINE®	Fosfomycine	Antibiotique
AMETCINE	Mitomycine C	Anticancéreux

Tableau 1 - Les différents produits du site de Maisons Alfort

2. Généralités sur les médicaments injectables :

2.1. Définition des préparations injectables :

Selon la pharmacopée européenne « Les préparations injectables sont constituées par des solutions, des suspensions ou des émulsions stériles présentées dans des récipients clos et transparents, destinées à être introduites dans l'organisme en général par voie transcutanée. Certaines d'entre elles peuvent être réalisées au moment de l'emploi par dissolution ou mise en suspension d'une poudre dans un liquide, ou par mélange de 2 solutés. » [42].

2.2. Caractéristiques des préparations injectables :

Les préparations injectables sont directement introduites dans l'organisme, elles doivent donc répondre à certaines caractéristiques définies par la Pharmacopée Européenne et qui sont les suivantes :

- Stérilité
- Apyrogénicité
- Limpidité
- Neutralité
- Isotonie

La stérilité et l'apyrogénicité sont des caractéristiques d'innocuité et la limpidité, la neutralité et l'isotonie assurent la tolérance de la préparation.

2.2.1. Stérilité :

Une préparation est dite stérile lorsqu'elle a subi une destruction complète et définitive des micro-organismes et de leurs toxines. Il existe plusieurs méthodes de stérilisation. Le choix de la méthode utilisée est réalisé en fonction des propriétés du médicament mais la méthode de choix recommandée par les BPF est la stérilisation par la chaleur. Elle doit être validée par des moyens appropriés et sur des instruments qualifiés.

La stérilisation peut être réalisée dans le but de détruire les micro-organismes présents dans la préparation. Elle est alors réalisée dans le récipient final soit par stérilisation par la chaleur sèche ou humide, soit par la stérilisation par irradiation soit par la stérilisation à l'oxyde d'éthylène. Dans le cas de médicament thermolabile non stérilisable dans leur conditionnement final, la stérilisation sera réalisée par double filtration stérilisante qui permet de séparer les micro-organismes de la préparation médicamenteuse. Les filtres stérilisants sont des filtres à « pores de diamètre nominal de 0,22 micron (ou moins) ou [...] possédant des propriétés de rétention microbienne au moins équivalentes » [16].

2.2.2. Apyrogénicité :

Les substances pyrogènes sont des substances majoritairement d'origine bactérienne capables de contaminer le solvant, la verrerie et les substances dissoutes. Elles sont capables après injection de provoquer une brusque élévation de température chez le patient.

Ce sont des endotoxines souvent thermostables et résistantes à la stérilisation par chaleur humide et non filtrées à travers la plupart des filtres. Elles peuvent être détruites par la chaleur sèche élevée (180-200°C) et par adsorption par certaines substances (charbon actif par exemple).

2.2.3. Limpidité :

Une solution est dite limpide lorsqu'elle est exempte de particules en suspension. Ces particules peuvent avoir des origines diverses. Par exemple, elles peuvent venir du conditionnement primaire et être le résultat d'une fêlure de seringues ou bien provenir du processus lui-même, voire d'une précipitation des solutés de la préparation. Des méthodes de contrôles de la limpidité doivent être mises en place. Elles permettent de détecter les particules et peuvent être automatiques ou semi-automatiques. Lors de la production de préparations injectables, ces méthodes interviennent généralement au moment de l'inspection visuelle [24].

2.2.4. Neutralité :

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 car le sang a un pouvoir tampon qui lui permet de tolérer des variations de pH allant de 4 à 10. En effet, certaines substances ne sont stables qu'à des pH autres que la neutralité. Il est donc nécessaire de balancer ces deux paramètres.

2.2.5. Isotonie :

Une solution est dite isotonique lorsqu'elle présente la même pression osmotique et la même concentration que le plasma sanguin.

Lors d'une injection par voie intraveineuse, si la solution est hypertonique, c'est-à-dire qu'elle est trop concentrée en soluté, un phénomène de plasmolyse est observé. Il traduit le fait qu'une partie de l'eau contenue dans les hématies se vide dans le plasma, elles vont alors s'aplatir et se recroqueviller. Inversement, l'injection par voie intraveineuse d'une solution hypotonique va faire pénétrer l'eau du plasma dans les hématies qui vont gonfler jusqu'à éclater. C'est le phénomène d'hémolyse qui peut être mortel [43].

2.3. Production des seringues auto-injectables pré-remplies de Lovenox® sur le site Maisons Alfort :

2.3.1. Le médicament :

Le site Sanofi de Maisons Alfort produit, entre autre, du Lovenox® qui se présente en seringues auto-injectables pré-remplies. Le principe actif est l'énoxaparine qui est une protéine extraite de l'intestin de porcs puis retraitée chimiquement. C'est une héparine de bas poids moléculaire dans laquelle les activités anti-thrombotiques et anticoagulantes de l'héparine standard ont été dissociés, avec une activité anticoagulante plus élevée que l'activité anti-thrombotique.

Les indications du Lovenox, selon son RCP, 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 dans plusieurs dosages : 20, 30, 40, 60, 80, 100, 120 et 150 milligrammes.

2.3.2. Production du Lovenox® :

2.3.2.1. *Les zones à atmosphère contrôlée :*

L'énoxaparine est une molécule thermolabile non stérilisable dans son conditionnement final. La stérilité des seringues d'Enoxaparine est donc assurée par une double filtration de la solution associée à un procédé aseptique.

La production du Lovenox est réalisée dans des zones à atmosphère contrôlée (ZAC). Elles sont définies, selon les BPF, en fonction du nombre maximal de particules par mètre cube en fonction de leur taille pour une zone en activité ou au repos selon le tableau ci-dessous.

	Nombre maximum de particules par mètre cube de taille égale ou supérieur aux tailles précises			
	Au repos		En activité	
	0.5µm	5.0µm	0.5µm	5.0µm
Classe A	3 520	20	3 520	20
Classe B	3 520	29	3 520	2 900
Classe C	352 000	2 900	352 000	29 000
Classe D	3 520 000	29 000	3 520 000	Non définie

Tableau 2 - Taille maximum des particules par mètre cube en fonction de leur taille pour une zone au repos et en activité [16]

La classe A est la zone plus exigeante car c'est en général dans celle-ci que l'atmosphère est directement en contact avec le produit stérile. C'est dans cette zone que sont réalisées les opérations à haut risque comme, par exemple, l'ouverture et le remplissage des seringues, les réalisations des connexions aseptiques, L'atmosphère en classe A est continuellement renouvelée grâce à un système d'air à flux laminaire, qui doit garantir la délivrance d'air à une vitesse homogène de 0,36 à 0,54 mètres par seconde dans les systèmes non clos. Cette laminarité du flux doit être démontrée et validée.

La classe B est la zone directement adjacente à la classe A. Elle est utilisée, par exemple pour les opérations de préparation du matériel, de fabrication des solutions ou le remplissage des dossiers de lot...

Les classes C et D, moins exigeantes, permettent la préparation des étapes moins critiques du processus, c'est-à-dire celles où le produit n'est pas directement en contact avec l'environnement. [17]

2.3.2.2. *Le personnel :*

L'Homme est un des principaux facteurs de contamination que l'on peut trouver sur une ligne de production stérile. Il est donc essentiel que le personnel applique des règles d'habillages bien définies et adopte une gestuelle adaptée. Ainsi, pour chaque zone, une tenue spécifique d'habillement est définie. La formation, le comportement, l'implication et enfin le savoir-faire du personnel en milieu stérile sont autant d'éléments essentiels pour le bon déroulement d'un procédé de fabrication en milieu aseptique. [24]

2.3.2.3. *Le procédé de fabrication du Lovenox® :*

La première étape est la préparation du matériel qui est lavé, séché, ensaché et autoclavé pour assurer sa stérilité. La chaleur humide dégagée par l'autoclave détruit les micro-organismes et garantit la stérilité du matériel. Les conditions de référence prescrites par la pharmacopée pour la préparation de médicaments stériles sont de 15 minutes à 121°C. Une fois stérile, le matériel est stocké en classe B en attente d'utilisation.

La préparation du Lovenox® consiste en la pesée puis la mise en solution de la poudre d'énoxaparine avec de l'eau pour préparation injectable (EPPI). Elle est réalisée en classe C et est suivie par la première filtration stérilisante en classe A. La deuxième filtration stérilisante aura lieu elle aussi en classe A sous la doseuse au plus près du point de remplissage des seringues. Une fois les seringues remplies, elles seront inspectées visuellement à l'étape de mirage puis conditionnée. Des contrôles qualités doivent être réalisés tout au long de la chaîne de fabrication du Lovenox®

3. **Présentation du service :**

Le service où l'étude a été réalisée est l'Unité Opérationnelle Fabrication (UOF) qui comprend la laverie et le préparatoire. Cette unité est rattachée au département seringues auto-injectables (SAI) des Opérations Stériles qui comprend également le service responsable du remplissage des seringues.

Sont présents pour le département 3 laveries et 3 préparatoires pour 4 zones de remplissage. Les deux premières lignes sont alimentées par la même laverie et le même préparatoire. Les lignes 3 et 4 ont leur laverie et leur préparatoire dédié. Le remplissage a lieu 24h sur 24 et 7 jours sur 7 pour les remplisseuses R1 et R4 et 24h sur 24, 5 jours sur 7 (fermeture des lignes le week-end) pour les lignes R2 et R3.

Laverie	Préparatoire	Remplisseuse	Taux d'ouverture
Laverie R1&R2	Préparatoire R1&R2	Remplisseuse R1	24h/24 7j/7
		Remplisseuse R2	24h/24 5j/7
Laverie R3	Préparatoire R3	Remplisseuse R3	24h/24 5j/7
Laverie R4	Préparatoire R4	Remplisseuse R4	24h/24 7j/7

Tableau 3 - Fonctionnement du département SAI des Opérations Stériles

3.1. La laverie :

Le service laverie a pour mission, entre autre, la préparation du matériel destiné à être utilisé dans les zones aseptiques : le préparatoire et le remplissage. Est entendu par préparation, le nettoyage, le séchage, le montage si besoin et l'emballage. Toutes ces actions ont lieu en zone classée D. Une fois prêt, le matériel est autoclavé puis déchargé en zone classée B où il est stocké en attente d'utilisation. Les agents de préparation du matériel ont également pour mission la réalisation des tests d'intégrité sur les filtres évents utilisés lors de la préparation de la solution et du remplissage.

L'équipe des agents de préparation du matériel était composée initialement de 15 personnes. Au fil des mois, l'équipe s'est réduite à 13 personnes, dont 2 personnes pour remplacement dans le cadre de congés ou d'activité syndicale, et le nombre de contrat dit précaire a augmenté.

Les horaires de travail sont organisées sur 24h avec 4 équipes : une équipe de matin, une d'après-midi, une de soirée et une de nuit. Ainsi, pour les laveries R1&R2 et R4, une personne est présente en matinée, une en après-midi, une en soirée et une en nuit. Chaque personne est dédiée à une laverie. Une rotation entre les équipe matin et après-midi et entre les équipes soirée – nuit est réalisée d'une semaine à l'autre.

Au niveau de la laverie R3 qui a un enchaînement des lots moindre comparé aux autres laveries, une personne est présente en journée et une en soirée fixe.

3.2. Le préparatoire :

Le service préparatoire a pour mission la fabrication de la solution de Lovenox®, c'est-à-dire la mise en solution en zone classée C et la première filtration réalisée sous flux classée A. Les préparateurs doivent également réaliser les pesées de principes actifs, les tests d'intégrité des cartouches filtrantes utilisées lors de la première et la deuxième filtration. Ils doivent également s'assurer de la conformité de l'eau pour préparation injectable utilisée au sein du service de l'UOF.

L'équipe du préparatoire est composée de 10 personnes.

Les horaires de travail sont organisés sur 12h avec 3 équipes, une équipe de matin, une d'après-midi et une équipe de journée. Une rotation entre les équipes matin et après-midi est réalisée d'une semaine à l'autre. L'équipe de journée est fixe.

3.3. L'encadrement et support :

D'un point de vue management, est présent, le responsable du service laverie – préparatoire, en horaire journée, rattaché au responsable du département et deux fonctions supports : une personne dédiée à l'impression des dossiers de lot et à la mise à jour de la documentation et l'apprenti.

Plusieurs missions sont nécessaires à la bonne gestion de l'UOF. On retrouve dans ces tâches, tout ce qui est lié à la gestion de l'effectif de l'équipe telle que la demande informatique d'intérimaire, l'entrée informatique des heures et des primes, le suivi des congés et donc des effectifs présents et absents...L'activité propre au service doit elle aussi être suivie de manière rigoureuse. Il faut s'assurer, en terme de productivité, que l'ensemble du matériel est disponible pour l'utilisation au niveau des blocs stériles. Ainsi qu'effectuer le suivi de l'état d'avancement du remplissage, permettant d'ajuster le planning pour la préparation de la solution. Enfin plusieurs tâches se rapportent à la qualité comme la planification et la préparation des maintenances préventives (boucles d'eau, générateur de vapeur pure, autoclave), des validations à effectuer de manière régulière ainsi que l'investigation des fiches d'anomalies et la correction des dossiers de lot.

4. Les indicateurs de performance de l'UOF :

Deux outils de management visuel sont utilisés au sein de l'unité.

Cinq indicateurs de performance sont suivis par l'ensemble du personnel via le +QDCI. Chaque indicateur à une lettre ou un signe associé : + pour sécurité, Q pour qualité, D pour délai, C pour coût et I pour implication.

Les cinq indicateurs sont les suivants :

- Indicateur **sécurité** (+) qui présente trois niveaux. Le niveau le plus bas quand il n'y a pas eu d'accident et qui est représenté par un point vert, le niveau intermédiaire qui correspond à l'émission d'une fiche incident et qui est représenté par un triangle orange et le niveau le plus élevé quand des soins à l'infirmerie ont été prodigués et qui est représenté par un point rouge. L'objectif étant évidemment de ne pas avoir d'accident.
- Indicateur **qualité** (Q) qui permet de suivre d'une part les évènements non qualité par la création de fiches anomalies et d'autre part les contaminations microbiologiques en ZAC sur la semaine précédente. La création de fiche anomalie est suivie quotidiennement par un point rouge, s'il n'y en a pas eu, un point vert est inscrit. Les contaminations microbiologiques en ZAC sont suivies de manière hebdomadaire. Ainsi, tous les jeudis, il faut noter si une (ou des) contaminations (s) ont été relevées sur la semaine précédente. S'il y en a eu une croix rouge est notée, sinon c'est un point vert. L'objectif est de n'avoir aucun évènement non qualité et aucune contamination microbiologique.
- Indicateur **délai** (D) qui permet de suivre le temps d'attente matériel au niveau de la laverie et du préparatoire et le temps d'attente cuve au niveau du remplissage. Ils sont remplis quotidiennement. Si aucun retard n'est noté alors un point vert est apposé, sinon c'est une croix rouge. Le but étant de n'avoir aucun temps d'attente.
- Indicateur **coût** (C) qui est représenté par le nombre de panne autoclave. En effet, l'autoclave présente un cout élevé pour le service car si un test est échoué, il doit être

réalisé à nouveau. Le premier test échoué a alors coûté de l'argent autant au niveau du fonctionnement de l'autoclave en lui-même que d'un point de vue main d'œuvre qui perd alors du temps à préparer la charge à nouveau. Si l'autoclave est en panne, aucune charge ne peut être envoyée ce qui peut engendrer des temps d'attente de matériel et donc un potentiel arrêt de la production. Cet indicateur est suivi quotidiennement par un point vert si aucune panne n'a été détectée et une croix rouge s'il y a eu une panne. L'objectif est donc de n'avoir aucune panne.

- Indicateur **implication** (I) est également suivi quotidiennement car il permet de suivre si la réunion a été faite avec l'ensemble des collaborateurs présent. Un point vert est apposé si c'est le cas sinon il faudra mettre une croix rouge. Le but étant que la réunion soit faite tous les jours à 18h.

Ainsi chaque indicateur avec sa lettre ou son signe associé est affiché dans le bureau du service. Chacun d'entre eux est découpé en 31 cases représentant un jour chacune. Ces indicateurs sont remplis selon le code couleur expliqué précédemment et commentés quotidiennement lors du passage de consigne entre l'équipe après-midi et l'équipe soirée.

Un autre outil de management visuel est utilisé dans le service. C'est un tableau permettant de recenser les problèmes rencontrés dans la journée et pour lesquels un plan d'action doit être mis en place. Ce tableau est rempli et commenté quotidiennement. Il indique le problème rencontré, le plan d'action mis en place pour le résoudre, le responsable du suivi de ce plan d'action et l'état d'avancement de la résolution du problème par une roue de Deming.

5. Management d'une unité de production pharmaceutique par mise en place d'un outil de management visuel :

5.1. Expression du besoin :

5.1.1. Organisation initiale et problématiques :

Les agents de préparation du matériel sont chargés de mettre à disposition le matériel stérile nécessaire au fonctionnement du préparatoire et de la division. Différents types de matériel sont utilisés en fonction des lots à fabriquer et des temps de péremption sont à respecter : 96h entre le nettoyage et la stérilisation et 96h entre la stérilisation et l'utilisation. Ainsi, les agents de préparation du matériel ont à disposition le planning des fabrications et le planning du remplissage sur les différentes zones. Ils organisent de manière autonome leur travail pour satisfaire au besoin des différents blocs. Ce planning est un planning « excel » visuel, permettant d'avoir une vue globale de l'avancée des fabrications, de la division et des spécificités des lots : dosage, taille de lot, marché ...

En pratique, le matériel est nettoyé en suivant la méthode du first in first out (FIFO), c'est-à-dire que dès que le matériel est sorti du bloc il est nettoyé, séché, préparé et stérilisé sans prendre en compte son réel besoin au niveau des zones entraînant ainsi des pertes de temps et d'argent. De plus, il y a un déséquilibre des tâches entre les équipes journée (avec présence physique du responsable de service) et soirée/nuit (hors présence physique du responsable de service).

La mise en place d'un nouveau système de gestion de la production intégré, Systems Applications and Products for data processing (SAP), au sein de l'entreprise entraîne la suppression du planning « excel » pour la mise en place d'un planning SAP moins visuel.

Enfin, plusieurs changements vont s'opérer au sein de l'équipe :

- Un processus d'évolution, pour certains, au sein du poste initial afin de pouvoir réaliser d'autres tâches à plus fortes valeurs ajoutées pour l'entreprise et qui devront alors être intégrées dans l'organisation du planning.
- Le départ d'une personne sur un projet.
- Le départ en retraite de deux personnes remplacées par des personnes en contrat dit précaire.

L'équipe encadrante a elle aussi changée avec l'arrivée d'un nouveau responsable (pour remplacement d'un congé maternité) et l'arrivée de l'apprenti.

Tous ces changements complexes ont amené à la réflexion de la mise en place d'un outil d'aide au management. La décision a alors été prise de mettre en place, pour les agents de préparation du matériel, un tableau de management visuel. Pour ce faire plusieurs points sont à considérer :

- Le temps d'ouverture, c'est-à-dire la capacité du service en fonction des équipements (autoclave, matériel disponible...) et de l'équipe en terme de personnels et de compétences.
- L'activité propre au service qui correspond aux différentes tâches à réaliser
- Les temps standards de chaque tâche

L'activité et les temps standards vont définir la charge propre au service, qui corrélée à la capacité disponible, va définir le planning d'activité journalière observable sur le tableau de management visuel.

Ainsi, le prérequis à la mise en place du tableau est la définition des tâches propres à la laverie et du temps standard de chaque tâche.

5.1.2. Les objectifs :

Plusieurs objectifs sont alors attendus concernant la mise en place du tableau de management visuel. Tout d'abord, avoir un planning visuel des tâches à réaliser par les agents de préparation du matériel. Le planning ne sera alors plus organisé en autonomie en lisant le planning de fabrication et de remplissage, mais il sera propre à la laverie. Il sera ajusté en fonction de l'avancée des fabrications et du remplissage et en fonction du travail réalisé par l'équipe précédente. Cet outil sera mis à jour, à la fois par les opérateurs, mais aussi par le manager qui pourra suivre l'adhérence planning et la performance de son service.

Le remplissage et le préparatoire sont les services clients de la laverie. Au niveau du service, l'indicateur à suivre en priorité pour cette étude est donc le temps d'attente matériel. La mise en place du tableau de management visuel a aussi pour objectif de réduire ces temps d'attente. La mise en place d'un planning propre aux agents de préparation du matériel impliquera la standardisation des tâches et la définition d'un temps standard pour chaque tâche.

Le tableau de management visuel, via son fonctionnement devra permettre de lisser la charge de travail sur 24h et en fonction des effectifs présents. Cette répartition des tâches permettra alors de dégager du temps de travail afin de mettre en place les nouvelles tâches attribuées aux agents de laverie.

Enfin, le tableau de management visuel aidera à la formation des nouveaux arrivants qui pourront voir visuellement les différentes tâches à effectuer.

5.2. Méthodes :

5.2.1. L'outil DILO:

5.2.1.1. Définition et objectifs du DILO :

Afin de déterminer les tâches que les agents de préparation du matériel réalisent ainsi que les temps associés à celles-ci, la méthode du « Day In the Life Of » (DILO) a été utilisée. Cette technique consiste à observer un opérateur à son poste de travail pour déterminer le temps dédié à chaque opération. L'objectif n'est pas de comprendre comment il occupe son poste, mais comment le poste l'occupe. Le résultat est une vue précise et fine de son poste. Le DILO doit permettre de restituer la réalité du terrain afin d'identifier un taux d'occupation du poste et de réduire les temps à non-valeur ajoutée permettant ainsi de libérer du temps pour l'attribution d'autres tâches à valeur ajoutée. Une tâche à valeur ajoutée est une activité qui contribue à approvisionner le client en matériel stérile alors qu'une tâche à non-valeur ajoutée ne présente pas d'intérêt pour le client.

L'observation ne doit pas perturber l'agent de préparation du matériel dans sa tâche et doit être neutre, factuelle et quantitative. Pour que l'observation soit représentative, il est recommandé d'observer l'opérateur pendant 2h minimum. Une trame type est utilisée pour collecter les informations nécessaires, c'est-à-dire ce que l'opérateur réalise comme tâche et le temps que cela lui prends (annexe 2). Les différents DILO sont ensuite mis en commun [39].

5.2.1.2. Les observations :

Plusieurs observations ont été réalisées par 3 personnes, 2 personnes du service Lean et l'apprenti de l'UOF, sur toutes les laveries du 31 mars 2016 au 29 avril 2016. Au total, 32h49 d'observation ont été effectuées soit 10h42 pour la laverie R1/R2 , 8h30 pour la laverie R3 et 13h37 pour la laverie R4 comme indiqué dans le tableau 4.

Laverie concernée	Date	Durée (en min)
Laverie R3	01/04/2016	178
Laverie R3	31/03/2016	332
Laverie R4	04/04/2016	104
Laverie R1/R2	06/04/2016	208
Laverie R1/R2	04/04/2016	135
Laverie R4	06/04/2016	181
Laverie R4	13/04/2016	360
Laverie R1/R2	15/04/2016	132
Laverie R1/R2	22/04/2016	167
Laverie R4	29/04/2016	172

Tableau 4 - Récapitulatif des DILO réalisés sur les différentes laveries

5.2.1.3. Résultats des observations :

L'ensemble des résultats sont présentés en annexe 3. Ils ont été classés en fonction du temps processus, c'est-à-dire la valeur ajoutée pour le client, du temps annexe, c'est-à-dire le temps obligatoire en terme de qualité à la tenue du poste mais qui n'apporte rien en terme de valeur pour la production, et le temps de perte qui est la non-valeur ajoutée pour le client.

Répartis par pourcentage, les résultats sont les suivants :

- Temps processus : 47,40%
- Temps annexe : 39,75%
- Perte : 12,85%

L'indicateur du site préconise un taux de non-valeur ajoutée pour un opérateur inférieur à 20%. Les observations ayant montré un pourcentage de perte de 12.85%, aucune action de réduction de la non-valeur ajoutée n'a été entreprise. Le tableau de management visuel permettra alors de lisser la charge de travail.

5.2.2. Chantier Lean :

Lors de la mise en place d'un outil de management visuel, il est essentiel que l'outil soit parlant pour le public à qui il s'adresse. En effet, le contenu, comme la forme du message, doit être adapté afin de donner du sens pour les personnes qui utilisent l'information. Il est

donc indispensable d'associer les personnes qui vont utiliser l'outil à la création, à la mise en place, à la définition des règles et des objectifs. Ceci permettra aux collaborateurs ayant participé à ce chantier d'être des ambassadeurs de ce nouvel outil et impliquera l'équipe qui comprendra pourquoi l'outil est mis en place [39].

Deux jours de chantier Lean concernant ce projet ont été organisés en présence du responsable Lean&Performance et de son stagiaire, du responsable UOF et de son apprenti et de trois opérateurs les 03 et 04 mai.

5.2.2.1. Jour 1 :

Au cours du premier jour, les responsables Lean et SAI ont expliqué l'importance de la mise en place du tableau de management visuel et les objectifs attendus de ce tableau. Les attentes de chacun ont aussi été exposées. Ensuite, une formation a été dispensée par le responsable Lean&Performance rappelant l'origine du Lean et ses principes généraux. De plus, le résultat de la mise en place de tableau de management visuel sur d'autre site a été présenté.

Les résultats du DILO ont été présentés par mes soins et dans leur globalité. C'est-à-dire les temps d'observations réalisés ainsi que les résultats en terme de valeur ajoutée, non-valeur ajoutée et tâches annexes. Comme expliqué précédemment, la réduction du temps de non-valeur ajoutée n'a pas été identifiée comme un des objectifs de la mise en place du tableau, il sera traité dans un second temps, une fois l'outil approprié par les collaborateurs.

Dans un deuxième temps, les différentes tâches qui sont ressorties des observations ont été présentées et ont été validées avec les opérateurs présents. Il est en effet important d'avoir cet accord afin que les collaborateurs n'interprètent pas la mise en place de l'outil comme une surcharge de travail. Puis les temps standards ont été définis. Pour ce faire, les opérateurs ont proposé les temps qui leur semblaient appropriés et ces temps ont été comparés à ceux obtenus lors des DILO. D'une manière générale, les temps étaient semblables entre les propositions des opérateurs et les résultats du DILO. Les particularités propres à chaque laverie ont aussi été actées comme par exemple des temps de rinçage validés différents. Au fur et à mesure, les décisions concernant les différentes tâches et leur temps standard ont été notés sur des post-it® et affichés dans la salle pour une approche visuelle du chantier comme montré sur la figure 12.



Figure 12 - Définition des tâches et des temps standard pendant le chantier Lean

Un bilan de la journée a été réalisé pour terminer.

L'ensemble des résultats sont présentés en annexe 4 avec les tâches communes aux trois laveries, les tâches par laverie et les nouvelles tâches avec leur temps standard.

5.2.2.2. Jour 2 :

Les trois opérateurs présents pendant le chantier Lean sont des opérateurs rattachés à la laverie R4. Cette laverie accueille deux types de dosage, le dosage curatif et le dosage préventif. Lors des campagnes préventives, environ 7 lots sont réalisés par semaine, lors des campagnes curatives se sont environ 12 lots qui sont à fabriquer et divisés par semaine ce qui augmente le travail à effectuer en laverie. Les opérateurs ont donc émis des doutes concernant l'utilisation du tableau lors d'une campagne curative expliquant que la capacité était inférieure aux tâches à effectuer. Il a donc été décidé de simuler l'utilisation d'un tableau de management visuel en semaine préventive et curative lors du jour 2. Cet exercice a pour objectif de répondre aux questions des opérateurs et de les familiariser à l'utilisation de l'outil.

Pour ce faire, un exemple de trame de tableau a été affiché au mur et des post-it® de longueur correspondant au temps standard de chaque tâche ont été créés (figure 13 et 14). Puis, l'utilisation du tableau sur une semaine préventive puis sur une semaine curative a été simulée. Différentes couleurs ont été utilisées :

- Noms des opérateurs : bleu
- Les tâches : vert

- Envoi ou déchargement de l'autoclave : orange
- Tâches annexes : bleu
- Pause et passage de consigne : jaune
- Temps libre dégagé : rose



Figure 13 - Simulation d'une semaine préventive (ligne supérieur) et d'une semaine curative (ligne inférieur) sur le tableau de management visuel

R4							
	00h - 1h	1h - 2h	2h - 3h	3h - 4h	4h - 5h	5h - 6h	6h - 6h30
Op1	C	Cuve fab	D	C	Gants		D
Op2	C	Cuve fab	D	C	Cuve div		D
Op3	D	PESEE	Mat remplissage			C	Cuve div
Op4		D	C	Mat fab	D	C	Cuve fab
						Nett. P4	

R4							
	00h - 1h	1h - 2h	2h - 3h	3h - 4h	4h - 5h	5h - 6h	6h - 6h30
Op1	Mat remplissage	C	Gants			D	Cuve div
Op2	Cuve div	C	Mat remplissage			D	C
Op3	Cuve fab	D	C	Cuve fab	D	C	Mat fab
Op4	Cuve div	D	C	Mat remplissage		Nett. P4	

Figure 14 - Schématisation d'une semaine préventive (tableau supérieur) et d'une semaine curative (tableau inférieur) au niveau de la laverie 4

Il en ressort que du temps libre peut être dégagé lors d'une semaine en préventif et que la capacité actuelle est utilisée totalement lors d'une semaine en curatif mais qu'elle est suffisante.

Au terme de la journée, un plan d'action pour continuer le projet a été établi et un bilan a été réalisé.

5.2.2.3. Bilan du chantier Lean :

A la fin des deux jours, un bilan a été demandé à l'ensemble des participants. Les agents de préparation du matériel ont apprécié d'avoir participé à ce chantier Lean et d'être entendu. Ils estiment avoir une vision plus globale de ce que sera le tableau de management visuel mais soulèvent des inquiétudes quant à son utilisation en routine notamment concernant les aléas de production. Il en ressort également la crainte du jugement des opérateurs des autres laveries par rapport à ce changement. Après ces deux jours de chantier Lean, ils sont d'accord sur le principe de mise en place de l'outil et ont compris son fonctionnement. Ils mettent en avant eux même des arguments pour sa mise en place (cahier de consigne plus visuel, aide pour la formation et l'information) mais attendent de voir l'utilisation en routine avec le reste de l'équipe et en fonction des imprévus de production.

L'équipe encadrante dresse également un bilan positif. Réaliser un chantier Lean d'une telle ampleur en deux jours était un beau défi. La participation a été très active et les agents de préparation du matériel ont très bien coopérés. On peut remarquer qu'ils n'hésitent pas à exprimer leurs craintes et leurs doutes entraînant des débats constructifs. L'outil de management visuel ayant déjà fait ses preuves dans d'autres entreprises, l'équipe encadrante a hâte de voir l'outil vivre au sein de la laverie. Il faudra insister sur le fait que cet outil est le leur et qu'ils doivent se l'approprier au mieux, l'équipe encadrante ayant un rôle d'animateur crucial notamment au démarrage du projet sur le terrain.

5.3. Passage en routine :

5.3.1. Choix de l'emplacement et de la trame :

La première étape a été le choix de l'emplacement, très vite, il a été décidé de positionner le tableau au niveau du bureau UOF. Ne pas le positionner au milieu d'un couloir permet aux agents de préparation du matériel de s'approprier leur propre outil à un endroit qui leur est dédié et de formaliser le passage de consigne dans le bureau. Deux tableaux de 100 x 150 cm ont été installés.

Le tableau doit répondre à différents critères prédéfinis et ayant fait leur preuve sur d'autres sites. Tout d'abord, doivent être visible la journée en cours et la journée du lendemain. De plus, la différence entre les activités réellement effectuées par rapport à celles planifiées doit être visible de manière distincte et une partie du tableau doit être réservée à la mise en évidence des problèmes. En effet, on doit pouvoir clairement comprendre pourquoi ce qui avait été prévu n'a pas été réalisé.

Les effectifs présents seront également affichés, ainsi que la matrice de compétences de l'ensemble du personnel.

La maille de temps sera de 24h puisque les 4 équipes d'agents de préparation du matériel se relayent sur une journée. Des magnets seront créés pour chaque tâche, la longueur de chaque magnet correspondant au temps standard définis pour réaliser la tâche.

5.3.2. Règle de fonctionnement :

Au niveau des règles de fonctionnement, le responsable du service, ou une personne déléguée, doit à 17h30 imprimer les plannings de fabrication et de production et planifier la journée du lendemain en fonction. C'est-à-dire disposer, en collaboration avec les opérateurs, les magnets pour organiser la journée du lendemain. Les plannings imprimés seront affichés sur le tableau. Il est également en charge de placer sur le tableau les ressources présentes.

Les plannings seront également imprimés à 11h45 car ils reflètent l'activité de la soirée, de la nuit et du matin et permettront à l'équipe d'après-midi d'ajuster leur activité.

Le responsable du service, ou une personne déléguée, est également chargé, lors des passages de consigne de 12h et de 18h, d'animer le passage de consigne avec les opérateurs, d'évoquer les problèmes qui ont pu être rencontrés et de valider des actions (via un autre outil de management visuel) pour rendre robuste la planification des tâches. Les agents de préparation du matériel de soirée et de nuit ont été formés à l'utilisation du tableau à son démarrage et l'utilisent en autonomie. A la mise en place du tableau, il est important que le responsable, ou une personne déléguée, fasse un point, sur le terrain, à mi-poste avec les opérateurs pour connaître l'évolution des activités à réaliser.

Chaque opérateur qui finit son poste est chargé au moment du passage de consigne de mettre à jour le tableau. C'est-à-dire qu'il doit mettre en évidence ce qu'il a réalisé par rapport à ce qui était prévu. Si la tâche n'a pas été réalisée il doit noter dans la partie problème rencontré la raison de ce retard. Ensuite, avec l'aide de l'opérateur qui prend son poste, il ajuste le planning de celui-ci, si les tâches prioritaires n'ont pas été réalisées.

5.3.3. Version 1 :

Pour la première version du tableau de management visuel, il a été décidé d'afficher la journée en cours sur un tableau et la journée du lendemain sur le tableau d'à côté. Entre la

journee en cours et celle du lendemain, des parties étaient réservées pour afficher les arrêts planifiés, les diverses consignes et les problèmes rencontrés.

Tout à gauche étaient affichés, les plannings de fabrication et de remplissage, soit 5 feuilles à A4 (1 pour l'ensemble des fabrications et 1 par remplisseuse) et en dessous le « parking des tâches ». Les consignes et la matrice de compétence étaient affichées sur un tableau à part.

Au niveau de la trame pour un jour, la laverie R1&R2 est au-dessus de la laverie R3, elle-même au-dessus de la laverie R4, chaque zone est représentée par une couleur. Pour chaque zone, au-dessus, une place est laissée libre pour noter les remarques spécifiques. Pour chaque équipe, il est noté à gauche, les initiales de l'opérateur présent puis une ligne pour les horaires, une ligne pour mettre les magnets des tâches à réaliser et une ligne pour mettre, en fin de poste, les magnets des tâches réalisées. Pour chaque zone, il faut lire de haut en bas l'équipe de nuit, puis celle de matin, puis celle d'après-midi et enfin celle de soirée (tableau 5 et figure 15).

Laverie 1 & 2	Remarques							
	Op1	<i>00h – 1h</i>	<i>1h – 2h</i>	<i>2h – 3h</i>	<i>3h – 4h</i>	<i>4h – 5h</i>	<i>5h – 6h</i>	<i>6h – 6h30</i>
		Prévu						
		Réalisé						
	Op2	<i>6h – 7h</i>	<i>7h – 8h</i>	<i>8h – 9h</i>	<i>9h – 10h</i>	<i>10h – 11h</i>	<i>11h – 12h</i>	<i>12h – 12h30</i>
		Prévu						
		Réalisé						
	Op3	<i>12h – 13h</i>	<i>13h – 14h</i>	<i>14h – 15h</i>	<i>15h – 16h</i>	<i>16h – 17h</i>	<i>17h – 18h</i>	<i>18h – 18h30</i>
		Prévu						
		Réalisé						
	Op4	<i>18h – 19h</i>	<i>19h -20h</i>	<i>20h – 21h</i>	<i>21h – 22h</i>	<i>22h – 23h</i>	<i>23h – 00h</i>	<i>00h - 00h30</i>
		Prévu						
		Réalisé						

Tableau 5 - Matrice du tableau de management visuel pour la laverie 1&2

Au niveau des magnets, un code couleur est instauré en fonction des zones pour les activités de routine. Ainsi, la zone R1&R2 est rouge, la zone R3 est verte et la zone R4 est bleue. Pour les tâches communes aux trois laveries, des couleurs spécifiques ont été attribuées aux tâches. Pour un matériel, par exemple, une cuve de fabrication, aucune séparation n'est réalisée entre les tâches de nettoyage, séchage et emballage. Ainsi le magnet « cuve de fabrication » correspond au nettoyage, séchage et emballage.

Au niveau de la matrice des temps, 5 minutes correspondent à 1 cm.

Le tableau de management visuel a été lancé le 13 juin 2016 en phase pilote le temps que les opérateurs s'habituent à l'utiliser. L'utilisation en routine a débuté le 20 juin 2016.



Figure 15 - Vue globale du tableau de management visuel – première version

5.3.4. Version 2 :

Une nouvelle version du tableau a été mise en place le 22 juillet pour s'adapter au mieux à l'utilisation du tableau. Les plannings ont été supprimés, ils ne sont plus affichés mais mis à disposition dans une bannette. Ainsi de la place s'est libérée sur le tableau, les différentes équipes pour une laverie se suivent et la journée en cours a été placée au-dessus de la journée suivante.

Les magnets ont aussi été revus, les tâches ont été découpées suivant les actions de nettoyage, séchage et emballage. Différentes couleurs sont utilisées en fonction des tâches. La matrice de temps reste inchangée (figure 16).

Un parking de tâches plus visuel a été élaboré permettant d'attribuer à chaque magnet une place de rangement.

La nouvelle configuration du tableau permet de mettre à disposition plus de place pour noter les consignes, les arrêts spécifiques et les problèmes rencontrés qui ressortent alors de manière beaucoup plus visuelle.



Figure 16 - Vue globale du tableau de management visuel - deuxième version

5.4. Résultats et discussions :

Malgré quelques réticences lors de la mise en place de l'outil, les agents de préparation du matériel ont bien compris le fonctionnement du tableau de management visuel et l'utilisent au quotidien.

Après 8 semaines d'utilisation, on note une amélioration de la performance de la laverie. En effet, de la semaine 25 à la semaine 32, 205 minutes d'attente du matériel en zone ont été comptabilisées contre 504 les 8 semaines précédentes (de la semaine 17 à la semaine 24). Ces données sont optimistes mais il faudra juger la pérennité de cette amélioration au long terme. Deux augmentations du temps d'attente matériel sont observables en S29 et S31, elles sont

due à la présence de fibres dans le bol après autoclavage. Le bol ne peut donc pas être utilisé et doit être retourné à la laverie pour être lavé, ensaché et stérilisé à nouveau. Pour pallier à ce problème, une étude est en cours afin de mettre en place un support sur la nacelle d'autoclave permettant de stériliser le bol à l'envers.

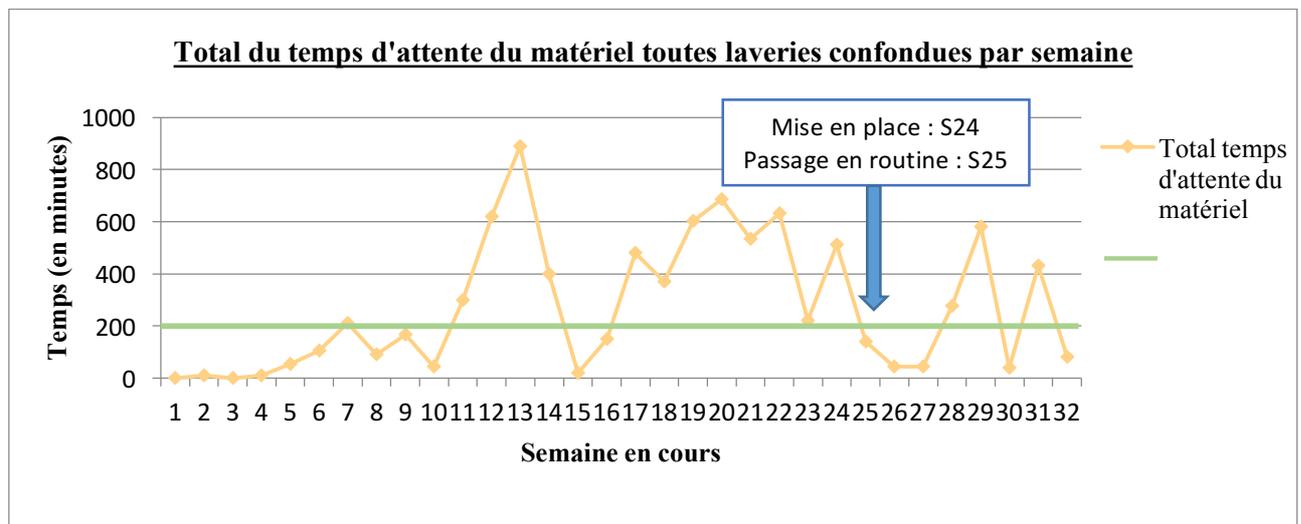


Figure 17 - Temps d'attente matériel toutes zones confondues de la semaine 1 à la semaine 32 de l'année 2016

Quelques difficultés ont été rencontrées notamment la difficulté de planifier la charge de travail sur les prochaines 24h. Certaines activités sont planifiables à l'avance mais étant donné que la charge de travail de la laverie dépend de l'avancé de la production en fabrication et au remplissage, l'heure à laquelle les tâches doivent être réalisées peut varier sur la journée. L'ajustement de planning se réalise donc essentiellement au moment du passage de consigne entre l'opérateur qui quitte son poste et celui qui prend son poste en fonction de l'avancée de la production sur son poste. Ce temps d'échange est crucial et doit être respecté par les opérateurs.

La première version du tableau posait quelques problèmes car les magnets n'étaient pas divisés par tâche. Par exemple, il y avait un magnet « cuve de fabrication » pour les activités de nettoyage, séchage et emballage. En pratique, il s'avère qu'un opérateur réalise le nettoyage. Et le séchage est réalisé par un autre opérateur. La mise en place de la deuxième version a permis de découper les magnets : il y a un magnet qui correspond au nettoyage de la cuve et un autre qui correspond à son séchage. Ainsi, l'ajustement de l'activité à réaliser par chaque opérateur est plus précis.

Le tableau, en plus d'être très efficace pour une utilisation lors d'une activité de production normale, s'est avéré très performant lors de la planification de situation de production plus critique. Par exemple lorsque la production est arrêtée plusieurs jours (arrêt technique pour maintenance) et qu'il faut redémarrer l'activité, il y a un ordre prioritaire pour préparer le matériel à stériliser. Le tableau permet alors de répartir les activités et de suivre au plus près leur avancement afin d'optimiser le redémarrage de la production.

Enfin, la mise en place d'un tableau de management visuel nécessite une très grande implication et présence du responsable ou de son représentant, notamment, lors du démarrage de l'outil où il est nécessaire de réaliser un suivi du tableau. En effet, il est essentiel d'être présent pour superviser les actions que les opérateurs ont à réaliser sur le tableau de management visuel et de s'assurer que celui-ci est bien suivi. Ceci permet également au responsable de pouvoir suivre au plus près les activités qui sont réalisées et d'être informé en permanence des éventuels retards ou problèmes qui peuvent être rencontrés. Cela lui permet donc de communiquer avec son homologue en répartition sur d'éventuel problématique et retard de mise à disposition du matériel.

5.5. Les prochaines étapes :

Le tableau de management visuel est maintenant utilisé en routine au niveau du service UOF. Une deuxième phase du projet aura lieu au cours du deuxième trimestre. Elle sera coordonnée par une équipe projet spécialisée sur le sujet. Cette deuxième phase devra permettre d'optimiser l'utilisation de l'outil mais également de challenger les pratiques avec la mise en place de moyens d'amélioration continue permettant d'aider le travail des agents de laverie. Le but étant de réduire le temps de chaque tâche pour gagner en productivité.

CONCLUSION

THÈSE SOUTENUE par Anaïs PILLOT

L'unité de production pharmaceutique est une entité à part entière jouant un rôle essentiel dans la production du médicament afin de répondre aux exigences en termes de qualité, d'efficacité, de pureté et de sûreté. La démarche Lean propose différents outils afin d'améliorer la gestion d'une unité de production pharmaceutique dont le management visuel. Il permet, par la création d'habitudes d'organisation du travail, de rendre visible les écarts par rapport à un standard et d'encourager les comportements ou réactions pour revenir à une situation normale.

L'amélioration de la gestion de l'activité d'une unité de production pharmaceutique peut être réalisée par la mise en place d'un outil de management visuel. Une étude a été réalisée au sein de la laverie, assimilable à une unité de production pharmaceutique. Après un travail préliminaire permettant entre autre de standardiser les tâches, la mise en place d'un outil de type tableau de bord a montré des résultats satisfaisants avec une baisse des temps d'attente matériel. Cet outil permet également, pour le manager de l'unité, d'avoir une vue globale de la charge de travail à réaliser par ses collaborateurs et de la répartir en fonction de différents paramètres tels que la présence au poste, la compétence, le degré d'autonomie... Il facilite le passage de consignes au niveau des agents de préparation du matériel et permet de mettre en évidence les écarts entre ce qui a été planifié et ce qui est réalisé. La raison des écarts est également identifiée et un plan d'action est initié permettant une résolution d'autant plus efficace des problèmes. Ainsi, la gestion de l'activité de la laverie est améliorée. Le responsable, par l'animation du passage de consignes, est recentré sur sa fonction en recherchant la performance individuelle de chacun de ses collaborateurs. Il peut alors rapidement réagir en réorganisant à court terme la charge de travail pour pallier aux problèmes rencontrés et prévenir si nécessaire son client (utilisateur du matériel préparé). La productivité du service est améliorée permettant une réduction des coûts engendrés par ses arrêts.

Dès la phase de conception de l'outil, il est essentiel d'impliquer les utilisateurs finaux afin qu'ils s'approprient l'outil. Le fonctionnement devra être formalisé pour permettre la pérennité de l'outil.

Bien que la mise en place d'un outil de management visuel nécessite un travail préliminaire important, il permet d'observer rapidement des résultats concluants afin d'améliorer la gestion de l'activité d'une unité de production pharmaceutique.

Le Directeur de thèse,

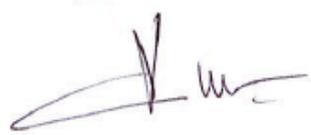
Le Président,

Vu pour l'autorisation de Soutenance

P. NOURIGAT

C. Archès

Dijon, le 12/11/16
Le Vice-Doyen,



Y. ARTUR

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1] M. Jean-Paul, C. Danièle, and P. Jérôme, *Code de la Santé Publique 2016 - Article L5111-1*, 30ème édition. DALLOZ, 2016.
- [2] Les entreprises du médicament (LEEM), “Bilan économique 2016 des Entreprises du Médicament [LEEM] en France.” [Online]. Available: <http://www.leem.org/bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-edition-2016>. [Accessed: 22-Nov-2016].
- [3] Ministère des Affaires sociales et de la Santé, “Le développement du médicament,” 27-Sep-2016. [Online]. Available: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-developpement-du-medicament>. [Accessed: 22-Nov-2016].
- [4] Ordre National des Pharmaciens, “Le médicament.” [Online]. Available: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-medicament>. [Accessed: 22-Nov-2016].
- [5] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, “Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain - Avis aux demandeurs,” Sep. 2014.
- [6] T. GHOUT, “Maîtrise de la libération pharmaceutique des lots de production industrielle,” Thèse pour le diplôme d’Etat de docteur en pharmacie, Faculté des sciences pharmaceutique, Université Toulouse III Paul Sabatier, 2015.
- [7] LEEM - Les entreprises du médicament, “Comment se décide une autorisation de mise sur le marché?,” 05-May-2011. [Online]. Available: <http://www.leem.org/article/lamm>. [Accessed: 22-Nov-2016].
- [8] Les entreprises du médicament (LEEM), “La réglementation du médicament.”
- [9] Ministère des Affaires sociales et de la Santé, “Autorisations temporaires d’utilisation (ATU),” 27-Sep-2016. [Online]. Available: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le->

marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu. [Accessed: 22-Nov-2016].

[10] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, “Qu’est ce qu’une autorisation temporaire d’utilisation?” [Online]. Available: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0). [Accessed: 22-Nov-2016].

[11] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, “Caducité des AMM et des enregistrements.” [Online]. Available: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Caducite-des-AMM-et-des-enregistrements/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Caducite-des-AMM-et-des-enregistrements/(offset)/5). [Accessed: 22-Nov-2016].

[12] HAS Haute Autorité de Santé, “La Commission de la Transparence (CT) - Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement.” [Online]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/commission_transparence_2014_v4.pdf. [Accessed: 22-Nov-2016].

[13] Citizen press, “Zoom sur les avis d’efficience – Évaluer le juste coût des progrès en santé,” *Webzine HAS*, Nov. 2015.

[14] Ministère des Affaires sociales et de la Santé, “La fixation des prix et du taux de remboursement,” 11-Oct-2016. [Online]. Available: <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>. [Accessed: 22-Nov-2016].

[15] Les entreprises du médicament (LEEM), “Conditionnement des médicaments : Pourquoi il est si important pour le patient,” *www.leem.org*, vol. Les essentiels du médicament, Mieux comprendre le médicament et ceux qui le font.

[16] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, *Bonnes pratiques de fabrication*, vol. Bulletin officiel n°2015/12 bis Fascicule spécial. 2016.

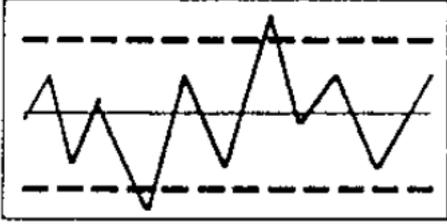
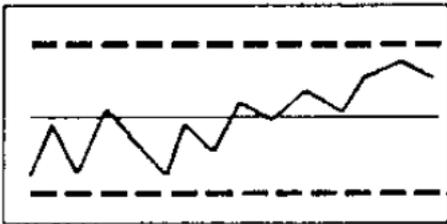
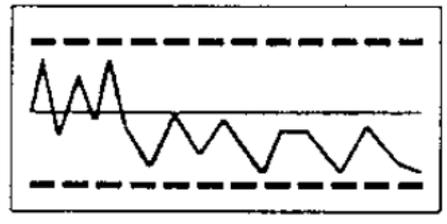
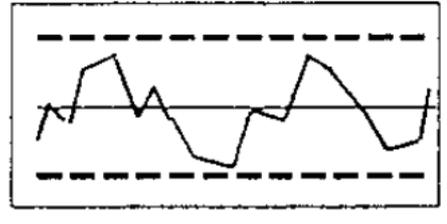
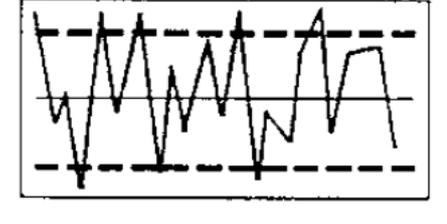
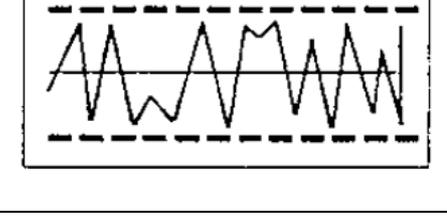
[17] European Commission, *Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use*, vol. Volume 4. Brussels, 2008.

- [18] Ordre national des pharmaciens, “La qualité de la chaîne du médicament à l’heure de la mondialisation.” Les cahiers de l’Ordre national des pharmaciens, Nov-2013.
- [19] ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, “Organisation de la pharmacovigilance nationale.” [Online]. Available: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0). [Accessed: 22-Nov-2016].
- [20] “Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem).” .
- [21] Arthur D Little, “Observatoire sur les investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France,” 2014, p. 22.
- [22] Roland Berger, “Comment relancer la production pharmaceutique en France,” 2104.
- [23] M. PILLET, C. MARTIN-BONNEFOUS, P. BONNEFOUS, and A. COURTOIS, *Gestion de production*, 5ème édition. Edition d’organisation, 2011.
- [24] G. PIEN, “Optimisation organisationnelle au sein d’une unité de remplissage aseptique,” Thèse pour le diplôme d’Etat de docteur en pharmacie, Université de Caen Normandie, UFR des Sciences Pharmaceutiques, 2015.
- [25] F. X.-171 Norme AFNOR, *Système de management de la qualité - Indicateurs et tableaux de bord*. 2000.
- [26] Taiichi Ohno, *Toyota Production System: Beyond Large-Scale Production*. Productivity Press, 1988.
- [27] Lean Enterprise Institute, Inc., *Lean Lexicon*, 5th Edition. 2014.
- [28] M. CHAUMET, “Ce qu’il faut savoir sur le lean management,” 12/09/2011, vol. L’Express.

- [29] B. LYONNET, “Amélioration de la performance industrielle : vers un système de production Lean adapté aux entreprises du pôle de compétitivité Arve Industries Haute-Savoie Mont-Blanc,” Thèse présentée à l’Ecole Polytechnique de l’Université de Savoie, Spécialité : Génie Industriel, Université Savoie Mont Blanc, 2010.
- [30] T. VALANCE, “Le lean : principes, outils, application en industrie pharmaceutique et limites d’une démarche d’amélioration continue issue de l’automobile,” Thèse pour le diplôme d’Etat de docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie de Marseille, 2012.
- [31] E. VATTIER, “Les outils du lean manufacturing : application pratique en atelier de production,” Thèse pour le diplôme d’Etat de docteur en pharmacie, Faculté des sciences pharmaceutique, Université Toulouse III Paul Sabatier, 2014.
- [32] F. OLIVIER, “L’approche Lean : méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique,” Sciences pharmaceutique, 2009.
- [33] M. Alexandre and A. Raynald, “Articulation entre l’ergonomie et le lean manufacturing chez PSA,” *Activités*, 15-Oct-2012. [Online]. Available: <https://activites.revues.org/468>. [Accessed: 28-Nov-2016].
- [34] F. REZIGUE, “Le Lean Six Sigma ou comment lier Productivité et Qualité pour améliorer la Performance - Application sur le projet ‘TRS-Lignes Critiques’ dans un site industriel pharmaceutique en appliquant une méthodologie de type DMAIC,” Thèse pour le diplôme d’Etat de docteur en pharmacie, U.F.R des Sciences Pharmaceutiques de Tours “Philippe MAUPAS”, Université François Rabelais, 2014.
- [35] A. PEZET, “Les laboratoires se soignent au lean,” *21/01/2010*, vol. L’Usine Nouvelle, no. 3176.
- [36] C. HOHMANN, *Guide pratique des 5S et du management visuel*, 2ème édition. Eyrolles, 2010.
- [37] N. X. 50. 31. Norme AFNOR, *Organisation et gestion de la production industrielle. Concepts fondamentaux de la gestion de production.* .

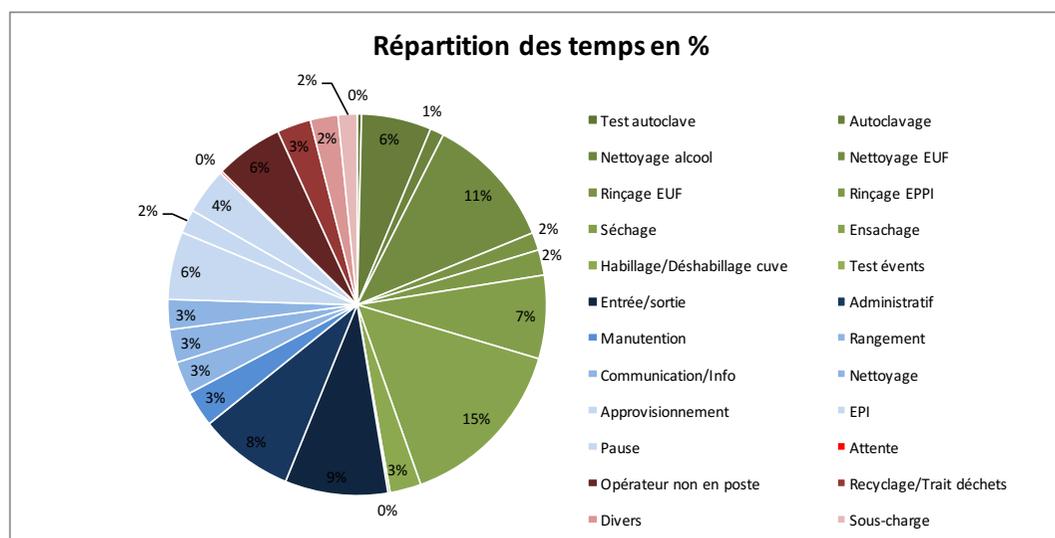
- [38] M. PILLET, *Appliquer la maîtrise statistique des processus (MSP/SPC)*, 4ème édition. Edition d'organisation, 2005.
- [39] M. GASSMANN, "La place du management visuel dans le pilotage de la performance globale d'une unité de production pharmaceutique," Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Lorraine, 2012.
- [40] Benoit Durand-Tisnes / Directeur Associé WAYDEN, "Manager c'est gérer le changement : la courbe de deuil," *Les Echos*, 18-Dec-2014.
- [41] M. GREIF, *L'Usine s'affiche*, Editions d'Organisation., 2ème édition vols. 2016.
- [42] *Pharmacopée Européenne*, 8ème édition. Conseil de l'Europe, Strasbourg, 2014.
- [43] ALLO Olivier, BLANC Pascale, and M.-A. DALMASSO, *Pharmacie Galénique B.P.*, 3ème édition. WOLTERS KLUWER, 2013.

Annexe 1 : Les types de dérives observés sur une carte de contrôle

 <p>A control chart with a central horizontal line and two dashed horizontal lines above and below. A jagged line representing data points fluctuates around the center, but one peak significantly exceeds the upper dashed line.</p>	<p>Point hors limite</p>
 <p>A control chart with a central horizontal line and two dashed horizontal lines above and below. A jagged line representing data points shows a clear upward trend, starting near the center and ending near the upper dashed line.</p>	<p>Tendance à la dérive</p>
 <p>A control chart with a central horizontal line and two dashed horizontal lines above and below. A jagged line representing data points starts near the center, then shifts downward to fluctuate around a lower level, crossing the lower dashed line.</p>	<p>Glissement</p>
 <p>A control chart with a central horizontal line and two dashed horizontal lines above and below. A jagged line representing data points shows a regular, repeating pattern of peaks and troughs, characteristic of a cyclical phenomenon.</p>	<p>Phénomène cyclique</p>
 <p>A control chart with a central horizontal line and two dashed horizontal lines above and below. A jagged line representing data points shows extreme, irregular fluctuations, with many points touching or crossing the control limits.</p>	<p>Procédé instable</p>
 <p>A control chart with a central horizontal line and two dashed horizontal lines above and below. A jagged line representing data points shows irregular fluctuations with varying amplitudes and frequencies, suggesting a mixture of different data sources or populations.</p>	<p>Mélange de population</p>

Annexe 3 : Résultats par répartition en temps processus, annexe et perte des observations effectuées en laverie R1&R2, R3 et R4 du 31/03 au 29/04

	Processus										Annexe									Perte					
	Test autoclave	Autoclavage	Nettoyage alcool	Nettoyage EUF	Rinçage EUF	Rinçage EPPI	Séchage	Ensachage	Habillage/Déshabillage cuve	Test événements	Entrée/sortie	Administratif	Manutention	Rangement	Communication	Nettoyage	Approvisionnement	EPI	Pause	Attente	Opérateur non en poste	Recyclage	Divers	Sous-charge	Total
Total	0:06	1:35	0:19	3:01	0:24	0:34	1:53	4:00	0:42	0:03	2:21	2:10	0:49	0:44	0:45	0:40	1:32	0:32	1:03	0:03	1:33	0:46	0:38	0:26	26:46:20
% Général	0,37	5,97	1,18	11,32	1,50	2,15	7,06	14,98	2,66	0,19	8,78	8,11	3,05	2,78	2,80	2,55	5,75	2,02	3,92	0,19	5,79	2,89	2,37	1,62	100%
% Relatif	0,79	12,60	2,50	23,89	3,17	4,53	14,90	31,61	5,62	0,39	22,08	20,40	7,67	6,98	7,05	6,41	14,47	5,08	9,87	1,45	45,05	7,27	18	13	100%
	47,40%										39,75%									12,85%					100%



Annexe 4 : Tâches à réaliser par les agents de préparation du matériel et leur temps standard

Description	Durée (en heures)	Durée (en minutes)
TACHES COMMUNES AUX 3 LAVERIES		
Administratif + lancement charge	00:15	15
Déchargement bloc	00:30	30
Passage de consigne (début/fin de poste)	00:30	30
Rangement commande	01:00	60
Check list	00:30	30
Nettoyage P4	00:45	45
Pause	00:21	21
Retard	01:00	60
Formation		
Lecture procédure		
Laverie 1/2		
Cuve de fabrication (avec 2 événements)	01:15	75
Cuve de fabrication (avec 2 événements) ATLAS	01:30	90
Matériel de fabrication R1	01:30	90
Matériel de fabrication R2	01:30	90
Cuve de division (avec 2 événements)	01:35	95
Cuve de division (avec 2 événements) ATLAS	01:50	110
Matériel de bouchage démarrage R1 (avec circuit azote) (gants)	03:30	210
Matériel de bouchage secours R1 (bol + outils)	03:00	180
7 Events R1 (en VA)	01:00	60

Description	Durée	Durée (en minutes)
Laverie 1/2 (suite)		
Matériel de bouchage démarrage R2 (avec circuit azote) (gants)	03:30	210
Matériel de bouchage secours R2 (bol + outils)	03:00	180
7 Events R2(en VA)	01:00	60
Matériel de remplissage R1 (PNR, Pompe/aiguille, petit matériel)	03:00	180
Matériel de remplissage R2 (PNR, Pompe/aiguille, petit matériel)	02:30	150
Matériel de nettoyage (5 balais)	00:30	30
Petit matériel (si besoin)	01:00	60
Laverie 3		
Cuve de fabrication (avec 2 événements)	01:00	60
Matériel de fabrication	01:00	60
Cuve de division (avec 2 événements)	01:20	80
Matériel de bouchage démarrage (avec circuit azote)	02:30	150
Matériel de bouchage secours (bol + outils)	02:00	120
7 Events (en VA)	01:00	60
Matériel de remplissage (PNR, Pompe/aiguille, petit matériel)	02:30	150
Manchettes et goulottes	02:30	260
Matériel de nettoyage (5 balais)	00:30	30
Petit matériel (si besoin)	01:00	60
Laverie 4		
Cuve de fabrication (avec 2 événements)	01:00	60
Matériel de fabrication	01:00	60
Cuve de division (avec 2 événements)	01:20	80

Description	Durée	Durée (en minutes)
Laverie 4 (suite)		
Matériel de bouchage démarrage (avec circuit azote)	02:30	150
Matériel de bouchage secours (bol + outils)	02:00	120
7 Events (en VA)	01:00	60
Matériel de remplissage (PNR, Pompe/aiguille, petit matériel)	03:00	180
8 Gants	02:30	150
Matériel de nettoyage (5 balais)	00:30	30
Petit matériel (si besoin)	01:00	60
TACHES TRIMESTRIELLES		
Préparation des tuyaux pour un jeu	01:00	60
Changement des tuyaux	01:00	60
NOUVELLES TACHES		
Pesée	01:00	60
Filtration + Cartouches	01:15	75
Maintenance 1er niveau		
Cartouche avant utilisation		
AUTRES		
Mat remplissage secours	03:00	180
Mat remplissage secours	02:30	150

TITRE DE LA THÈSE :

AMELIORATION DE LA GESTION DE L'ACTIVITE D'UNE UNITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE GRACE AU MANAGEMENT VISUEL

AUTEUR : ANAIS PILLOT

RESUMÉ :

La chaîne de fabrication du médicament est organisée autour d'unités de production pharmaceutique soumises à différents flux. La gestion de l'activité de chaque unité est essentielle au bon déroulement des opérations de fabrication dans un souci d'efficacité, de pureté et de sûreté du médicament produit. Afin de suivre l'activité de production, des indicateurs de performance peuvent être utilisés. Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique s'appuie sur la démarche Lean pour améliorer ses pratiques. Un des outils proposés pour l'amélioration de la gestion de l'activité est le management visuel.

L'étude présente les différentes étapes de mise en place d'un outil de type tableau de bord au sein d'une unité de production pharmaceutique : la laverie. Il a pour but d'améliorer la performance de l'unité et permet de visualiser l'état d'avancement des différentes tâches entre le planifié et le réalisé. Les différents acteurs sont recentrés sur leur fonction.

Pour l'efficacité de l'outil, il est essentiel que l'ensemble des utilisateurs finaux s'implique dès la phase de conception du projet. Les règles de fonctionnement doivent être claires afin de pérenniser l'utilisation de l'outil.

MOTS-CLÉS : Unité de production pharmaceutique – Lean – Management visuel – Tableau de bord