Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

N° de thèse : 68

THESE

Présentée à l'UFR Sciences de Santé de Dijon

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

soutenue publiquement le 20/12/2019

par

BERTHOU Camille

Née le 28 avril 1994 à Saint-Rémy (71)

PILOTAGE DE LA PERFORMANCE OPERATIONNELLE : IMPACT SUR LA GESTION D'UNE UNITE DE PRODUCTION

JURY :	**Mme CHAMBIN Odile**	**(Présidente)**
	Mme CACHIA Claire	**(Directrice)**
	Mme FROMONT Eva	**(Membre invité)**
	Mme CACHIA Charlotte	**(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, plagiats, reproductions illicites encourt une poursuite pénale

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

N° de thèse : 68

THESE

Présentée à l'UFR Sciences de Santé de Dijon

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

soutenue publiquement le 20/12/2019

par

BERTHOU Camille

Née le 28 avril 1994 à Saint-Rémy (71)

PILOTAGE DE LA PERFORMANCE OPERATIONNELLE : IMPACT SUR LA GESTION D'UNE UNITE DE PRODUCTION

JURY :	**Mme CHAMBIN Odile**	**(Présidente)**
	Mme CACHIA Claire	**(Directrice)**
	Mme FROMONT Eva	**(Membre invité)**
	Mme CACHIA Charlotte	**(Membre invité)**

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

Vice-doyen : Mme Christine MARIE

Professeurs

ARTUR Yves	Biochimie générale et clinique
CHAMBIN Odile	Pharmacotechnie
GROS Claude	Chimie organique
HEYDEL Jean-Marie	Biochimie, biologie moléculaire
LESNIEWSKA Eric	Biophysique
MARIE Christine	Physiologie
OFFER Anne-Claire	Pharmacognosie
TESSIER Anne	Physiologie
VERGELY-VANDRIESSE Catherine	Physiopathologie, génétique

PU-PH

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

Professeurs Emérites

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

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille	Pharmacotechnie
ASSIFAOUI Ali	Pharmacotechnie
BASSET Christelle	Immunologie, hématologie
BERARD Véronique	Pharmacotechnie
BOUYER Florence	Pharmacologie
BOUYER Frédéric	Chimie physique, Chimie générale
CACHIA Claire	Biomathématiques
COLLIN Bertrand	Pharmaco-imagerie, radiopharmacie
DESBOIS Nicolas	Chimie organique
FAURE Philippe	Biochimie générale et clinique
GUELDRY Serge	Biologie cellulaire
GUERRIAUD Matthieu	Droit pharmaceutique
LEMAITRE Jean-Paul	Bactériologie
NEIERS Fabrice	Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
ROCHELET Murielle	Chimie analytique
SEGUY Nathalie	Mycologie médicale, botanique
VIENNEY Fabienne	Biophysique
WENDREMAIRE Maëva	Toxicologie

MCU-PH

FAGNONI Philippe	Pharmacie clinique
LIRUSSI Frédéric	Toxicologie, toxicovigilance
SAUTOUR Marc	Biodiversité végétale et fongique
SCHMITT Antonin	Pharmacologie, Pharmacie clinique

PRCE

ROUXEL Virginie	Anglais

PAST

BERNARD Dominique-Alain
CADOT Rachel
CRANSAC Amélie

ATER

BARBIER Elodie	Chimie analytique
BRUGUIERE Antoine	Pharmacognosie

NOTE

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

SERMENT

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

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

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

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

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

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

Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu ma Présidente de thèse, Madame Odile Chambin qui m'a fait l'honneur de présider mon jury. Merci pour votre enseignement de la galénique au cours de mon cursus de pharmacie.

Je voudrais remercier ma Directrice de thèse, Madame Claire Cachia pour son investissement, sa gentillesse et sa bienveillance depuis le début de mes études de pharmacie. Merci du soin que vous avez porté à la correction de ce travail.

Je remercie également Madame Eva Fromont qui a été ma responsable de stage pendant plus d'un an et qui m'a accueillie chaleureusement à Delpharm. Merci pour ta bonne humeur et pour toutes ces connaissances que tu m'as transmises.

Je remercie également Charlotte Cachia, qui a accepté de faire partie de mon jury. C'était une évidence que tu en fasses partie. J'ai eu la chance de faire ta connaissance à Delpharm, et je ne te remercierai jamais assez pour ta gentillesse, ton soutien et ton aide au quotidien. Tu es ma plus belle rencontre dans le monde professionnel.

Mes prochains remerciements s'adressent à ma famille, sans qui je n'aurais jamais tenu ces longues années. Vous m'avez toujours soutenue même dans les moments de doute. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est en partie grâce à vous.
Une pensée particulière à mon grand-père paternel, qui je le sais, serait très fier de moi.

A mes amis, Jérémy, Sophie, Camille, Alice, Mathilde, Marine, Marie, Sasha, Ariane. Merci d'être ce que vous êtes et d'avoir toujours été là.

A tous mes amis de la fac avec qui j'ai passé de fabuleux moments durant ces années de dur labeur.

Merci à Valérie pour le temps qu'elle a consacré à relire cette thèse.

Je tenais aussi à remercier mes anciens collègues de Delpharm, Jennifer, Amin, Fabien, Adrien, Amandine, Saidé, Ludovic, Audrey et Pauline. Pour certains, vous avez été moteur de ce projet de thèse. Vous êtes devenus bien plus que de simples collègues aujourd'hui.

Enfin, mes derniers mots s'adressent à toi Evan, merci infiniment pour ton soutien et ta présence au quotidien, tu as toujours su croire en moi. Nous avons encore de belles années à vivre devant nous !

Remerciements *1*

Liste des tableaux *11*

Liste des figures *12*

Liste des abréviations *13*

1. Introduction *15*

2. La production pharmaceutique *16*

2.1. Les différentes étapes de production d'un médicament **16**

2.2. La production d'un médicament injectable **16**

2.3. La place de la France dans la production pharmaceutique **18**

2.4. La sous-traitance pharmaceutique **22**

3. Gestion d'une unité de production *22*

3.1. Main d'œuvre **23**

3.2. Matériel, moyens **24**

3.3. Milieu **26**

3.4. Matières **27**

3.5. Méthodes **28**

4. La performance opérationnelle d'une unité de production *30*

4.1. Définition de la performance **30**

4.2. Référentiels pharmaceutiques et autres **31**

4.3. La notion d'indicateur de performance **33**

5. Chantier N°1 : Mise en place d'une nouvelle feuille de production planifiée *34*

5.1. Présentation du site de Delpharm Dijon **34**

5.2. Présentation de l'unité de production stérilisation finale **34**

5.3. Suivi actuel de la performance opérationnelle dans l'unité de production stérilisation finale 35

5.3.1. La feuille de production planifiée 35

5.3.2. Fichier de suivi du TRS 36

5.3.3. Calcul du TRS et règles en vigueur 38

5.4. Analyse actuelle de la performance opérationnelle **39**

5.4.1. Analyse quotidienne 39

5.4.2. Analyse hebdomadaire 39

5.4.3. Analyse mensuelle 40

5.5. Problématiques **40**

5.6. Objectifs 41
5.6.1. Méthode 42
5.6.2. Conduite du changement 44
5.7. Élaboration de la nouvelle feuille de production planifiée 44
5.8. Mise en place de la version 1 de la feuille de production planifiée sur le terrain 45
5.9. Bilan intermédiaire 46
5.10. Élaboration de la version 2 de la feuille de production planifiée 48
5.11. Résultats et discussion 48
5.12. Les prochaines étapes 50
6. Chantier N°2 : Réalisation d'un SMED sur la ligne 2P 51
6.1. Qu'est-ce que l'outil SMED ? 51
6.2. Fonctionnement de la ligne 2P 51
6.2.1. Lavage et stérilisation des ampoules 52
6.2.2. Remplissage des ampoules 53
6.3. Actions à réaliser pour un changement de lot 54
6.3.1. Laveuse et tunnel 54
6.3.2. Remplisseuse 55
6.4. Analyse de la situation existante 56
6.5. Objectifs du chantier 57
6.6. Animation du chantier 57
6.6.1. Construction du flux 57
6.6.2. Observation sur le terrain 59
6.6.3. Les prochaines étapes 60
7. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES DELPHARM 60
CONCLUSION 63
BIBLIOGRAPHIE 64
ANNEXES 66
Annexe 1 : Exemple d'une ancienne feuille de production planifiée complétée 66
Annexe 2 : Nouvelle feuille de production planifiée 67
Annexe 3 : Feuille de codification 68
Annexe 4 : Version 2 de la feuille de production planifiée 69
Annexe 5 : Feuille de codification version 2 70

Liste des tableaux

Tableau 1 : Mise à jour des cadences par ligne 46
Tableau 2 : Retour des Responsables d'Équipe 47
Tableau 3 : Tableau résumant les différentes étapes de changement de lot à partir des frises des opérateurs 59

Liste des figures

Figure 1 : Tableau des différentes classes selon la concentration maximale autorisée de particules en suspension (4) 17
Figure 2 - Carte représentant les principaux pays producteurs européens et leur chiffre d'affaire (en milliards d'euros) (5) 19
Figure 3 - Carte représentant le nombre de sites enregistrés « fabriquant » par pays en 2017 (5) 21
Figure 4 : Processus de valeur ajoutée (10) 25
Figure 5 : Le modèle de Gilbert et son triangle de la performance (16) 30
Figure 6 : Schéma de la gestion du TRS du site Delpharm Dijon 38
Figure 7 : Planning du chantier n°1 41
Figure 8 : Utilisation de l'outil PDCA dans le suivi du plan d'action de performance mensuelle UP stérilisation finale 43
Figure 9 : Graphique représentant l'évolution de la non-performance sur la ligne 1 49
Figure 10 : Graphique représentant l'évolution de la non-performance sur la ligne 2P 49
Figure 11 : Graphique représentant l'évolution de la non-performance sur la ligne 3 49
Figure 12 : Graphique représentant l'évolution de la non-performance sur la ligne 4P 50
Figure 13 : Photo de la laveuse et du tunnel de dépyrogénéisation de la ligne 2P 53
Figure 14 : Photo du flux des ampoules sous RABS 54
Figure 15 : Temps de changement de lot en fonction de l'organisation du personnel sur ligne 57
Figure 16 : Photo des frises réalisées par les opérateurs lors du chantier SMED 58
Figure 17 : Logo Delpharm Excellence System 61
Figure 18 : Nouvelle organisation de l'animation de la performance industrielle 62

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ANVISA : *Brazilian Health Regulatory Agency (*agence brésilienne de surveillance sanitaire)

API : Animation de la Performance Industrielle

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CMO : *Contract Manufacturing Organization*

CODIR : Comité de Direction

CTA : Centrale de Traitement de l'Air

DP : Directeur de Production

EMA : *European Medicines Agency* (agence européenne du médicament)

EPI : Équipement de Protection Individuelle

EPPI : Eau pour Préparation Injectable

FDA : *Food and Drug Administration*

HEPA : *High Efficiency Particulate Air*

HNA : Heure Non Allouée

ICH : *International Conference of Harmonisation*

IPA : Alcool Isopropylique

IPC : *In Process Control*

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

KPI : *Key Performance Indicator*

MOD : Main d'Œuvre Directe

MOI : Main d'Œuvre Indirecte

OF : Ordre de Fabrication

OTC : *Over The Counter*

OTIF : *On Time in Full*

PDCA : *Plan Do Check Act*

PDMA : *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*

PMQ : Principes de Management de la Qualité

R&D : Recherche et Développement

RA : Responsable d'Atelier

RABS : *Restricted Access Barrier System*

RE : Responsable d'Équipe

RO : Rendement Opérationnel

RS : Responsable de Service

SEP : Stérilisation en Place

SMART : *Specific Measurable Acceptable Realistic Time-bound*

SMED : *Single-Minute Exchange of Die*

TMS : Trouble Musculo Squelettique

TPM : *Total Productive Maintenance*

T_R : Temps requis

TRH : Taux de Renouvellement Horaire

TRS : Taux de Rendement Synthétique

T_U : Temps Utile

UP : Unité de Production

UP : Unité de Production

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

+QDCI : + Sécurité, Qualité, Délai, Coût et Implication

PSO : Produit Semi Ouvré

1. Introduction

Pour faire face à la concurrence et la pression sur les prix des médicaments, l'industrie pharmaceutique doit comme les industries automobiles en leur temps, maîtriser la performance c'est-à-dire, améliorer ses résultats opérationnels, de qualité et de coût. La mutation importante de la production pharmaceutique au cours des 30 dernières années s'explique par plusieurs facteurs : l'augmentation des génériques, la pression sur les prix et notamment le déremboursement des médicaments. Le nouveau visage de l'industrie pharmaceutique se dessine ; les grands laboratoires pharmaceutiques cèdent leurs sites industriels à des façonniers aussi appelés CMO (*Contract Manufacturing Organization*).

Actuellement, il y aurait 71 sites de production sous-traitants (1). Cette croissance de la sous-traitance instaure une concurrence entre les CMO, qui développent une culture de la performance afin d'être toujours plus compétitives et agiles. L'avenir de chaque site dépend de sa capacité à rester rentable tout en s'adaptant à l'évolution du marché (la baisse des prix et les déremboursements des produits matures) *via* la recherche de nouveaux clients, le transfert de produits voire de services d'accompagnement tels que le développement de formes novatrices, la gestion de la qualité et l'aide au dépôt d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le maintien de la compétitivité s'accompagne nécessairement de la maîtrise de la qualité, de la *supply chain*[1] et de la performance[2].

Au cours de cette thèse, je me suis intéressée au pilotage de la « performance opérationnelle » d'une unité de production (définie plus loin) et notamment aux données qui permettent son analyse.

Après un état des lieux de la production pharmaceutique dans le contexte économique actuel, je me suis attachée à montrer que le pilotage de la performance prenait tout son sens dans la gestion d'une unité de production. Pour illustrer mon propos, j'ai choisi de présenter deux cas pratiques réalisés en production sur un site sous-traitant.

[1] C'est l'ensemble des maillons de la logistique d'approvisionnement : achats, gestion des stocks, manutention, stockage, distribution, livraison...

[2] Degré d'accomplissement des objectifs attendus.

2. La production pharmaceutique

2.1. Les différentes étapes de production d'un médicament

Après avoir passé toutes les étapes de R&D, d'essais précliniques et cliniques et d'autorisation, la production du médicament peut débuter. Celle-ci est très encadrée et se fait dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). De façon générale, les matières premières (substances actives, excipients et les articles de conditionnement) sont réceptionnées sur site. Une phase d'analyse des matières premières est nécessaire avant qu'elles soient pesées. La fabrication comprend ensuite une étape de mélange des matières premières puis selon la forme galénique et les technologies utilisées le mélange subira différentes étapes pour aboutir à la forme désirée. Pour garantir son intégrité et sa sécurité, le médicament est mis dans un conditionnement primaire (blister, ampoule, flacon, sachet, tube, seringue) qui le protègera des chocs, de la lumière, des écarts de température et de l'environnement. Puis il sera placé dans un conditionnement secondaire avec une notice, le tout servant ainsi de premier support d'information pour le patient. Pour éviter les falsifications, de nombreux systèmes de sécurisation des contenants existent : les codes-barres, les hologrammes, les dispositifs d'inviolabilité et la sérialisation[3] en vigueur depuis début 2019 (2). Enfin, le produit est stocké en attente de libération. Des contrôles se feront tout au long de ce processus.

Toutes ses étapes de production nécessitent des compétences et une réelle expertise de ce savoir-faire. Aussi, la gestion de la production se fait grâce à des services transverses tels que les achats, la *supply chain*, l'assurance qualité, la maintenance industrielle, le contrôle qualité, la logistique, etc.

2.2. La production d'un médicament injectable

Selon la Pharmacopée Européenne, les médicaments injectables doivent répondre aux exigences suivantes (3) :

- Stérilité : absence de micro-organismes viables
- Limpidité : exempts de toutes particules par contrôle final au mirage

[3] Sérialisation : Système de vérification de l'authenticité d'un médicament entre sa mise en distribution et sa délivrance effective à un patient.

- Neutralité : non obligatoire mais souvent recherchée car le pH joue un rôle essentiel sur la stabilité, la solubilité de la substance active et sur la tolérance par l'organisme
- Isotonie : pour éviter de dégrader les éléments figurés du sang
- Apyrogènicité : sans substances capables de provoquer une élévation de la température après injection du médicament

La fabrication de ces médicaments requiert des conditions spécifiques qui sont décrites dans la ligne directrice 1 des BPF en vigueur (4). D'après les BPF : « La fabrication des médicaments stériles impose des exigences particulières en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité dépend dans une grande mesure du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel impliqué ».

La production se fait dans des Zones à Atmosphère Contrôlée (ZAC) aussi appelées salles propres et classées « selon les qualités requises pour leur environnement » (cf. Figure 1).

	Au repos		*En activité*	
Classe	*Nombre maximal autorisé de particules par m^3 de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.*			
	0.5 µm (d)	*5 µm*	*0.5 µm (d)*	*5 µm*
A	*3520*	*20*	*3520*	*20*
B	*3520*	*29*	*352000*	*2900*
C	*352000*	*2900*	*3520000*	*29000*
D	*3520000*	*29000*	*Non défini*	*Non défini*

Figure 1 : Tableau des différentes classes selon la concentration maximale autorisée de particules en suspension (4)

Les 3 grands principes de fonctionnement d'une ZAC sont les suivants :

- Empêcher l'entrée de la contamination extérieure par la filtration de l'air, les différences de pression entre chaque salle, la création de sas (personnel, matières, matériel), la stérilisation et la décontamination.

- Limiter la contamination produite grâce aux règles d'habillage et tenues adaptées selon la zone de travail, à la gestuelle et au comportement dans les zones et une conception des machines appropriée.
- Éliminer en continu la contamination produite par un Taux de Renouvellement Horaire (TRH) adapté, un schéma aéraulique pertinent et un travail sous flux unidirectionnel.

Afin de maintenir l'efficacité de la ZAC, des règles de travail sont indispensables :

- L'accès n'est possible que pour le personnel autorisé et après avoir pris connaissance des différentes procédures.
- Il est essentiel de ranger, nettoyer et désinfecter le poste et la zone de travail régulièrement (après chaque arrêt de production, changements de lot, changements de format, changements d'ordre de fabrication, après toutes interventions techniques et à la fin de son poste).
- Un certain nombre de paramètres physiques et biologiques sont à surveiller et à contrôler continuellement.

Toutes ces règles de fabrication sont nécessaires pour que le médicament au chevet du patient soit efficace, de qualité et que son administration se fasse avec la plus grande sécurité possible. Ces contraintes de travail auront un impact sur la performance opérationnelle. Toutes les actions supplémentaires réalisées afin d'obtenir un médicament conforme se répercuteront sur la productivité.

2.3. La place de la France dans la production pharmaceutique

Dans un contexte de population vieillissante, le volume de médicaments consommés dans le monde ne cesse de croître. L'industrie du médicament fait partie des 6 filières d'avenir pour la France. L'hexagone se classe au quatrième rang des producteurs de médicaments (en valeur) derrière ses voisins frontaliers : la Suisse, l'Allemagne et l'Italie (cf. Figure 2). Historiquement, la France occupait la place de leader des années 1995 à 2008 (5).

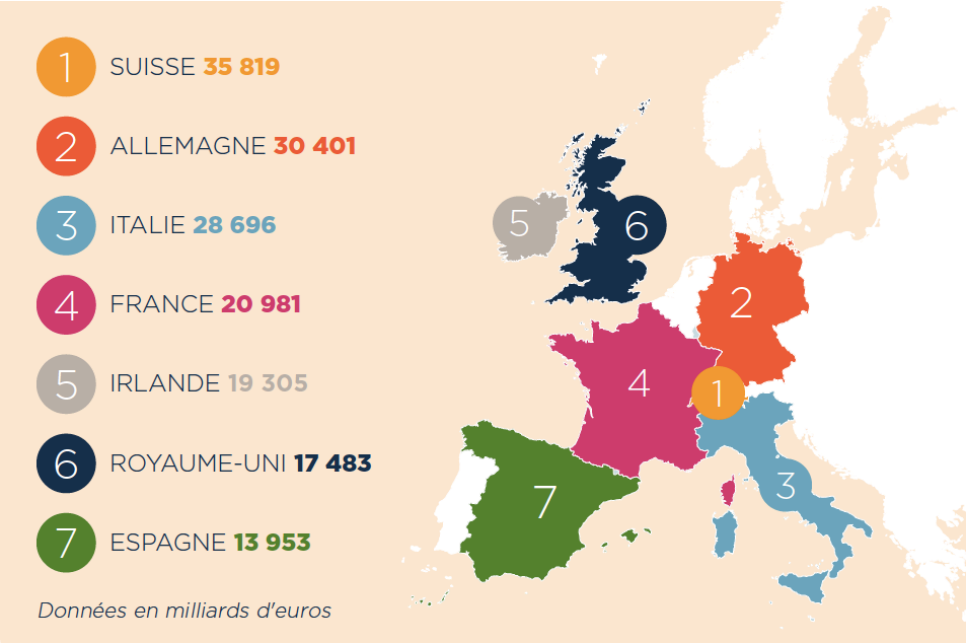


Figure 2 - Carte représentant les principaux pays producteurs européens et leur chiffre d'affaire (en milliards d'euros) (5)

La France possède des atouts non négligeables : notamment une forte contribution pour les emplois direct et indirect (plus de 40 000 emplois générés en 2016) avec la présence de plus de 271 sites sur le territoire national (5). Trois principaux bassins se discernent géographiquement : le territoire de la Normandie, le centre et la région Rhône-Alpes. Cet ancrage territorial permet la production de 22 % des médicaments remboursés, 50 % des médicaments non remboursés, 30 % des génériques, 27 % des vaccins, 17 % des principaux médicaments hospitaliers et 3 % des anticorps monoclonaux. La balance commerciale des produits de santé est excédentaire[4]. Ces flux commerciaux sont expliqués par le *leadership* du pays sur plusieurs produits : vaccins, produits dérivés du sang, insulines, et héparines. De plus, la France reste compétitive avec une bonne productivité, une main d'œuvre qualifiée et un transfert de compétences réussi vers la sous-traitance.

Cependant, le pays accuse plusieurs failles avec un portefeuille de molécules considérées comme matures (environ 18 ans après l'obtention de l'AMM). Les sites français qui sont pour la plupart en surcapacité[5], produisent principalement des molécules sous formes sèches en phase de maturité, à perspective de croissance et d'innovation faible.

[4] Balance commerciale excédentaire : le pays exporte plus qu'il n'importe.
[5] Surcapacité : capacité de production supérieure aux besoins.

Les autres formes galéniques comme les lyophilisats, les formes stériles, les capsules molles, les *stick-packs*[6] et les formes hautement actives[7] provoquent une dégradation progressive de l'équilibre charge-capacité (6). Cette situation est due à une spécialisation par forme galénique des sites de production qui nécessiterait des investissements majeurs pour produire ces médicaments. De plus, la baisse de la production de médicaments est expliquée par d'autres facteurs :

- L'amélioration de l'observance du patient avec la création des formes retard limitant le nombre de prises et une dynamique de substitution des formes galéniques.
- La stagnation de la demande européenne.

L'autosuffisance sur les molécules innovantes n'est pas assurée et la France possède un retard important dans les biotechnologies qui sont des produits d'avenir. D'autre part, il y a un réel manque d'attractivité avec une faible production de nouveaux médicaments. En 2017, sur les 91 médicaments autorisés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), seuls 6 seront produits en France (7) (cf. Figure 3) : 3 princeps chimiques, 1 médicament générique, 2 princeps biologiques et 0 médicament biosimilaire[8].

[6] Stick-packs : format d'emballage unidose.
[7] Molécules procurant des effets à des doses d'environ à 150 µg/kg.
[8] Médicament similaire à un médicament biologique (substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci) de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public.

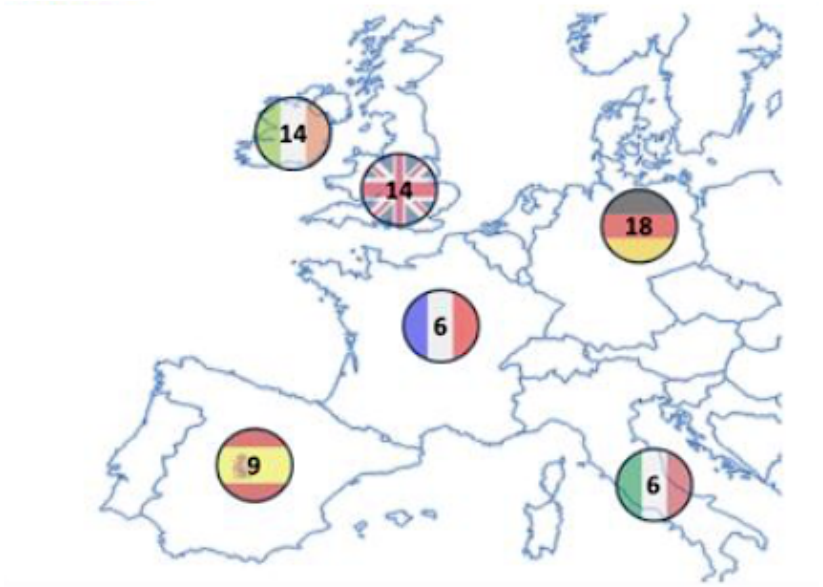


Figure 3 - Carte représentant le nombre de sites enregistrés « fabriquant » par pays en 2017 (5)

Ce manque d'attractivité peut également s'expliquer par une fiscalité générale et sectorielle très marquée (importance des taux d'imposition globale, cotisations sociales et participation salariale). Enfin, la France doit se confronter à une concurrence internationale et une pression sur les prix avec la place grandissante des pays dits « pharmergents »[9]. Ainsi, les laboratoires s'implantent aujourd'hui beaucoup plus en Europe de l'Est, au Moyen-Orient ou dans les BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine, Afrique du sud) afin de faciliter l'accès au marché. En parallèle, certains gouvernements (Chine, Inde, Russie) imposent que la production soit localisée pour autoriser la commercialisation.

De façon générale, la France est un pilier de l'activité industrielle des produits de santé. Plusieurs leviers d'amélioration pour conforter et développer la production actuelle ont été mis en évidence (8) : un assouplissement du cadre législatif des génériques, l'investissement dans la bioproduction, le soutien à la production de biosimilaires, la production de formes galéniques en sous-capacité ou de niche, la valorisation de la production européenne vis-à-vis du patient et du prescripteur ; enfin, un renforcement du lien entre la production et la Recherche/Développement (R&D).

[9] Pays pharmergents : pays émergents qui grignotent le marché industriel pharmaceutique.

2.4. La sous-traitance pharmaceutique

Le cas de la sous-traitance pharmaceutique est aussi à prendre en compte d'un point de vue économique et politique. Une mutation importante de la production pharmaceutique au cours des 30 dernières années est visible du fait de l'augmentation des génériques, de la pression sur les prix et du déremboursement des médicaments. Les grands laboratoires cèdent certains de leurs sites industriels à des sous-traitants aussi appelés « façonniers » ou « producteurs pour des tiers ». De ce fait, ils ne produisent plus en propre mais externalisent la production jugée moins stratégique, pour se concentrer sur la R&D et le *marketing*. Actuellement, il y aurait 71 sites de production de sous-traitants, pourvoyeurs d'environ 12 000 emplois (1). Cette croissance de la sous-traitance instaure une concurrence entre les façonniers ; ils se doivent donc d'être toujours plus compétitifs et agiles pour renouveler leurs contrats voire augmenter leur portefeuille clients.

Pour ce faire, les façonniers privilégient une approche « multi-spécialiste » avec des sites multi-formes, ce qui permet de répondre à de nombreuses demandes du client (exemple : Delpharm). L'autre stratégie est un savoir-faire dans un seul domaine, notamment pour des médicaments de niche (exemple : Catalent). Enfin, une approche plus récente (9) est centrée sur l'accompagnement pour l'amélioration de formulations, la mise à disposition de supports cliniques, qualité et/ou pharmaceutique ; le développement et la production, l'accompagnement pour le dépôt du dossier d'AMM, etc. (exemple : Accinov).

3. Gestion d'une unité de production

Lorsque l'on parle de « gestion de production », plusieurs dimensions rentrent en compte dans un même but : répondre à la demande du client.

De façon générale et pour ordonner le propos qui va suivre, la gestion d'une unité de production dans l'industrie pharmaceutique peut se représenter grâce aux 5 catégories de l'outil 5M (main d'œuvre, matériel/moyens, milieu, matière et méthodes). Bien que cet outil soit utilisé pour lister de manière exhaustive les causes d'un effet afin de réaliser un diagramme d'Ishikawa, il est également très intéressant pour classifier une réflexion.

3.1. Main d'œuvre

Il s'agit tout d'abord de gérer des acteurs de la production (et tout ce qui est lié à une activité humaine). Le chapitre 2 du guide des BPF est entièrement consacré au personnel travaillant sur un site de production pharmaceutique. Il est dit que : « La qualité de la fabrication des médicaments repose sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. » (4). La réussite du projet de l'entreprise dépend incontestablement du facteur humain. On distingue la main d'œuvre directe (MOD) et la main d'œuvre indirecte (MOI). La MOD correspond au personnel directement lié à la transformation des matières premières en produit fini. A l'inverse, la MOI désigne le personnel associé à la fabrication mais non lié directement à la fabrication du produit (exemple : le responsable du site).

Il est également dit dans les BPF que le fabricant doit assurer « une formation initiale et continue » du personnel (4). La France possède une main d'œuvre qualifiée dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, le maintien de ce savoir-faire et sa transmission aux générations futures sont un enjeu économique et social à l'heure de la mondialisation. Une bonne gestion de production réside également dans le développement des compétences de chacun des collaborateurs. Anciennement, l'organisation classique de la production était basée sur la spécialisation des tâches et la division du travail. Plus récemment, le travail a été restructuré et laisse place au développement de la polyvalence des hommes (10). La polyvalence est très intéressante pour l'entreprise puisqu'elle vise à faciliter différents types de changements : les changements de poste, les changements de production, et les changements organisationnels. Néanmoins, former un opérateur polyvalent reste long et coûteux. Aussi, la place du manager est très importante. Il n'est pas uniquement la charnière entre la direction et les équipes de terrain mais un acteur essentiel à la constitution d'une équipe de personnes motivées, réactives, formées et responsabilisées dans le but d'améliorer la productivité, la qualité et la sécurité (10).

Cependant, les industries pharmaceutiques se heurtent à de nouvelles difficultés. Les entreprises évoluent avec leur temps et les hommes sont de plus en plus remplacés par les nouvelles technologies. Or, l'homme est le pilier de la réussite puisqu'il est source de créativité, d'innovation : il sait se remettre en question contrairement aux automates. Une

autre difficulté rencontrée est le renouvellement du personnel ou *turn-over*. Le *turn-over* reflète la bonne santé de l'entreprise, mais un fort *turn-over* engendrera des frais importants notamment pour recruter, former et attendre que la personne soit opérationnelle (11). Enfin, on constate une hausse du taux de contrats en intérim qui permettent une certaine souplesse pour l'entreprise en cas d'imprévu et qui limitent la masse salariale mais qui ne permet pas le transfert du savoir-faire à long terme et demande un certain temps de formation à l'employeur.

3.2. Matériel, moyens

Les ressources matérielles sont essentielles au bon fonctionnement de l'unité de production dans l'industrie pharmaceutique. On distingue les ressources physiques (machines et équipements) et les ressources non physiques (licences d'utilisation des logiciels et brevets). Il est important de disposer d'un parc machines bien entretenu afin d'accroître la productivité avec le meilleur niveau de fiabilité, de qualité et de disponibilité dans le respect des normes de sécurité les plus exigeantes. La durée de vie d'une machine varie en fonction de nombreux facteurs : l'entretien, la sollicitation, etc. Tout équipement constitué d'éléments hydrauliques, mécaniques ou électriques subira des détériorations au cours du temps. Il est donc important de suivre l'état des machines et ce, en partie grâce au taux de rendement synthétique (TRS) qui permettra de mesurer l'écart entre le fonctionnement réel et le fonctionnement idéal du matériel. Une maintenance préventive est également essentielle à mettre en place afin d'intervenir avant que la performance de l'équipement ne se dégrade. Il est évident que des équipements bien entretenus auront un impact positif sur la performance industrielle et financière de l'entreprise et permettront :

- Une meilleure gestion des investissements
- Une réduction des coûts de réparation et de maintenance
- Une réduction des coûts de non-qualité

Cette démarche pour obtenir l'efficacité maximale des équipements de production est appelée maintenance productive totale (TPM pour *Total Productive Maintenance*). La TPM vise à créer une culture d'entreprise où tous les services (production, maintenance, ressources humaines) travaillent en synergie dans un même but : maintenir les équipements au meilleur de leurs performances en permanence (12).

Il est également important de prendre en compte les moyens financiers associés dans la gestion de production. Ce sont eux qui permettront à l'entreprise de prendre des décisions stratégiques afin d'assurer sa compétitivité et donc sa pérennité. La compétitivité se mesure par la capacité à produire avec des coûts maîtrisés, le client (entreprises exploitantes, hôpitaux, grossistes) n'étant prêt à payer que pour de la valeur ajoutée (cf. Figure 4).

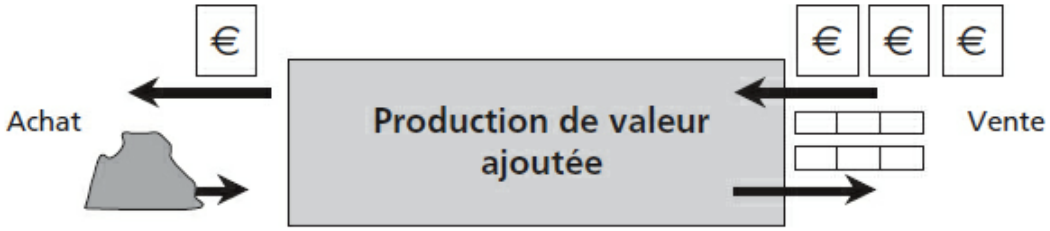


Figure 4 : Processus de valeur ajoutée (10)

La valeur ajoutée[10] permet :

- de fournir des médicaments à partir de matières premières
- la création de richesses économiques
- la distribution des dividendes aux différents acteurs (personnel, fournisseurs, collectivités et actionnaires)
- le financement des perspectives d'avenir de l'entreprise (investissements, recherches et développement) et la possibilité de faire face à différents imprévus (politiques ou économiques) (10).

Généralement, le service Finance est divisé en trois secteurs : la comptabilité, la trésorerie et le contrôle de gestion. Le contrôle de gestion a pour objectif de planifier, de mesurer et d'analyser la performance et contribue à son amélioration grâce au travail d'analyse des résultats. Il doit être adapté aux spécificités de l'entreprise (activité, structure etc…). De plus, la mesure de la performance se fait grâce au calcul d'indicateurs ou KPI's (*Key Performance*

[10] Valeur ajoutée : selon l'Insee c'est une notion économique qui permet de calculer la valeur de la production d'une entreprise.

Indicator) jugés pertinents par l'ensemble des managers de l'usine et selon une périodicité : taux de rupture de stocks, pourcentage de retours clients pour des problèmes de qualité, taux d'accidents, absentéisme…

3.3. Milieu

Un site de production pharmaceutique n'est pas une usine « ordinaire » et doit se conformer aux exigences encadrant la fabrication des médicaments. Tous les établissements pharmaceutiques sont inspectés régulièrement par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) tous les 2 à 3 ans afin de veiller à la qualité et la conformité des pratiques conduisant à la mise sur le marché des médicaments (13). Au-delà de ces inspections planifiées, des visites inopinées des autorités peuvent être déclenchées en cas de besoin.

Selon les BPF, « tous les fabricants de l'Union Européenne doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation » (4). Cette autorisation fréquemment nommée « autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique » est délivrée par l'ANSM et renouvelée après inspection.

Le chapitre 3 des BPF est consacré spécifiquement aux locaux et matériels. Les locaux doivent être conçus de manière à limiter les contaminations microbiologiques et particulaires qui nuiraient à la qualité du produit. L'agencement des locaux doit se faire selon les flux de matières premières, de matériels, de personnel et de produits finis. Les surfaces intérieures (murs, sols, plafonds) doivent être lisses de façon à ne pas créer de zones de rétention. Comme les équipements, les locaux doivent être entretenus et nettoyés régulièrement. Les étapes de fabrication se déroulent donc dans un environnement bien pensé et maîtrisé.

Toutefois il peut s'avérer contraignant pour le personnel qui y travaille :

- La température dans les ZAC ne peut excéder les 25°C.
- Aucune ouverture sur l'extérieur n'est possible en ZAC pour éviter toute contamination de l'air et le renouvellement se fait grâce aux centrales de traitement d'air (CTA). Sans fenêtre, les zones de production doivent être le mieux éclairées possible avec des lumières blanches, toutefois assez éblouissantes durant une longue exposition.

- Le personnel évolue dans un environnement parfois très bruyant du fait des différentes machines. Le port d'équipements de protection individuelle (EPI) type bouchons d'oreille ou casques anti-bruit, est une nécessité.
- Le personnel est exposé à des risques chimiques, physiques et mécaniques spécifiques au domaine de l'industrie pharmaceutique (troubles musculo-squelettiques ou TMS). La prévention de ces risques se fait par l'information et la formation, la conception des locaux de façon ergonomique et l'utilisation des EPI appropriés à chaque poste de travail. Il incombe à chaque industrie de protéger son personnel.
- Les opérateurs de production se doivent d'avoir une hygiène irréprochable afin d'éviter toute contamination du produit. En ZAC, le maquillage et les bijoux sont proscrits et le port d'une tenue appropriée (charlotte, vêtements de production, chaussures dédiées au minimum) est obligatoire. De plus, en zone aseptique la gestuelle et le comportement des opérateurs est spécifique afin de limiter le relargage de particules.

Toutes ces contraintes de travail participent à une fabrication de médicaments de qualité.
A noter que ces exigences sont compensées par des primes versées aux salariés (prime de bloc, prime d'habillage, etc.).

3.4. Matières

Il s'agit aussi de gérer les matières (tout ce qui est consommable dans une unité de production pharmaceutique). Au sens large, les matières regroupent les matières premières (principes actifs et excipients), les articles de conditionnement primaires et secondaires, et les notices d'utilisation. A noter qu'elles recouvrent aussi les fluides, gaz, énergie, papeterie etc. Concernant les matières premières à usage pharmaceutique, elles doivent répondre aux spécifications de la Pharmacopée Européenne lorsqu'elles existent et leur gestion est reprise dans le guide des BPF.
Depuis une trentaine d'années, la mondialisation ouvre la porte à de nouvelles problématiques concernant les fournisseurs de matières premières à usage pharmaceutique. La pression sur les prix est en partie à l'origine de la délocalisation massive de la fabrication

des matières premières de l'Europe vers l'Inde et la Chine. Cette délocalisation peut potentiellement affecter la qualité du produit (qualité déficiente ou falsification). C'est dans ce contexte que la maîtrise de la qualité des matières premières s'avère difficile (14). C'est donc à l'industriel de maîtriser ses fournisseurs sur le plan du respect des normes de fabrication en effectuant des audits réguliers et en élaborant un cahier des charges qualité avec les responsabilités de chacun. La gestion des fournisseurs fait partie intégrante du système de qualité pharmaceutique et la surveillance des fournisseurs doit se faire en fonction du risque posé par chaque matière (4).

3.5. Méthodes

On distingue dans cette catégorie tout ce qui est lié à l'organisation des services en appui sur une documentation de qualité, avec règlements, normes et référentiels, circuits, etc.

Selon le chapitre 4 des BPF : « Une bonne documentation constitue un élément essentiel du système d'assurance de la qualité et est primordiale pour assurer la conformité des opérations aux exigences BPF » (4). C'est la documentation qui permettra de prouver le respect des normes et des réglementations obligatoires.

On distingue alors 2 types de documents : les instructions et les enregistrements.

Les instructions regroupent :

- Les procédures qui décrivent qui fait quoi
- Les modes opératoires qui décrivent comment le faire
- Les protocoles qui donnent les règles pour effectuer certaines opérations
- Les cahiers des charges qui définissent les responsabilités de chacune des parties prenantes

Les enregistrements sont :

- Les fiches de données de contrôle
- Les dossiers de lot qui retrace l'historique du lot et permet sa traçabilité
- Les rapports qui font la synthèse de résultats obtenus lors d'opérations

Ces documents s'imposent à toutes les personnes travaillant sur un site de production et définissent qui fait quoi et comment pour que chacun connaisse son rôle dans l'organisation. L'enregistrement de toutes les données (manuscrites, électroniques, audio ou visuelles) est encadré par les bonnes pratiques documentaires et plus récemment par les recommandations pour la maîtrise de l'intégrité des données. L'intégrité des données ou

Data Integrity fait suite à de nombreuses dérives relatives aux données observées lors d'inspections réglementaires et ont conduit à la création de guides par la FDA en avril 2016 (*Data Integrity and compliance with cGMP : guidance for Industry, draft guidance*). Il existe un acronyme permettant de se rappeler les caractéristiques attendues et requises des données « ALCOA + ».

- **A** pour *Attributable* (imputable à) : « qui a acquis la donnée ou a réalisé l'action et quand ? »
- **L** pour *Legible* (lisible) : la donnée doit être lisible, permanente, compréhensible et les corrections tracées
- **C** pour *Contemporaneous* (temps réel) : la donnée doit être enregistrée au moment de l'action
- **O** pour *Original* (authentique), le document doit être original ou certifié conforme à l'original
- **A** pour *Accurate* (exacte) : l'information doit être exacte, complète et précise
- **+** pour *Complete* (complète), *Consistent* (cohérente), *Enduring* (durable) et *Avaible* (disponible) : les documents originaux et les données brutes doivent être durables et disponibles pendant leur durée de rétention définie.

4. La performance opérationnelle d'une unité de production

4.1. Définition de la performance

C'est en 1839 que le mot performance entre dans le dictionnaire français. Étymologiquement, la performance est empruntée au verbe anglais « *to perform* » lui-même dérivé de l'ancien français « parformer ». Dans le langage courant, il désigne la manière de faire quelque chose c'est-à-dire la réalisation d'un exploit, d'un rendement dans un premier temps, et un accomplissement dans un second temps (15). La performance est ainsi qualifiée comme « tout ce qui dans l'entreprise contribue à atteindre ses objectifs stratégiques ».

La performance d'une entreprise ne repose pas que sur l'aspect financier mais également sur son capital immatériel[11] c'est-à-dire les salariés, les parties prenantes[12], les clients, l'organisation, le système d'information, les connaissances et les compétences de chacun. En ce sens, le modèle de Gilbert élaboré en 1980 positionne la performance au centre du triangle : objectifs, résultats et moyens (cf. Figure 5).

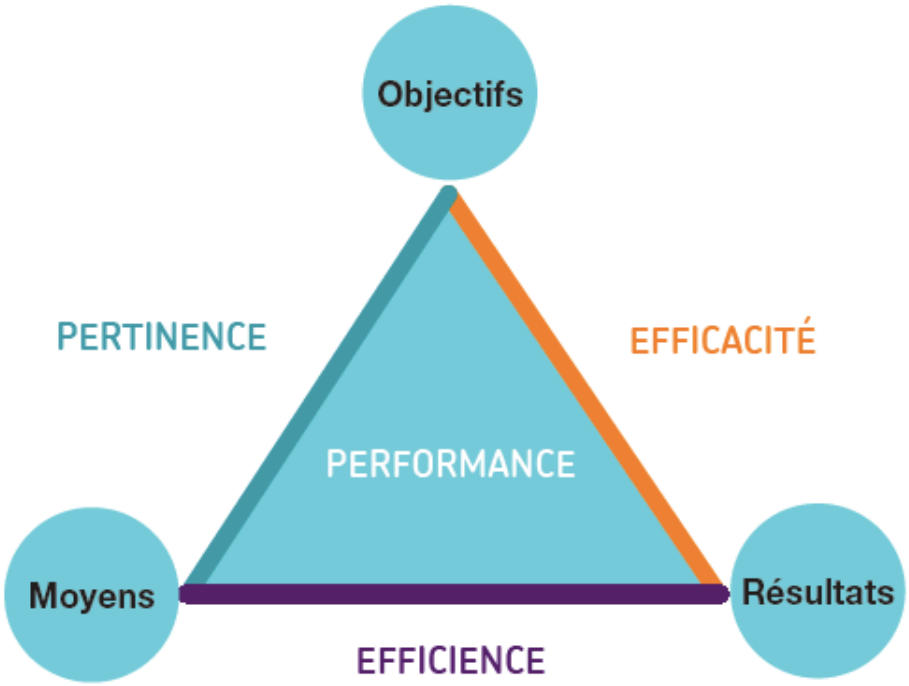


Figure 5 : Le modèle de Gilbert et son triangle de la performance (16)

[11] Le capital immatériel se réfère à ce qui est non monétaire.

[12] Les parties prenantes sont toutes les personnes ayant un intérêt dans les activités de l'entreprise (salariés, clients, fournisseurs, actionnaires, société civile, collectivité locale, syndicats etc.)

Objectifs et résultats sont liés par l'efficacité, on peut donc se poser cette question : « L'entreprise est-elle suffisamment efficace pour atteindre des résultats en adéquation avec ses objectifs ? ». Derrière les moyens et les résultats apparaît la notion d'efficience : « Auquel prix l'entreprise obtient-elle des résultats ? ». Enfin le dernier côté du triangle établit le lien entre les moyens et les objectifs *via* la pertinence : « L'entreprise s'est-elle munie des bons moyens pour atteindre ses objectifs ? ». D'après ces définitions, il en ressort que la performance est une notion complexe et multidimensionnelle (16).

De façon générale, pour une entreprise, on parle de performance industrielle avec :

- la performance externe qui fait référence aux relations qu'a l'entreprise avec ses clients et fournisseurs et qui peut être évaluée grâce à différents indicateurs tels que le taux de respect du planning (ou OTIF[13] pour « *On Time In Full* »),
- la performance interne ou opérationnelle dans le cas d'un site de production pharmaceutique où la production est au cœur de l'activité. Elle se définit par l'obtention de résultats en fonction des moyens dont l'entreprise dispose. Cette performance interne est obtenue grâce notamment au travail de l'ensemble des services d'un site de production (*supply chain*, laboratoire de contrôle, maintenance, assurance qualité etc…) (17).

4.2. Référentiels pharmaceutiques et autres

Les BPF qui encadrent la fabrication des médicaments et des produits de santé en France, font référence à la notion de performance et d'amélioration continue mais aucun chapitre ni ligne directrice ne décrit réellement comment piloter la performance. De plus, les BPF sont soumises à l'interprétation. C'est donc à l'industriel d'établir son propre management de la performance selon la stratégie de l'entreprise. Cependant, d'autres référentiels existent et constituent une source d'informations concrètes et de meilleures pratiques.

[13] OTIF : livrer le produit attendu, en quantité désirée, avec la qualité attendue, au bon endroit et en temps voulu.

A la différence des BPF, les normes ISO (*International Standard Organization* pour « Organisation Internationale de Normalisation ») ne sont pas obligatoires mais sont un gage de qualité, de sécurité et d'efficacité. Ces normes sont rédigées par des experts dans leur domaine pour des besoins définis et permettent de « faciliter la coordination et l'unification internationales des normes industrielles » au travers d'un langage commun. En d'autres termes, leur bonne application permet une certification de l'entreprise par un organisme indépendant (autre que l'ISO puisque l'ISO élabore uniquement les normes mais ne délivre pas de certification) et renforce la crédibilité de l'entreprise et la confiance du client (18).
La notion de performance est retrouvée dans la famille de normes ISO 9000 – management de la qualité – la plus connue et qui nous intéresse ici. Le fondement de cette famille de normes repose sur 7 principes de management de la qualité (PMQ) :

- PMQ1 : orientation client
- PMQ2 : leadership
- PMQ3 : implication du personnel
- PMQ4 : approche processus
- PMQ5 : amélioration
- PMQ6 : prise de décision fondée sur des preuves
- PMQ7 : management des relations avec les parties intéressées (19).

Plus précisément, la performance est citée dans les PMQ 5 et 6.

On retrouve la notion de performance et d'indicateurs de performance dans la ligne directrice de l'*International Conference of Harmonization* (ICH) : ICH Q10. L'ICH, organisme tripartite créée en 1990 et rassemblant l'Europe, le Japon et les États-Unis, a pour but d'harmoniser la réglementation concernant les médicaments. Les objectifs de la ligne directrice ICH Q10 fondée sur les exigences BPF et la famille de normes ISO – Management de la qualité, sont les suivants :

- Assurer la réalisation du produit
- Établir et maintenir une phase de maîtrise
- Faciliter l'amélioration continue

Cette directive est centrée sur la performance du procédé et de la qualité du produit. Contrairement à la famille de normes ISO 9000, elle aborde une nouvelle approche qui est la responsabilité de la direction (20)(21).

D'après tous ces référentiels pharmaceutiques, la performance ressort d'un point de vue qualité et est toujours centrée vers le patient. Aucun texte ne guide ou ne s'impose à l'industriel pour la gestion de la performance opérationnelle.

4.3. La notion d'indicateur de performance

La performance va de pair avec la notion d'indicateur.

Voici une définition largement connue : « 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 cadre d'une stratégie d'ensemble ». Le terme « mesurer » dans cette définition ne se résume pas seulement à quantifier mais est indissociable d'une démarche d'amélioration continue. La base de la mise en place d'indicateurs se fera selon la stratégie définie par l'entreprise. On peut retrouver des indicateurs dans tous les services (taux d'absentéisme pour le service Ressources Humaines, OTIF pour la *Supplay chain*, nombre de réclamations clients pour le service qualité, etc.) mais ils sont particulièrement intéressants pour piloter le système de production.

Le choix des indicateurs est primordial car ils doivent être compréhensibles par tous, être en nombre limité pour ne pas se contredire, et permettre aux personnes concernées d'obtenir une information ciblée.

En production, l'indicateur de performance opérationnelle le plus utilisé est le TRS qui dépend de données directement tirées du terrain :

$$\text{TRS (\%)} = \frac{T_U}{T_R} \times 100$$

Il correspond au rapport entre le temps utile T_U (temps où la machine produit à cadence normale) et le temps requis T_R (partie du temps d'ouverture, duquel sont déduits les temps d'arrêts subis et programmés) (22). Ce taux donne une vision synthétique de la performance.

5. Chantier N°1 : Mise en place d'une nouvelle feuille de production planifiée

5.1. Présentation du site de Delpharm Dijon

Le site de production de Dijon a été fondé en 1968 par les laboratoires Delalande. Il est ensuite cédé en 1991 à Synthelabo, puis en 1999 le site devient Sanofi-Synthelabo puis Sanofi-Aventis puis Sanofi. Il sera enfin racheté par Delpharm en 2015. L'effectif du site se monte à environ 400 personnes composé de CDI, CDD, d'intérimaires, de contrats de professionnalisation et d'étudiants en apprentissage. L'usine Delpharm Dijon produit diverses formes galéniques pour plus de 100 clients : ampoules injectables produites en remplissage aseptique ou par procédé de stérilisation finale, flacons de poudre injectable avec remplissage aseptique, comprimés nus, pelliculés, gélules, granulés, crèmes et enfin micrograins en gélules. Le volume produit à l'année est de 80 millions d'unités et Delpharm Dijon se place comme le plus gros producteur de formes injectables sur les 12 sites que comporte le groupe. Les formes injectables représentent 27% de l'ensemble des médicaments produits sur le site pour une part du chiffre d'affaire de 49%. De ce fait, la production d'injectables est le secteur à plus forte valeur ajoutée. Il est à noter que le marché mondial des formes injectables est actuellement sous-capacitaire (6), ce qui constitue un axe de développement majeur pour le site. Afin de maintenir ce niveau de production, le site se doit d'améliorer continuellement sa performance.

Pour augmenter l'exportation internationale, le site dijonnais déjà certifié par l'ANSM et l'Agence brésilienne de surveillance sanitaire (ANVISA) se prépare à être certifié par la Food and Drug Administration (FDA) pour les États-Unis.

5.2. Présentation de l'unité de production stérilisation finale

Le service injectable se divise en 3 ateliers : l'atelier répartition aseptique, l'atelier répartition avec stérilisation finale et l'atelier mirage. Le service injectable fabrique, répartit et inspecte des productions issues de 6 lignes de répartition, principalement en ampoules. Les capacités de production permettent de répartir environ 120 millions d'ampoules à l'année (formats 1, 2, 5, 10, 15, 20 et 25 mL). Des classes thérapeutiques majeures sont produites (diurétiques, neuroleptiques, stupéfiants, anti-angoreux, anti-inflammatoires…).

En termes d'équipements, l'atelier de répartition avec stérilisation finale comprend :

- 3 cuves préparatoires
- 6 cuves de transfert
- 4 lignes de remplissage en ampoules
- 2 autoclaves

L'atelier de répartition aseptique comprend :

- 2 cuves préparatoires
- 2 lignes de remplissage en ampoules
- 1 ligne de remplissage en flacons
- 3 ateliers en projet (1 ligne de remplissage en ampoules et 2 ateliers de fabrication de nanosphères/nanoparticules).

5.3. Suivi actuel de la performance opérationnelle dans l'unité de production stérilisation finale

5.3.1. La feuille de production planifiée

5.3.1.1. Objet

Ce document permet à l'entreprise de recueillir les données de production quotidienne, puis de calculer le TRS. De façon générale, il présente : une zone pour renseigner la date, le nom du médicament, le numéro de lot, et le numéro de la ligne ; ainsi qu'une zone de graphique permettant aux opérateurs de tracer en temps réel la courbe de production. Cette feuille est constamment remplie des informations jugées pertinentes donnant les explications des divers temps d'arrêts. Ne s'agissant pas d'un document « qualité », les règles BPF ne s'imposent pas. Cependant, les données de cette source sont très importantes pour connaître l'ensemble des évènements qui ont pu se dérouler sur l'équipement.

La courbe de production théorique est tracée par le responsable d'équipe (RE) en fonction de la cadence nominale de la machine par ligne. Les opérateurs relèvent les compteurs machine toutes les heures ce qui permet d'obtenir la courbe de production réelle. Ces 2 tracés permettent ainsi de comparer ce qui a été produit par rapport à ce qui était prévu

(exemple en annexe 1). Il est important que cette feuille soit simple d'utilisation et sans ambiguïté.

5.3.1.2. Intérêts et inconvénients

Cette façon manuscrite de suivre la performance est peu coûteuse, simple et rapide à mettre en œuvre. La feuille de production planifiée est mise sur ligne par le RE et remplie par les opérateurs. Ils y notent tous les évènements apparus en cours de production (les arrêts production, les arrêts techniques et les arrêts planifiés) et peuvent ainsi se rendre compte rapidement des problèmes impactant la ligne.

Cependant, la fiabilité des données écrites peut être remise en cause. Il peut y avoir des risques d'erreurs, d'oublis voire de fraudes. La production se faisant en 3 x 8, cette feuille de suivi journalier est donc complétée par 3 équipes différentes, ce qui augmente le nombre d'acteurs impliqués et donc le nombre de biais. De plus, le temps pour remplir la feuille n'est pas à négliger. Or, les opérateurs ont une charge documentaire importante de par les impératifs BPF de traçabilité : en plus de la feuille de production planifiée, ils doivent en priorité s'appliquer à renseigner les cahiers de route, les dossiers de lot ainsi que les formulaires de prélèvements microbiologiques qui sont des documents opposables indispensables à la libération des lots et aux investigations en cas d'anomalie ou de réclamation client.

5.3.2. Fichier de suivi du TRS

5.3.2.1. Objet

L'organisation actuelle est telle que le relevé des informations de production (arrêts et causes associées) et la quantité d'ampoules produites sont réalisés au niveau de la remplisseuse de chaque ligne de production. Le TRS est le seul indicateur utilisé pour suivre la performance opérationnelle des lignes de remplissage. Chaque ligne a un objectif TRS vers lequel elle doit tendre. La définition de l'objectif annuel de TRS se fait suite à concertation entre la production, la *Supply chain*, la Technique et la Qualité, en prenant en compte l'historique de la ligne ainsi que les projections d'évolution de performance prévisibles (par exemple : la modification organisationnelle du service).

Le calcul du TRS se fait grâce à un fichier Excel rempli par le RE à partir des données brutes de la feuille de production planifiée. Ce fichier calculera automatiquement deux valeurs très importantes : la performance et la non-performance[14]. Cette dernière est calculée selon la formule suivante :

$$\frac{\mathrm{T_U} + \text{Temps d'arrêt (production et techniques)}}{\mathrm{T_R}} \times 100$$

Cette formule ne fait pas partie de la norme NF-E60-182 du calcul du TRS, c'est une donnée utilisée spécifiquement sur le site de Delpharm.

C'est *via* ce fichier informatique que se feront les analyses mensuelles de performance de chaque remplisseuse et la définition des actions d'amélioration à mettre en œuvre.

5.3.2.2. Intérêts et inconvénients

Le fichier permet une synthèse des données terrain. Le format Excel permet de l'aborder aisément et ne nécessite pas d'utilisation d'un logiciel spécifique.

Néanmoins, le renseignement de ce fichier par les RE prend du temps ; ce temps pourrait être consacré à d'autres de leurs nombreuses missions. Par ailleurs, le fichier peut comporter des erreurs de calculs du fait des nombreuses copies faites de mois en mois.

[14] La non-performance prend en compte la non-qualité (les produits non conformes et les rebuts), les écarts de cadence et ce que l'on n'explique pas.

5.3.3. Calcul du TRS et règles en vigueur

Chez Delpharm à Quétigny, le calcul du TRS utilise la formule suivante :

$$\frac{Nombre\ de\ pièces\ bonnes\ produites}{Nombre\ de\ pièces\ bonnes\ réalisables} = \frac{Temps\ utile\ (TU)}{Temps\ requis\ (TR)}$$

Pour calculer le nombre de boîtes réalisables, il faut prendre en compte le temps d'ouverture de la ligne, en retirant les heures non allouées (HNA[15]) à l'ordre de fabrication (OF) en cours ; et en multipliant le temps qu'il reste par la cadence machine.

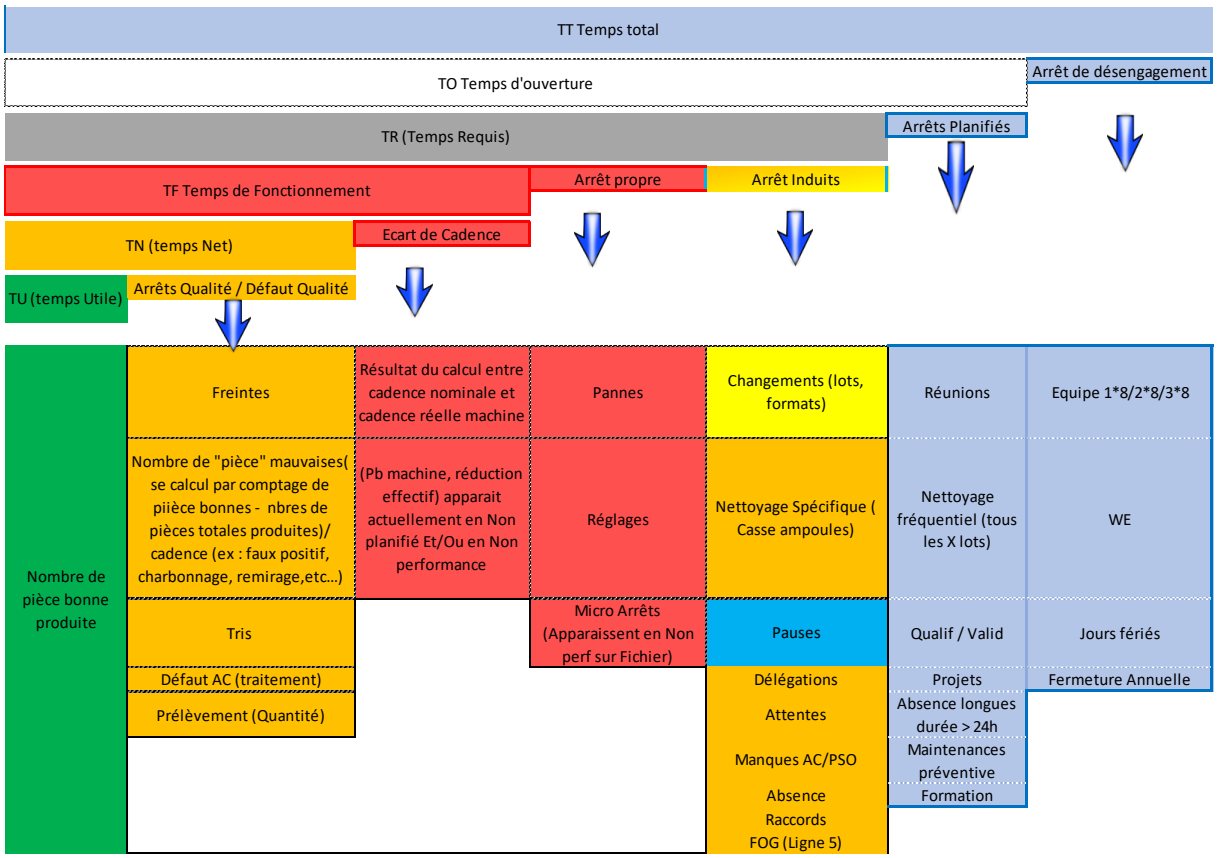


Figure 6 : Schéma de la gestion du TRS du site Delpharm Dijon

Au calcul du TRS s'ajoutent certaines règles préalablement validées (cf. Figure 6). Pour comprendre ce schéma, les arrêts dit « induits » sont planifiés et les arrêts dits « propres » sont non planifiés.

- La période figée est la semaine, c'est à dire que les événements qui se produisent impactent autant d'équipes que dure l'événement sur une semaine au maximum.

[15] HNA = le temps des réunions, de la maintenance préventive et des formations externes au postes.

- Les pauses sont considérées comme arrêts propres (en rouge). A l'avenir, le but serait de faire basculer les temps de pauses dans la colonne des arrêts induits (en bleu).
- Les pannes générant un arrêt de la ligne sont à renseigner en arrêts propres c'est-à-dire en arrêts non planifiés.
- Les absences du personnel, sont à renseigner en arrêt non planifiés sur l'équipe le jour de l'évènement et en arrêt planifié les jours suivants
- Les délégations prévues au Comité d'Entreprise (CE) sont renseignées en arrêts planifiés et les délégations non prévues en arrêts non planifiés.

Il est important de suivre cet indicateur pour visualiser la performance (indicateur de résultats) et les leviers d'amélioration (indicateur de pilotage). Le TRS est un outil de management et un outil d'investigation efficace.

5.4. Analyse actuelle de la performance opérationnelle

5.4.1. Analyse quotidienne

La feuille de production planifiée est un réel outil d'analyse au quotidien. Les opérateurs et les régleurs sur ligne peuvent en temps réel ou en différé (lors du changement d'équipe) avoir un état d'avancement de la production et des problèmes survenus.
Toutes les données brutes sont également utiles aux RE lorsqu'ils les enregistrent dans le fichier de suivi du TRS afin de prendre connaissance des évènements survenus sur les 24 dernières heures. Ces informations enregistrées tôt chaque matin sont relayées *via* les points quotidiens avec la présence de membres de la production, de la qualité et de la maintenance, permettant ainsi le traitement des sujets à tous les niveaux.

5.4.2. Analyse hebdomadaire

Une fois par semaine, le service *Lean* & Performance industrielle reporte les données de performance dans un fichier Excel spécifique puis communique les résultats à l'ensemble du site. Le but de cette synthèse hebdomadaire est de voir si l'objectif planifié a été atteint et de mettre l'accent sur les points positifs et négatifs survenus au cours de la semaine. Cette analyse hebdomadaire s'accompagne d'informations diverses en provenance de l'ensemble

des services (Projets, Performance, Sécurité, Qualité, Recrutements, Clients, etc.) ; elle est ensuite diffusée à l'intégralité des collaborateurs du site.

5.4.3. Analyse mensuelle

La réunion mensuelle de performance réunit différents interlocuteurs : le RE, le Responsable de Service (RS), le Directeur de Production (DP), un membre du service *Lean* & Performance Industrielle, un membre de l'Assurance Qualité (AQ), un membre du Service Maintenance ainsi que les membres du Comité de Direction (CODIR) qui le souhaitent. Durant cette réunion, la performance de chaque ligne est passée en revue grâce au TRS. Plusieurs points sont analysés :

- L'atteinte de l'objectif TRS
- Le pourcentage de non-performance prenant en compte la non-qualité (les produits conformes et les rebuts), les écarts de cadence et ce que l'on ne peut expliquer
- Les causes d'arrêts techniques
- Les causes d'arrêts de production prévus et non prévus

Tous ces éléments permettent d'identifier les équipements considérés comme goulot d'étranglement (*bottleneck*)[16] et de définir et mettre en place les actions d'amélioration nécessaires. Pour chaque action, un *leader* et un délai sont proposés.
J'ai eu la chance de travailler sur 2 actions d'amélioration de la performance : la mise en place d'une nouvelle feuille de production planifiée pour améliorer le recueil des données brutes sur lignes et la réalisation d'un outil SMED (pour *Single Minute Exchange of Die*) pour redéfinir un standard de temps de changement. Ces deux cas seront développés dans la suite de l'exposé.

5.5. Problématiques

Après avoir recueilli de nombreuses informations concernant la feuille de production planifiée actuelle et le fichier Excel de suivi du TRS sur lequel les données sont renseignées, plusieurs problèmes ressortent. Le problème majeur est la non-performance qui est compliquée à justifier : soit 20 % de non-performance en moyenne.

[16] Goulot d'étranglement : point d'un système limitant les performances globales d'un flux de production.

A cela s'ajoutent les problèmes de cadences des remplisseuses établies sans concertation des acteurs de terrain (objectivation des lignes incompatibles avec leurs réelles capacités). Une des premières actions a été de redéfinir les cadences à appliquer aux lignes.
On note également que la feuille de production planifiée est très souvent mal renseignée : les évènements rencontrés en cours de production sont notés mais le temps passé sur chaque type d'événement est peu ou pas relevé. Les micro-arrêts ne sont quant à eux jamais renseignés. Plusieurs autres points « opérateurs-dépendants » sont à prendre en compte, notamment la lisibilité, la précision et la pertinence des informations relevées.

Suivant le bon renseignement de la feuille de production planifiée, on peut constater que les temps suivants renseignés ensuite par les RE dans le fichier de suivi du TRS sont parfois surestimés ou sous-estimés. La solution envisagée pour résoudre ces difficultés est la refonte de la feuille de production planifiée et sa mise en place sur le terrain. Elle sera expérimentée sur la ligne 2P durant 1 mois avant d'être déployée sur toutes les lignes. Le démarrage du chantier a eu lieu fin janvier (Figure 7).

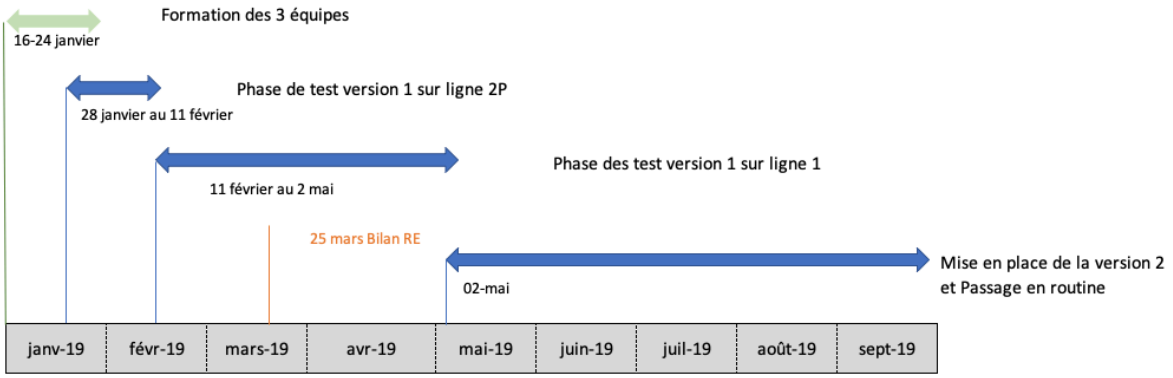


Figure 7 : Planning du chantier n°1

5.6. Objectifs

Après avoir mis en lumière ces problèmes, les objectifs suivants ont été établis :

- Le premier objectif est de réduire la non-performance : 10 % de non-performance sur les 24 heures de temps d'ouverture du TRS.

- Le second objectif est de corriger les cadences des machines. Il n'est pas à négliger puisque chaque cadence machine est prise en compte dans le prix de revient du médicament produit.
- Le dernier objectif est de simplifier la feuille de production planifiée pour diminuer le temps de renseignement du document, en prenant en compte les besoins des opérateurs sur remplisseuses. Simplifier permettra aussi l'améliorer le renseignement de la feuille par les opérateurs.

Les opérateurs seront moteurs de la mise en place de cette nouvelle feuille de production planifiée et pour ce faire, ces trois objectifs doivent être SMART (*Specific, Measurable, Acceptable, Realistic, Time-bound*) :

- *Specific*, en français « spécifique » : l'objectif doit être simple et en lien direct avec le travail de la personne chargée de le réaliser.
- *Measurable*, en français « mesurable » : l'objectif doit être quantifiable.
- *Acceptable*, en français « acceptable » : l'objectif doit être acceptable afin que les acteurs aient l'envie de s'impliquer. Sinon, il n'y aura pas de résultats.
- *Realistic*, en français « réaliste » : l'objectif doit être rattaché à un projet et fixé de manière raisonnée pour qu'il ne soit pas impossible et décourageant de s'y investir.
- *Time-bound*, en français « temporellement limité » : l'objectif doit être fixé avec une date butoir.

5.6.1. Méthode

Ce chantier s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue du suivi de la performance opérationnelle du service ; l'application de la méthode *Plan Do Check Act* (PDCA) est intéressante dans ce contexte. Pour rappel, cette méthode aussi appelée Roue de Deming a été inventée par William Edwards Deming dans les années 50. Elle est largement utilisée pour la résolution de tous types de problèmes. L'acronyme PDCA signifie :

- *Plan*, en français « planifier » : cette étape est cruciale. Il s'agit de bien identifier le problème ainsi que l'objectif de qualité à atteindre. Dans cette même phase, il est nécessaire de connaître les besoins des collaborateurs : ceci sera un levier pour les sensibiliser et les mobiliser. Tous ces éléments permettront de construire un plan d'action et d'estimer le coût de la démarche.

- *Do*, en français « réaliser » : c'est le moment de la mise en œuvre des actions et solutions/améliorations. Cette phase comprend également la formation du personnel.
- *Check*, en français « vérifier » : après déploiement des solutions, il est temps d'analyser les résultats et de les comparer à l'objectif attendu. Durant cette phase, on peut également mettre en exergue certains écarts qui devront être solutionnés.
- *Act*, en français « agir » : cette dernière étape permet de constater (ou pas) que la démarche est en accord avec l'objectif défini. Si le résultat est conforme à l'attendu, on peut finaliser la démarche et la pérenniser. Dans le cas contraire, il faudra repartir au début du processus et repasser par toutes les étapes en cumulant l'expérience acquise.

La méthode doit être suivie dans l'ordre, sans sauter d'étape et sans retour en arrière, d'où cette représentation de la roue de Deming qui évolue sur une pente ascendante vers l'amélioration. De plus dans le contexte industriel, cette méthode est un outil simple et visuel qui permet de tracer l'avancement des différentes actions (cf. Figure 8).

Machine	Mois Reunion perf	N° Actio	Priorité	Date	Défaut rencontré	Solution proposée	Leader	Délai	Réalisé	Avancement
		ACTIONS PRODUCTION								
L1	01-févr	1	1	26/02/2019	Non performance Marquée	Mise à jour Cadence	JJR	S10	S11	P D A C
L2	01-févr	1	1	26/02/2019	Non performance Marquée	Mise à jour Cadence	JJR	S10	S11	P D A C
L3	01-févr	1	1	26/02/2019	Non performance Marquée	Mise à jour Cadence	JJR	S10	S11	P D A C
L4	01-févr	1	1	26/02/2019	Non performance Marquée	Mise à jour Cadence	JJR	S10	S11	P D A C
L1	01-févr	2	2	26/02/2019	Non performance Marquée	Mise en place feuille TRS => Point Bilan resultat Terrain	JJR/EFT/ CBU/GMY	S12		P D A C
L2	01-févr	2	2	26/02/2019	Non performance Marquée	Mise en place feuille TRS => Point Bilan resultat Terrain	JJR/EFT/ CBU/GMY	S12		P D A C
L3			2		Non performance Marquée					
L4			2		Non performance Marquée					
L1	01-févr	3	1	26/02/2019	Temps de changement : Pas de pilotage	Redefinir le standart : SMED : ligne Pilote Preparation avec AFI le 13/03 ok Mode Chantier ?	JJR/AFI	mars-19		P D A C
L2	01-févr	3	1	26/02/2019	Temps de changement : Pas de pilotage	Redefinir le standart : SMED : ligne Pilote Preparation avec AFI le 13/03 ok Mode Chantier ?	JJR/AFI	mars-19		P D A C
L3	01-févr	3	2	26/02/2019	Temps de changement : Pas de pilotage	Redefinir le standart : SMED				
L4	01-févr	3	2	26/02/2019	Temps de changement : Pas de pilotage	Redefinir le standart : SMED				
L1-L4	01-mars				Outil traçage feuille de prod	equerre en plexi	JJR/GMY	mars-19		P D A C

Figure 8 : Utilisation de l'outil PDCA dans le suivi du plan d'action de performance mensuelle UP stérilisation finale

5.6.2. Conduite du changement

La mise en place de ce nouveau document sur ligne est un changement pour le personnel impliqué. Celui-ci est vécu de manière différente selon les individus. Le caractère de chaque personne ainsi que l'effet du groupe sont à prendre en compte. Selon les équipes, on peut rencontrer différentes personnalités qui en font leurs forces : individus participatifs, directifs, autonomes, formatifs.

Ce processus du changement peut entraîner toutes les personnes dans une même dynamique afin de faire avancer le projet ou l'inverse.

L'idée a été de ne pas imposer le nouveau support sans qu'il n'ait été travaillé en amont avec les opérateurs. Mon positionnement dans un rôle de manager transverse m'a demandé d'anticiper, d'écouter et d'accompagner. L'exercice est d'autant plus difficile avec certaines personnalités réfractaires à tout changement. Voici la démarche appliquée :

- Promouvoir l'exemplarité en rappelant les valeurs de l'entreprise « être un acteur responsable en contribuant à la performance collective » (23)
- Faire comprendre et convaincre
- Développer les compétences nécessaires au changement en formant le personnel
- Renforcer par des dispositifs formels

5.7. Élaboration de la nouvelle feuille de production planifiée

Afin d'atteindre les objectifs préalablement établis, la feuille de production planifiée a été revue dans sa globalité et une feuille de codification des différents aléas rencontrés a été créée. Le but principal de cette refonte est de standardiser la façon de renseigner les aléas de production et de faire gagner du temps aux opérateurs. La zone du graphique a été réduite de moitié pour laisser place à une zone d'enregistrement des données : une colonne pour renseigner les cadences toutes les heures, un tableau pour renseigner les codes des différents aléas de production et leur fréquence en fonction des problèmes rencontrés ainsi qu'une case commentaires (cf. annexe 2). Les temps des aléas sont renseignés sur des tranches de 5 minutes.

La feuille de codification des différents aléas (cf. annexe 3) se présente comme suit :

- Une partie spécifique aux *arrêts production* pour les changements (lot, format, commande), les évènements liés à l'organisation (exemple : attente personnel, changement de cuve mobile, attente chariot, etc.) et l'impact qualité (exemple : des prélèvements supplémentaires suite à un changement d'aiguille non autoclavée[17]).
- Une partie spécifique aux *arrêts techniques* en les classant dans la logique du flux de produit de la machine (exemple : réglage du scellage suite à un défaut ampoule).
- Une partie spécifique aux *arrêts planifiés* (réunion, maintenance préventive, qualification, etc.).

Pour que les opérateurs puissent intégrer rapidement le système de codification, chaque partie est représentée par une couleur et par une lettre : par exemple, pour l'organisation, tous les codes commenceront par la lettre « O » (O20 : attente laveuse). Conformément à la pratique historique en place, le recueil des données est fait uniquement sur la partie remplisseuse (classe C).

Au cours de cette phase, a été réalisée la formation du personnel à l'usage de cette nouvelle feuille. Cette formation concernait l'ensemble des opérateurs et RE (3 équipes soit environ 30 personnes). Le support de formation (diaporama) montrait l'intérêt de ce changement et a permis au travers de quelques exemples de voir comment renseigner la nouvelle feuille de production planifiée. La formation était ouverte à la discussion pour que les opérateurs et responsables puissent poser leurs questions et faire part de leurs remarques. Ceci a permis de faire évoluer la feuille.

5.8. Mise en place de la version 1 de la feuille de production planifiée sur le terrain

La phase de test a débuté le 28 janvier 2019 sur une seule ligne de remplissage (ligne 2) et sur une durée d'un mois afin de pouvoir analyser et comparer les résultats avec les mois précédents. Durant les premières semaines de test, j'ai été très présente sur le terrain afin d'accompagner et de répondre aux éventuelles questions des opérateurs. Au bout de 2 semaines de test et à la demande des opérateurs travaillant sur le pôle des lignes 1 et 2, la feuille a été déployée sur la ligne 1. Ce mois de test nous aura permis d'améliorer la feuille

[17] Dans certains cas exceptionnels, une aiguille non autoclavée peut être utilisée après avoir été rincée à l'EPPI puis plongée dans de l'IPA pendant 15 min.

de production planifiée ainsi que la feuille de codification avec les remarques des opérateurs.

Après déploiement de la version 1 de la feuille de production planifiée, on note des résultats de non performance encore très marqués sur toutes les lignes de remplissage. Pour résoudre cet écart, il a été décidé de corriger les cadences des machines du fichier Excel prises en compte dans le calcul du TRS. La modification des cadences machines a été intégrée dans le plan d'action de la réunion de performance de février 2019. Toutes les cadences par ligne ont été revues conformément aux formats d'ampoules produites (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Mise à jour des cadences par ligne

Format ampoule	*Pourcentage de réduction de la cadence** *Mise à jour mars 2019*
L1	
Ampoule 2 mL	-7 %
Ampoule 5 mL	Pas de modification
Ampoule 10 mL	-22 %
L2P	
Ampoule 2 mL	-7 %
L3	
Ampoule 2 mL	-7 %
L4P	
Ampoule 2 mL	-25 %
Ampoule 25 mL	-17 %

5.9. Bilan intermédiaire

Grâce à l'expertise terrain des opérateurs et des RE, la feuille a pu évoluer au cours du temps. Après quelques mois, la nouvelle feuille de production planifiée suscite de bons retours et ce changement de pratique a été bien accepté par l'ensemble des personnes. L'acceptation est telle que la nouvelle feuille est considérée comme un gain de temps pour les opérateurs, les codes demandant un effort d'écriture moins important qu'auparavant.

Autre point positif, les opérateurs du pôle des lignes 3 et 4 (où la feuille n'était pas encore mise en place) ont été demandeurs du déploiement de la feuille le plus rapidement possible. Après avoir pris en compte l'avis des opérateurs sur le terrain, il était également important de prendre en compte les remarques des RE du service (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Retour des Responsables d'Équipe

RE	*Points positifs*	*Points d'amélioration*
MNJ	- Plus clair - Plus simple - Meilleure traçabilité - Colonne d'enregistrement du compteur machine très pratique	
AFI	- Beaucoup plus précis au niveau des temps/aléas	
JMN	- Même niveau d'information pour tout le monde	- Le langage par codes parle moins à la saisie du TRS dans le fichier Excel - Analyse des aléas avec les codes plus compliquée
SCT	- Beaucoup plus d'informations	
CCA	- Plus précis au niveau des temps par aléas	- Le langage par codes parle moins à la saisie du TRS dans le fichier Excel - Analyse des aléas avec les codes plus compliquée
FGU	- Plus précis au niveau des temps/aléas	- Perte d'informations concernant les réglages et les pannes - Demande plus de temps à saisie sur le fichier Excel : manque de praticité - Voir si possibilité de regrouper dans une V2 le graphique, l'enregistrement des heures des opérateurs et les codes

Le retour des RE était globalement positif mais un point demandait une nette amélioration. En effet, en voulant trop standardiser les aléas par des codes, nous perdions en informations techniques en particulier sur les évènements tels que la casse, les pannes ainsi que les réglages apportés. Suite à ces constatations, il a donc été nécessaire d'apporter des modifications à la version 1 avant le déploiement sur les lignes 3 et 4.

5.10. Élaboration de la version 2 de la feuille de production planifiée

Sur cette seconde version (cf. annexe 4), je me suis rapprochée des RE pour que la feuille corresponde plus à leurs attentes. L'idée était de revoir la feuille de codification ainsi que restructurer la feuille de production planifiée tout en gardant la trame de départ. Concernant la feuille de production planifiée, les tranches de temps de 5 minutes pour l'enregistrement des évènements rencontrés en production jugées non pertinentes sont passées à 10 minutes. La zone commentaire a été agrandie pour que les opérateurs puissent justifier les arrêts techniques dans le cas où le code ne donnerait pas toutes les informations. La création de cette seconde version, a permis d'ajouter une zone pour l'enregistrement des heures des opérateurs sur l'ordre de fabrication en cours, en diminuant de moitié le graphique. Enfin au dos de la feuille, se trouvent les règles d'enregistrement des heures sur OF et la conversion des heures en centièmes afin que les opérateurs puissent s'y reporter en cas de besoin.

De cette façon, à la vue de la feuille de production planifiée, le RE a toutes les informations sur l'OF concerné : les évènements rencontrés en cours de production, le reflet de la production et les opérateurs qui ont travaillé sur l'OF. Ces modifications permettent également de rassembler trois documents en un afin que les opérateurs aient leur zone de travail moins encombrée.

Enfin, la feuille de codification a été restructurée (cf. annexe 5). Pour toute utilisation des codes suivants : réglage, casse et panne, une justification est demandée. Nous avons ensuite communiqué sur cette mise à jour aux 3 équipes au cours de réunions d'information.

5.11. Résultats et discussion

Au cours de ces mois de test, l'amélioration du recueil des données ainsi que la diminution de la charge rédactionnelle pour les opérateurs en mettant en place des codes, sont deux objectifs qui ont été atteints.

De plus, après analyse des données, on note une tendance à la baisse de la non-performance sur toutes les lignes de production du service (cf. Figure 9 à 11).

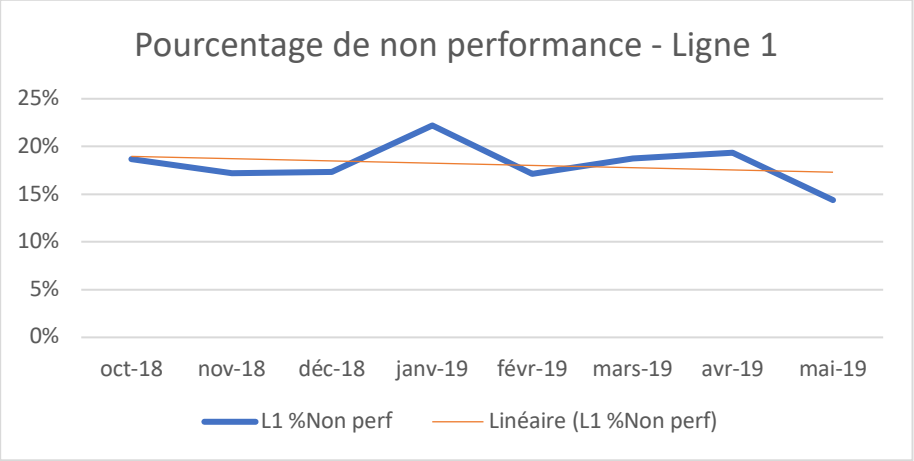


Figure 9 : Graphique représentant l'évolution de la non-performance sur la ligne 1

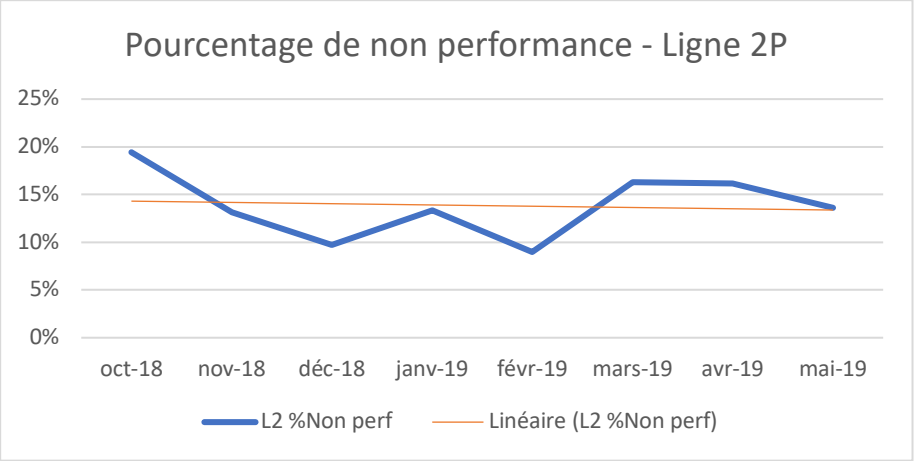


Figure 10 : Graphique représentant l'évolution de la non-performance sur la ligne 2P

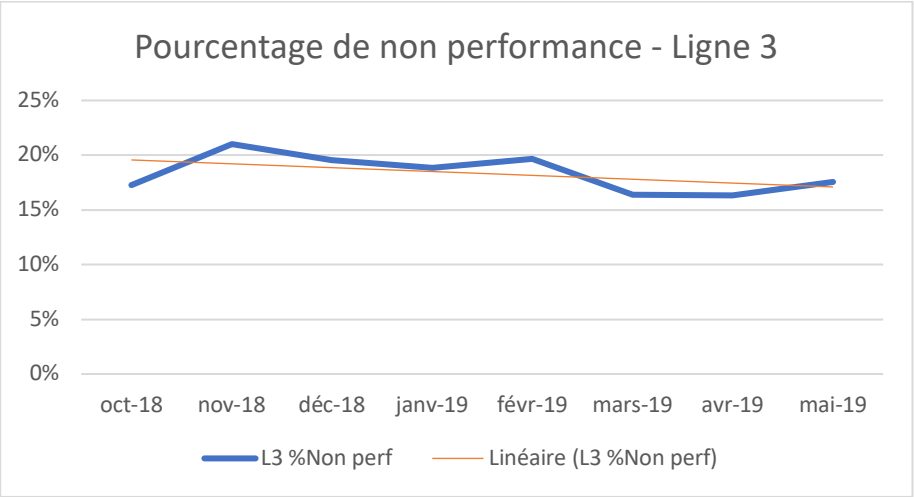


Figure 11 : Graphique représentant l'évolution de la non-performance sur la ligne 3

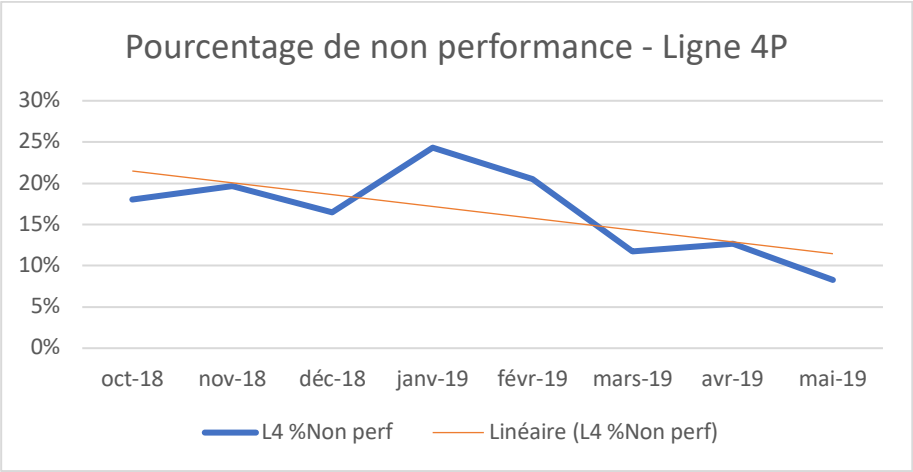


Figure 12 : Graphique représentant l'évolution de la non-performance sur la ligne 4P

Ces résultats sur 5 mois sont optimistes mais la valeur de non-performance fluctue encore beaucoup sur certaines lignes, et l'objectif d'abaisser le résultat à 10% de non-performance sur les 24 heures de temps d'ouverture du TRS n'est pas encore atteint. Ceci est notamment dû à la dérive du renseignement des évènements rencontrés en cours de production sur la feuille de production planifiée. Il est donc très important de suivre et d'accompagner les opérateurs sur le terrain afin que ce document soit rempli le mieux possible.

Grâce à ce projet, j'ai constaté que l'accompagnement sur le terrain était vecteur de réussite lorsque l'on souhaite établir un changement. J'ai rencontré quelques réticences lors de la présentation de la nouvelle feuille de production planifiée mais lors de sa mise en place, elle a bien été accueillie par l'ensemble des opérateurs. Ce projet m'a demandé une très grande implication afin que ce nouveau document puisse convenir à tous les partis (opérateurs, RE, RA).

La feuille sera amenée à encore évoluer.

5.12. Les prochaines étapes

La version 2 de la feuille de production planifiée est maintenant utilisée en routine sur les 4 lignes de remplissage du pôle stérilisation finale. Pour le moment, chaque service du site a sa propre trame de feuille de production planifiée. La prochaine étape sera d'homogénéiser celles-ci pour avoir le même document avec une feuille de codification adaptée à chacun des services. Un futur projet serait d'améliorer le calcul des cadences machines en fonction du

produit réparti sur ligne. En effet, chaque produit possède des caractéristiques qui lui sont propres (viscosité, nettoyabilité, produit qui mousse ou qui charbonne, etc.) et qui ont un impact direct sur la cadence. Enfin, à long terme, l'objectif serait d'informatiser le TRS en installant un ordinateur par ligne afin que les opérateurs puissent enregistrer les évènements rencontrés en cours de production directement. Ceci permettrait de calculer le TRS en temps réel (celui-ci serait consultable informatiquement par les RE) mais ce genre d'installation aurait un coût non négligeable.

6. Chantier N°2 : Réalisation d'un SMED sur la ligne 2P

6.1. Qu'est-ce que l'outil SMED ?

L'outil SMED a été créé par Shigeo Shingo puis amélioré au Japon de 1950 à 1980. Il permet un changement de production[18] (changement de lot, de format, d'OF) de façon à réduire les temps sans valeur ajoutée pour donner plus de temps à la production en réorganisant le travail avec des aménagements techniques (12)(24). Ces bénéfices sont multiples :

- Éliminer les temps d'arrêt
- Plus de flexibilité dans l'utilisation des machines
- Augmenter la productivité en diminuant les coûts
- Accroître la vitesse et le rendement
- Améliorer la sécurité pour le personnel

Les opérations de changement de production se divisent en 2 catégories : les opérations internes qui sont effectuées lorsque la machine est arrêtée et les opérations externes qui peuvent être effectuées alors que la machine tourne. L'objectif sera de faire basculer autant d'étapes en étapes externes.

6.2. Fonctionnement de la ligne 2P

Une ligne de remplissage se décompose en trois principaux équipements :

- Une laveuse située (classe D)
- Un tunnel de dépyrogénéisation[19] (classe D)

[18] Temps qui s'écoule entre la fin de la production du dernier produit conforme et la production du premier produit conforme d'une production différente (12).
[19] Dépyrogénéisation : étape qui permet l'élimination des pyrogènes qui entrainent de la fièvre.

- Une remplisseuse avec *Restricted Access Barrier System* (RABS), classe B dans C.

Durant ce chantier, nous avons choisi de prendre la ligne de remplissage 2P comme pilote.

6.2.1. Lavage et stérilisation des ampoules

Les ampoules à col ouvert qui arrivent sur le site sont non stériles. Elles sont chargées dans la laveuse (cf. figure 13 n°1) et subissent des cycles de lavage puis de séchage (cf. figure 13 n°2) :

- Lavage intérieur et extérieur avec de l'Eau pour Préparation Injectable (EPPI) recyclée (80-90°C)
- Lavage intérieur avec de l'EPPI recyclée
- Soufflage intérieur d'air comprimé filtré (filtre 0.22 µm)
- Lavage intérieur avec de l'EPPI puisée directement sur la boucle
- Soufflage intérieur d'air comprimé filtré (filtre 0.22 µm)
- Soufflage intérieur et extérieur d'air comprimé filtré (filtre 0.22 µm)

Les ampoules lavées et séchées sont ensuite déposées tête en haut sur le tapis roulant du tunnel qui les achemine vers la remplisseuse en assurant la dépyrogénéisation à plus de 300°C (cf. figure 13 n°3). Après accumulation suffisante des ampoules à l'entrée du tunnel, le tapis horizontal se met en mouvement ; la vitesse d'avancée des ampoules et leur temps de présence dans le tunnel a un impact très important sur l'efficacité de la dépyrogénéisation. Les ampoules sont protégées tout au long du trajet dans le tunnel par un flux d'air unidirectionnel délivré par les trois compartiments : zones de chauffage, de stérilisation et de refroidissement. Des filtres à haute efficacité (HEPA) avec joint intégré permettent le maintien du flux d'air et de la classe (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Figure 13 : Photo de la laveuse et du tunnel de dépyrogénéisation de la ligne 2P

6.2.2. Remplissage des ampoules

A la sortie du tunnel, les ampoules sont guidées par une vis sans fin (cf. figure 14 n°4) au niveau de la remplisseuse vers le carrousel (cf. figure 14 n°5). L'étape de remplissage se fait sous un RABS. Le RABS est un système de barrière non étanche qui permet d'isoler l'opérateur de la zone critique de production et de marquer la séparation entre les 2 classes. Les ampoules arrivent vers les postes de remplissage qui se composent de 3 séries d'aiguilles :

- Les aiguilles de pré-azotage (cf. figure 14 n°6) qui envoient de l'azote dans l'ampoule pour chasser toute trace d'air.
- Les aiguilles de remplissage (cf. figure 14 n°7) qui permettent le remplissage de l'ampoule avec la solution pharmaceutique préalablement filtrée.
- Les aiguilles de post-azotage (cf. figure 14 n°8) qui permettent un azotage sur la partie de l'ampoule non remplie par le liquide (tête de l'ampoule). L'utilisation d'azote est justifiée par la nécessité de protéger la solution pharmaceutique de l'oxygène de l'air (prévention de la dégradation par oxydation).

Après cette étape, les ampoules sont mises en rotation et déplacées vers les postes de scellage où des chalumeaux (cf. figure 14 n°9) vont venir préchauffer puis chauffer le haut de l'ampoule, puis des pinces métalliques (cf. figure 14 n°10) viendront étirer le verre afin de sceller celles-ci. Une fois les ampoules scellées, elles sont stockées dans des cristallisoirs en

chariots puis envoyées à l'autoclave pour une stérilisation finale par chaleur humide sous pression à 121°C (durée du cycle variable en fonction des produits de 15 à 40 minutes).

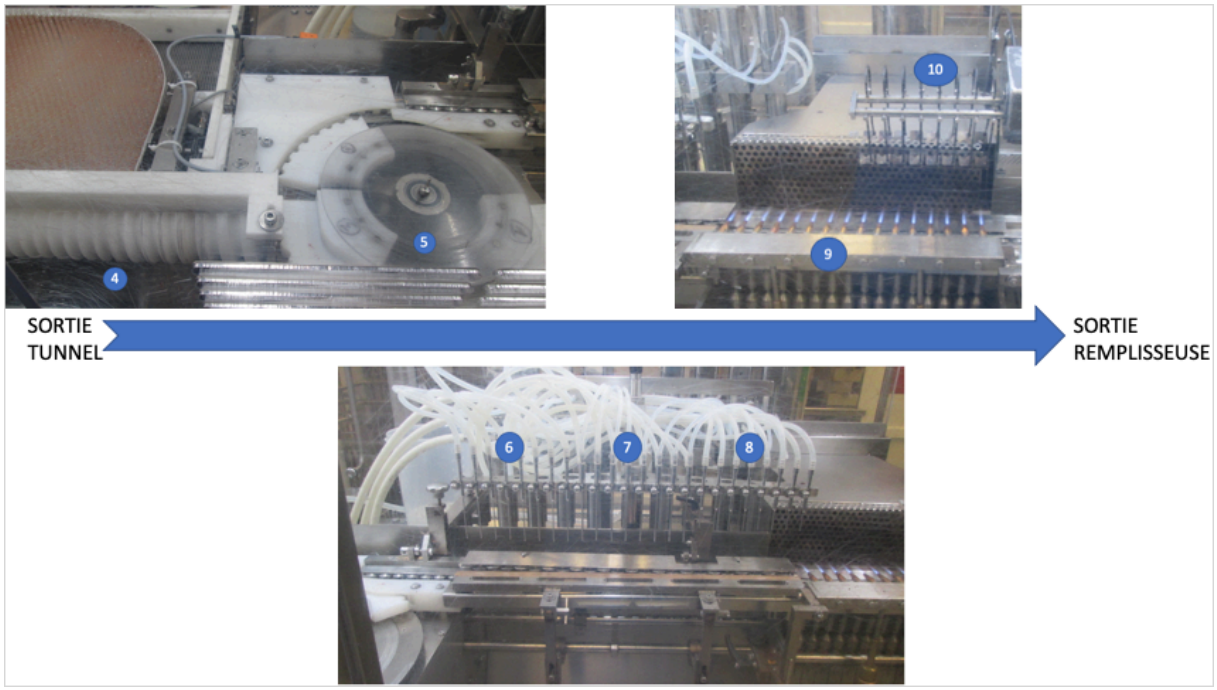


Figure 14 : Photo du flux des ampoules sous RABS

6.3. Actions à réaliser pour un changement de lot

En production pharmaceutique, on parle changement pour les changements de lot, de format ou d'OF. Ici, nous nous intéresserons au changement de lot uniquement de la partie laveuse et tunnel puis de la partie remplisseuse selon le flux du produit.

6.3.1. Laveuse et tunnel

Les différentes étapes qui vont suivre sont à effectuer avec les EPI, le matériel et les produits de nettoyages spécifiques. A la fin du lot de production n°1, le box est vidé de tous les éléments du lot terminé. Ensuite, il faut vider complètement la laveuse puis accompagner les dernières ampoules lavées vers le tunnel à l'aide d'une plaque métallique. Le bac de la laveuse est ensuite vidangé et les carters de la machine sont démontés. La laveuse est soufflée à l'air comprimé de l'intérieur vers l'extérieur pour éliminer tous les débris de verre et les carters sont remontés. Enfin il faut procéder au nettoyage de la machine et des locaux qui consiste à éliminer les débris de verre, puis à réaliser une décontamination particulaire

et enfin une désinfection (identification du box « nettoyage en cours). Toutes ces étapes sont répertoriées dans le dossier de lot pour pouvoir le clôturer. La ligne est prête pour accueillir le lot de production n°2.

L'opérateur ouvre le dossier de lot du produit n°2, puis deux personnes habilitées effectuent le vide de ligne de la machine. Le vide de ligne est une étape cruciale car il permet d'éviter les contaminations croisées. La laveuse est remise en eau. Les produits semi ouvrés (PSO) du lot n°2 sont entrés dans le box, une vérification de la cohérence des articles est réalisée. Enfin les ampoules sont chargées dans la laveuse. Ces différentes étapes seront détaillées plus loin.

6.3.2. Remplisseuse

En fin de production du lot n°1 (dernière ampoule conforme), il faut fermer la trappe du tunnel. Il faut ensuite effectuer les prélèvements des ampoules sur la fin du lot, les derniers IPC et prélèvements d'environnement. Le test d'intégrité de fin du filtre est réalisé et tout le mobilier du box est sorti (identification du box « nettoyage en cours »). La machine est vidée de toutes les ampoules qui n'ont pas été remplies en provenance du tunnel de dépygénéisation. Le RABS est ouvert afin de démonter les pompes et le matériel à l'intérieur. Les conges[20] et le matériel sont envoyés en laverie pour être nettoyés. Le matériel est envoyé en stérilisation à l'autoclave. Le dossier de lot et les différents documents de suivi sont complétés et le nettoyage des locaux et de la machine sont exécutés. Le nettoyage en fin de lot permettra d'éliminer les débris en soufflant à l'air comprimé filtré et en aspirant ; une décontamination particulaire de la machine et du sol ; un nettoyage à l'eau PPI à l'aide d'une bombonne sous pression ; et enfin une désinfection avec un désinfectant et de l'alcool.

L'opérateur ouvre le dossier de lot du produit n°2, puis deux personnes habilitées effectuent le vide de ligne de la machine. Le matériel stérile est récupéré et monté. Le mobilier, les conges et les chariots de cristallisoirs sont rentrés dans le box. L'intégritest du filtre et les prélèvements de début de lot sont réalisés. Le régleur procède aux réglages de démarrage nécessaires avant la production. Ces différentes étapes seront également détaillées plus loin.

[20] Terme utilisé pour désigner les bacs poubelles en inox.

6.4. Analyse de la situation existante

On considère que le changement de lot débute à la dernière ampoule conforme du lot 1 mise dans le chariot (cycle 1) et se termine à la première ampoule conforme du lot suivant (cycle 2). La ligne 2P fait partie des 2 lignes en transfert direct, c'est-à-dire que la solution pharmaceutique ne peut pas être préparée à l'avance.

Concernant l'organisation du personnel :

- Sur la partie laveuse : 1 opérateur.
- En laverie : 1 opérateur.
- Sur la partie remplisseuse : 1 opérateur.

Concernant la documentation existante (les procédures, les modes opératoires, les dossiers de lot ainsi que les anciens fichiers du service *Lean* & Performance Industrielle) montre qu'aucun document n'est obsolète mais qu'il n'existe pas de mode opératoire de changement de lot.

Le cas n°1 (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) montre la situation actuelle avec un changement de lot qui prend 8 heures voire plus. Un chantier SMED avait déjà été réalisé en 2012 et les résultats ont montré que le changement était possible en 7 heures (cas n°2).
Enfin, dans le cas n°3, l'externalisation de certaines tâches (préparation des prélèvements, connexion/déconnexion de la cuve tampon, etc.) grâce à l'aide du régleur ou d'un opérateur permettrait de réduire le temps de changement de lot à 6 heures. Le temps du cas n°3 est un temps approximatif, il sera nécessaire de vérifier sur le terrain au cours d'un autre chantier.
Ce travail de standardisation et d'optimisation devra également être réalisé sur les lignes fonctionnant avec les cuves mobiles (lignes 1 et 3).

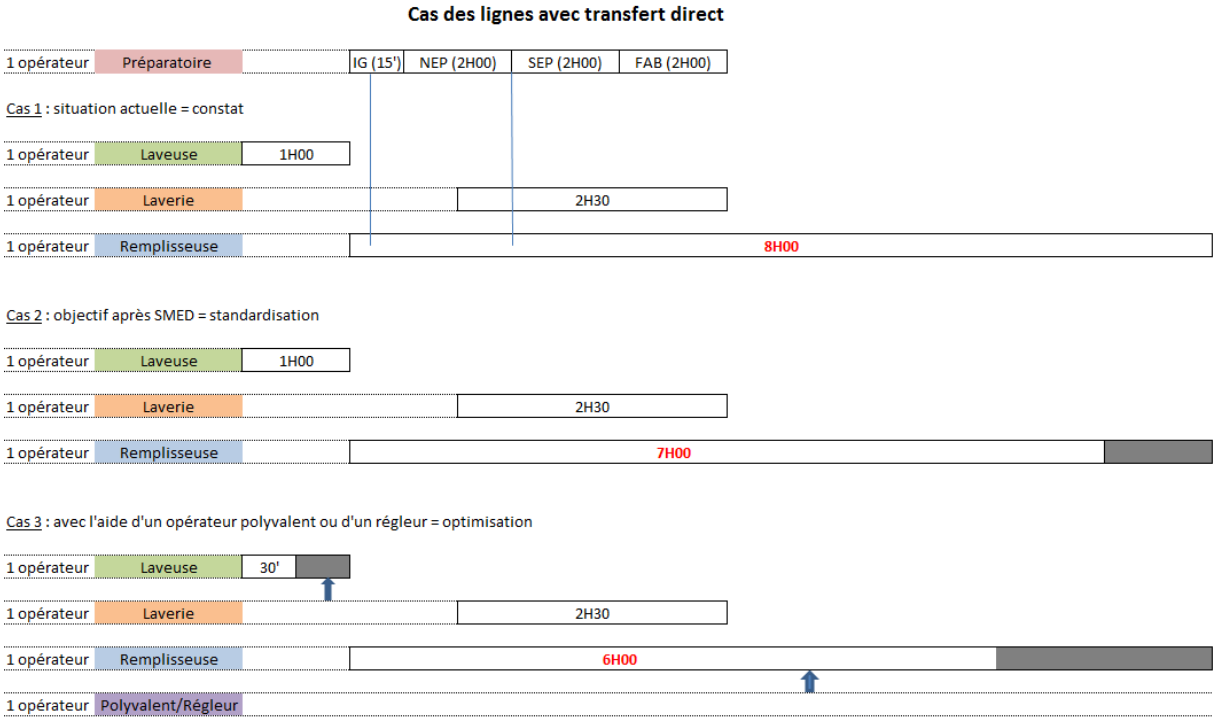


Figure 15 : Temps de changement de lot en fonction de l'organisation du personnel sur ligne

6.5. Objectifs du chantier

La réalisation de ce chantier SMED a été initiée dans le plan d'action d'une réunion de performance. Le constat actuel est que les changements de lots sont réalisés avec des durées très disparates en fonction des produits, des lignes ou des équipes.

L'objectif est d'établir un standard de changement de lots et dans un second temps de le formaliser sous forme de mode opératoire (n'existant pas aujourd'hui). Il se peut que le standard ait évolué depuis 2012, en fonction des machines, du *turn-over* des équipes et des produits. L'enjeu ici sera donc de vérifier voire de mettre à jour le standard.

6.6. Animation du chantier

6.6.1. Construction du flux

Cette phase consiste en l'élaboration d'une frise grâce à des post-it regroupant toutes les étapes de changement de lot de façon macroscopique (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Pour ce faire, nous avons fait participer 2 opérateurs ayant plusieurs années d'ancienneté au sein du service : un régleur et un pilote de ligne afin d'avoir deux points de vue différents. Chacun devait réaliser une frise pour que nous puissions ensuite les comparer. Ces frises permettront également d'identifier les tâches internes et externes.

Figure 16 : Photo des frises réalisées par les opérateurs lors du chantier SMED
(le code couleur n'a pas de sens particulier)

Après comparaison des frises réalisées par les opérateurs, on ne relève aucune différence notable. De plus, ce sont les mêmes étapes que celles mises en évidence lors du SMED réalisé en 2012 par le service *Lean* & Performance Industrielle. C'est un point positif, puisque cela montre que les pratiques n'ont pas évolué et que le savoir-faire se transmet dans le temps.

Afin d'avoir une meilleure vue sur les étapes de changement de lot à partir des frises réalisées par les opérateurs, les données ont été transposées dans un tableau (cf. Tableau 3). Dans le tableau ci-après, les étapes en orange peuvent se faire pendant le fonctionnement de la machine (étapes externes), ce qui n'est pas le cas du démontage des carters ou du nettoyage pour des raisons de sécurité.

Pour les prélèvements d'environnement (air et surface), la machine ne doit pas fonctionner non plus pour ne pas fausser le résultat du sampl'air[21]. Pour les prélèvements de surface, les géloses sont disposées à des points stratégiques à l'intérieur du RABS.

Les intégritests de début et de fin de lot sont réalisés par des régleurs et préparateurs habilités ; cette étape est externe dans le cas où les personnes qui le lancent sont disponibles.

Comme énoncé dans le cas n°2 (cf. Figure 15), les étapes de connexion et déconnexion des cuves mobiles ainsi que la préparation de prélèvements microbiologiques peuvent être externalisées dans le cas où une tierce personne est détachée (opérateur polyvalent).

Enfin, toutes les étapes effectuées lors du changement de lot doivent suivre les BPF, de ce fait la façon de réaliser ces étapes ne pourra être ni modifiée ni externalisée.

[21] Appareil de collecte de germes par impaction.

Tableau 3 : Tableau résumant les différentes étapes de changement de lot à partir des frises des opérateurs

	Partie laveuse/tunnel		*Partie remplisseuse*
CYCLE 1	Préparation du matériel (gants, chaîne, plaque)	CYCLE 1	Dernière ampoule conforme
	Vide du bac de la laveuse et réalisation des 20 tours		Lancement de l'intégristest[22] de fin
	Mettre en place la plaque et la chaine		Prélèvements environnementaux
	Mise en route du tunnel en marche forcée		Démontage petit matériel
	Démontage de tous les carters		Démontage : tuyaux, pompes, raccords, aiguilles, répartiteur
	Sortie des palettes du box		Déconnexion cuve mobile et envoi au préparatoire*
	Aspiration du verre pour dégrossir la machine		Déconnexion cuve tampon et envoi en laverie*
	Soufflage des débris de verres		Vide de box : mobilier, bac queusots
	Renseignement du dossier de lot		Aspiration/dégrossissement
	Nettoyage du sol avec lingette humide		Nettoyage à grande eau (EPPI à 80°C)
	Nettoyage au NIOS du sol		Soufflage des débris de verre
	Clôture du dossier de lot et extraction du graphique tunnel		Aspiration
CYCLE 2	Préparation et ouverture du dossier de lot		Nettoyage de la machine : décontamination particulaire + Alcool isopropylique (IPA)
	Vide de ligne (double contrôle)		Décontamination particulaire du sol
	Remontage des carters		Décontamination microbienne au NIOS
	Mise en eau laveuse		Clôture dossier de lot
	Entrée des PSO + contrôle de la cohérence	CYCLE 2	Préparation + ouverture dossier de lot
	Mise en place de la chaine		Vide de ligne (double contrôle)
	Chargement laveuse		Récupération + montage petit matériel puis matériel stérile
	Chargement tunnel		Entrée du mobilier dans le box
*Étapes concernant les lignes avec cuves mobiles uniquement			Récupération cuve mobile et cuve tampon + connexions*
			Prélèvements de connexions*
			Récupération des chariots
			Lancement de l'intégristest de début
			Prélèvements environnementaux
			Réglages de démarrage
			1er ampoule conforme

6.6.2. Observation sur le terrain

La mesure sur le terrain va permettre de chronométrer chacune des étapes lors d'un changement de lot côté laveuse/tunnel et côté remplisseuse. La trame présentée plus haut

[22] Appareil permettant de vérifier l'intégrité des filtres.

(Tableau 1) sera un support pour faciliter l'observation. L'opérateur doit effectuer son changement dans les conditions habituelles, sans ralentir ni augmenter sa vitesse de travail afin que les temps ne soient pas biaisés. Cette phase va également servir à voir si des étapes sont manquantes à la construction du flux.

6.6.3. Les prochaines étapes

A la fin du chantier, l'objectif est de communiquer aux équipes sur les résultats obtenus sur la ligne 2P. L'enchaînement des étapes décrites dans le document pour ce type de changement et les temps associés constitueront le standard à respecter par les opérateurs afin qu'il n'y ait pas de dérive. Le mode opératoire de changement de lot devra être décrit de manière simple, visuelle, en précisant qui exécute chaque étape, dans quel ordre, et en combien de temps. Une analyse de risque peut être effectuée afin de voir que le personnel travaille en toute sécurité et que tout est bien organisé. Une formation des opérateurs au nouveau standard devra être réalisée. Enfin, un chronogramme affiché au poste de travail permettra de guider les opérateurs.

7. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES DELPHARM

Suite à sa cession en 2015 par le groupe Sanofi, le site avait déjà fait évoluer sa façon de suivre la performance opérationnelle. Le groupe Delpharm a annoncé récemment un changement d'organisation industrielle dans le but de poursuivre sa croissance face aux enjeux de production et, en particulier, de faire disparaître les différences notables entre les différents sites de production pour le calcul du TRS.

Alors que l'organisation industrielle ne possédait qu'une branche, elle se divisera en 3 unités :

- Une unité pour les formes liquides, stériles et biotechnologies pour les sites français de Tours, Huningue, Dijon et Lyon et le site belge de Drogenbos.
- Une unité pour les formes solides orales regroupant les sites français de Brétigny, Evreux, Lille, Reims et Gaillard.
- Une unité pour les sites italiens de Milan et Novara.

Cette nouvelle organisation va, entre autres, impacter le suivi de la performance opérationnelle, par l'uniformisation du calcul de l'indicateur de performance qui sera dorénavant appelé Rendement Opérationnel (RO) avec un même calcul pour tous les sites du groupe.

Enfin, dans sa quête de croissance et de performance, le groupe Delpharm est en pleine mutation. Afin d'améliorer sa réactivité et son organisation (suppression de l'inutile), le groupe a créé récemment le « Delpharm Excellence Système » ou DES. Un logo a été créé spécialement (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Le DES a plusieurs objectifs :

- L'harmonisation des méthodes du groupe afin d'avoir une vision globale entre les sites mais sans les mettre en compétition
- L'introduction de standards
- Le déploiement du *Management control* qui sera la base du DES
- La consolidation des « *best practices* » et leur application dans les autres sites Delpharm

Figure 17 : Logo Delpharm Excellence System

De façon macroscopique, la nouvelle organisation mise en place autour du DES permettra la remontée des informations depuis le terrain jusqu'aux membres du CODIR quotidiennement (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), l'objectif opérationnel étant l'identification des problèmes et leur résolution en un laps de temps court. Sur le site de Dijon, le précédent système de suivi quotidien de la production se nommait : « +QDCI » (Sécurité, Qualité, Délai, Coût et Implication) ; le changement à venir sera surtout un changement de forme, le fond étant déjà profondément ancré dans le suivi de la performance du site. Une des particularités de cette nouvelle organisation est la création d'un agenda synchronisé entre

les différents interlocuteurs rassemblés autour du cœur de l'usine, la production. A l'issue d'un tour de terrain, se fera l'Animation de la Performance Industrielle (API) qui aura lieu dans tous les services avec des indicateurs (KPI) préalablement choisis et adaptés. L'API se fera *via* des supports papiers qui resteront ensuite affichés dans les ateliers et serviront d'outil de management visuel.

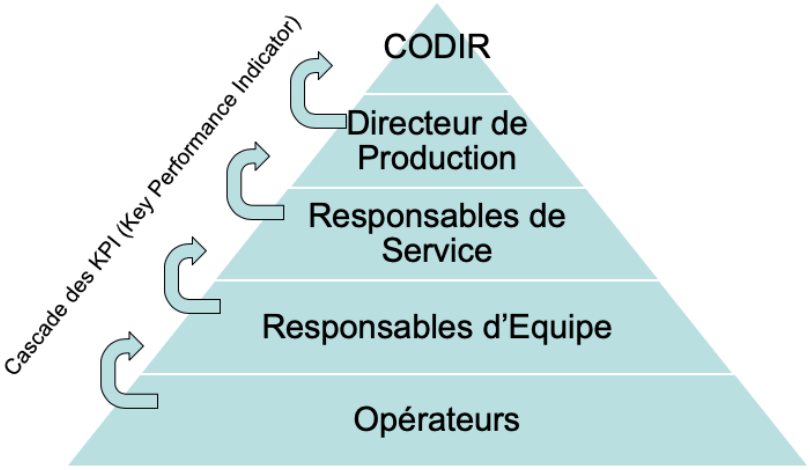


Figure 18 : Nouvelle organisation de l'animation de la performance industrielle

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

THESE SOUTENUE par Madame Camille BERTHOU

CONCLUSION

La croissance d'une entreprise est conditionnée par sa compétitivité à différents niveaux. D'après une récente étude, le pilotage de la performance apparaît comme étant le second levier permettant d'améliorer la compétitivité après la gestion des compétences et des talents (25).

Les deux applications réalisées au cours de ce travail montrent qu'un bon pilotage de la performance passe par des données opérationnelles de qualité. La pertinence et la précision des données du terrain dépendent directement des personnes qui les enregistrent. Afin d'obtenir les informations les plus justes, il est très important de sensibiliser les opérateurs au suivi de la performance en les formant aux différents indicateurs, à leur but et nécessité. Selon moi, le facteur principal de réussite de tels chantiers d'amélioration continue est l'Homme. Il est évident qu'un chantier ne pourra aboutir si les opérateurs ne voient pas son intérêt.

Le rôle du manager est donc très important pour fédérer son équipe et l'accompagner dans la conduite du changement.

Le pilotage de la performance et la notion de pérennisation sont, en ce sens, étroitement liés.

Malgré cela, les indicateurs à eux seuls ne permettent pas d'assurer la compétitivité et la réussite de l'entreprise. Ils permettent de comprendre, de maîtriser, de piloter et sont donc des outils d'aide à la prise de décisions.

Le directeur de thèse,

Le président,

Vu pour l'autorisation de soutenance
Dijon, le 19 / 11 / 2019
Le Vice-Doyen,
C. MARIE

BIBLIOGRAPHIE

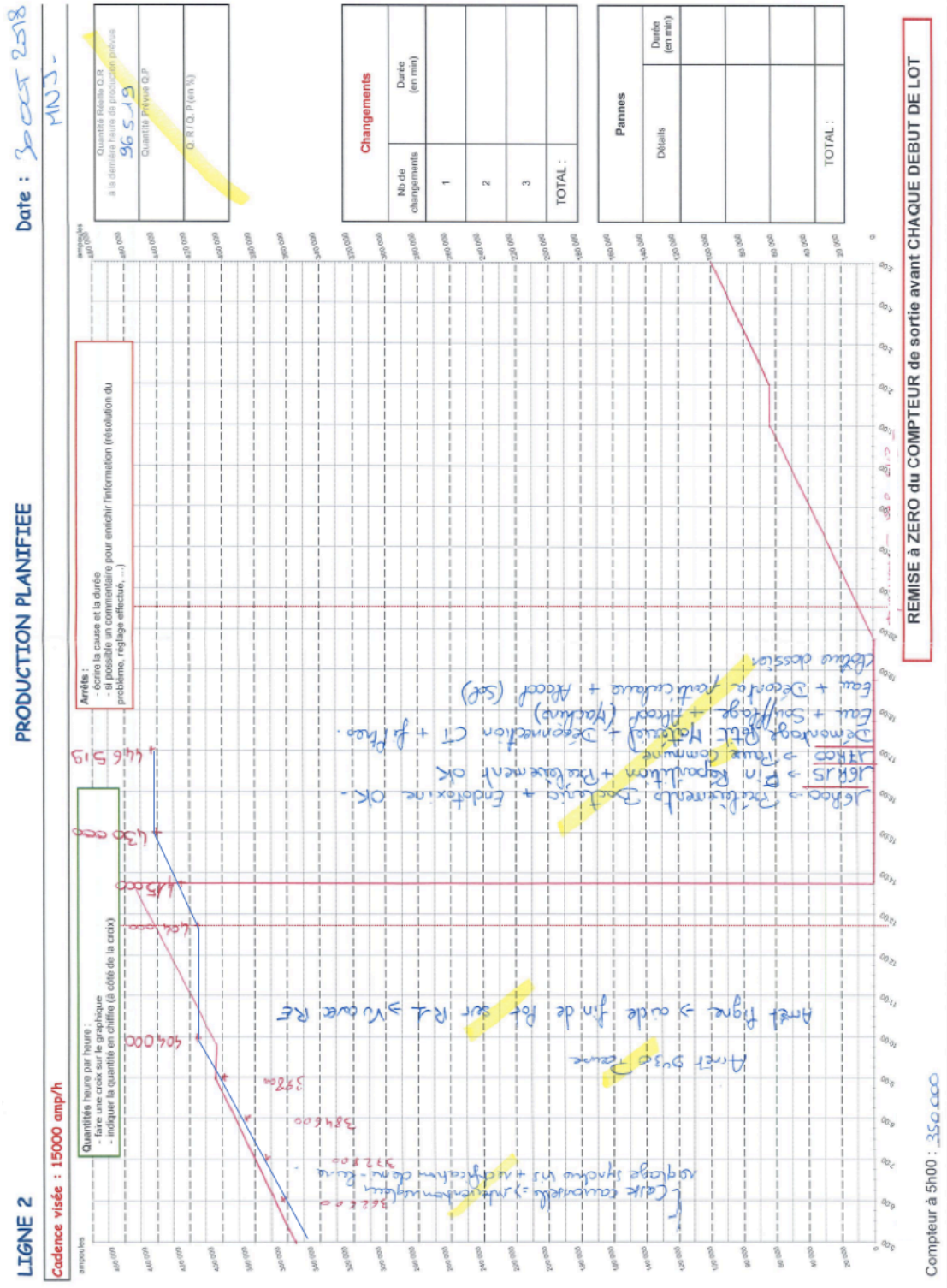
1. 2017-03-PIPAME-Faconnage-Pharma-RAPPORT-COMPLET.pdf.
2. Essentiel-Conditionnement_du_medicament.pdf.
3. Conseil de l'Europe. Pharmacopée Européenne. 9ème édition. 2016.
4. Guide-BPF-Aout2017.pdf.
5. Repères sur la production pharmaceutique-2018-LEEM.pdf.
6. Berger R, Rohe-Strasse M. La production pharmaceutique en France. 4 oct 2012 ; 17.
7. La place de la France dans la production de médicaments [Internet]. [Cité 10 mars 2019]. Disponible sur : https://www.leem.org/la-place-de-la-France-dans-la-production-de-medicaments
8. Production de médicaments : la France sort du tiercé de tête européen [Internet]. PharmAnalyses. 2013 [cité 4 mars 2019]. Disponible sur : http://pharmanalyses.fr/production-de-medicaments-la-France-sort-du-tierce-europeen-de-tete/
9. Production pharma : L'offensive des façonniers. févr 2008;4.
10. Maurice P, Chantal M-B, Pascal B, Alain C. Gestion de production. 5ème édition. Eyrolles ;
11. Etude Kelly Service - Attirer et fidéliser les meilleurs talents - 2012 .pdf.
12. Frantin E. La démarche LEAN. Ellipses.
13. Processus et rapports d'inspection - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Cité 24 août 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Processus-d-inspection/Processus-et-rapports-d-inspection/(offset)/0
14. Académie Nationale de Pharmacie. Matières premières pharmaceutiques, mondialisation et santé publique - Recommandation. 22 juin 2011 ; 5.
15. Domin J-P, Nieddu M. La pluralité des approches en termes de performance. Économie Inst. 2012 ; 8.
16. AFNOR. L'évaluation de la performance, un outil de pilotage stratégique pour l'entreprise. déc 2016;
17. LE S. Quelle place allouer à la gestion de la performance dans l'industrie pharmaceutique où la qualité des produits de santé est la priorité ? [Lyon] : Lyon 1 Faculté de pharmacie institut des sciences pharmaceutiques et biologiques ; 2017.
18. À propos de l'ISO [Internet]. ISO. [Cité 11 août 2019]. Disponible sur : http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/home/about-us.html

19. 14:00-17:00. Principes de management de la qualité [Internet]. ISO. [Cité 11 août 2019]. Disponible sur : http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/publication/10/00/PUB100080.html
20. Percevault C. Piloter et animer la performance en production pharmaceutique. [Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry] : Paris-Sud; 2018.
21. ICH Q10.pdf.
22. AFNOR. Norme NF-E60-182. 2002.
23. Delpharm, Producteur de médicaments [Internet]. [Cité 23 mars 2019]. Disponible sur : http://www.delpharm.com/
24. Hohmann C. Techniques de productivité : comment gagner des points en performance ? Eyrolles.
25. L'Usine Nouvelle et Deloitte. La compétitivité des entreprises françaises. Sept 2016 ; 5.

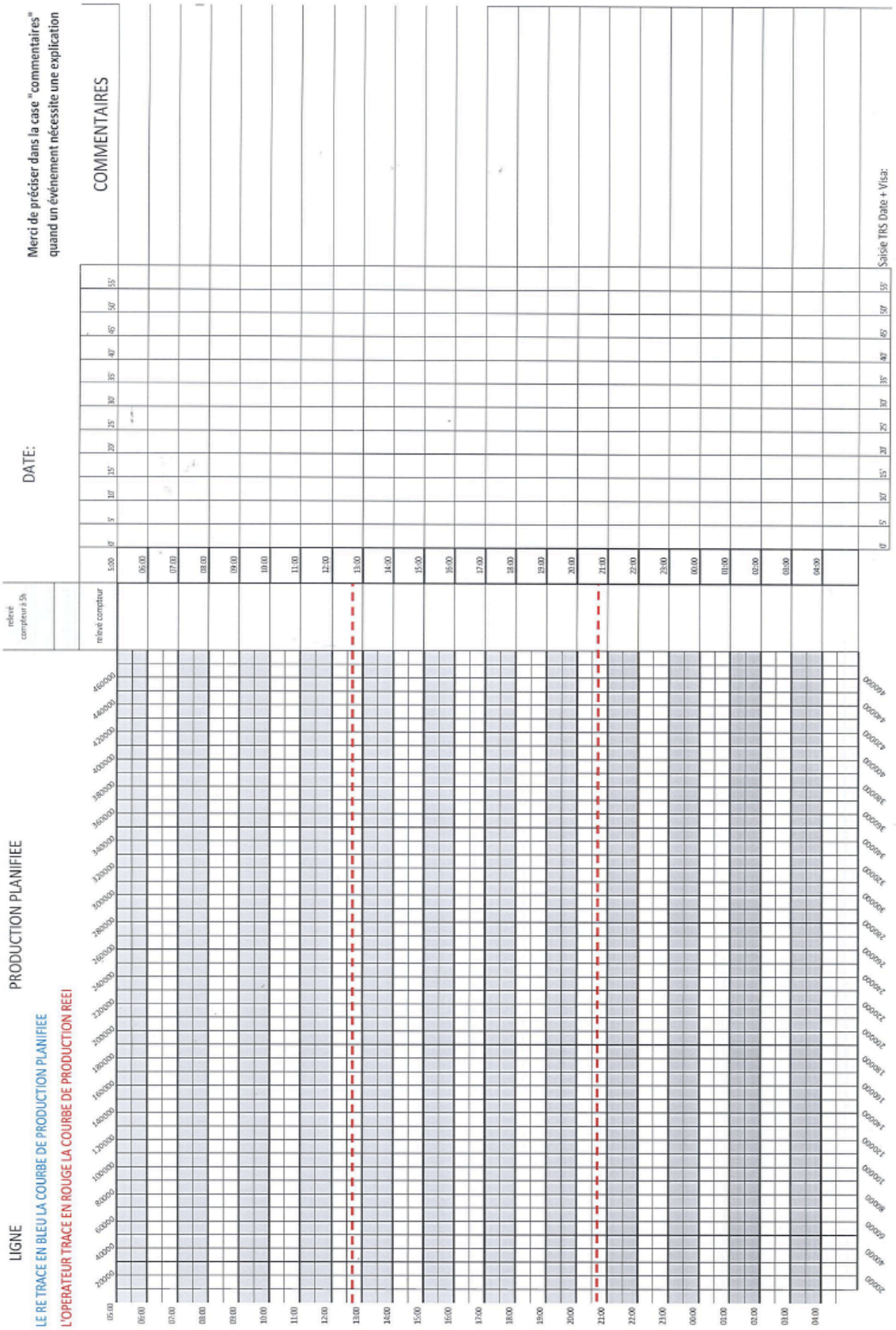
ANNEXES

Annexe 1 : Exemple d'une ancienne feuille de production planifiée complétée

La courbe rouge représente la quantité produite attendue et la courbe bleue, la quantité produite réelle.



Annexe 2 : Nouvelle feuille de production planifiée



CODIFICATION FEUILLE TRS

Arrêts production

CHANGEMENT	Organisation			QUALITÉ
	NETTOYAGE	MANQUE PERSONNEL ATTENTES	AUTRES ATTENTES	
CHANGEMENT LOT/PRODUIT C1	EN COURS DE PRODUCTION 01	PAUSE 010	ATTENTE LAVEUSE 020	PRELÈVEMENT 01
CHANGEMENT FORMAT C2	NETTOYAGE RENFORCÉ 02	ATTENTE PERSONNEL (ABSENCE/PRÊT AUTRE SERVICE) 011	ATTENTE FOG 021	COMPTEUR PARTICULAIRE 02
CHANGEMENT DE COMMANDE C3	FIN DE POSTE 03	ATTENTE RÉGLEUR 012	ATTENTE APPROVISIONNEMENT 022	IPC 03
Préciser pour l'ensemble des changements l'heure de fin de répartition, ainsi que l'heure de démarrage dans la case commentaire	CHANGEMENT FILTRE LAVEUSE 04	ATTENTE RE 013	PASSAGE DE CONSIGNE 023	04
	VIDANGE BAC LAVEUSE 05	ATTENTE MAINTENANCE 014	CHANGEMENT DE CUVE MOBILE 024	05
	06	ATTENTE AQ 015	MISE EN COUPURE W-E / REPRISE APRES MISE EN COUPRE WE 025	06
	07	RENSEIGNEMENT DOSSIER 016	ATTENTE STE MAT 026	07
	08	ATTENTE CHARIOT 017	ATTENTE SEP/ FAB 027	08
	09	018	ATTENTE INTEGRITEST 028	09

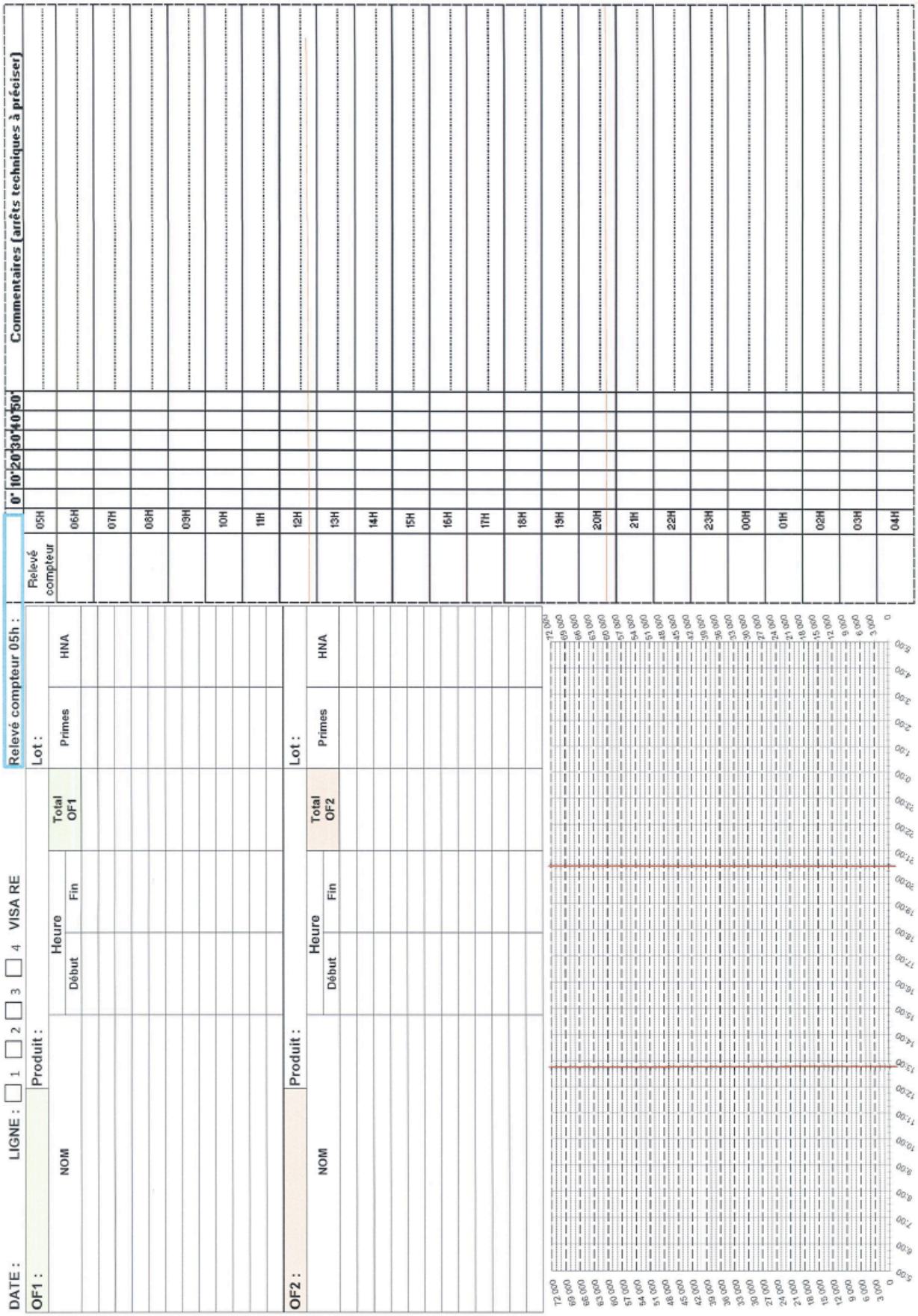
Arrêts techniques

LAVEUSE	TUNNEL	VIS D'ENTREE	REMPLISSAGE	SCELLAGE
CHANGEMENT AIGUILLE T1	DEFAUT CHAUFFE T10	TAPIS T20	VOLUMES T30	CHAPEAUX T40
CASSE T2	CHAMPIGNONS T11	SECTEUR CARROUSSEL T21	AZOTAGE T31	PICOTS T41
AUTRES REGLAGES T3	AUTRES REGLAGES T12	CASSE T22	CHANGEMENT AIGUILLE T32	BALLONNEES T42
PANNE T4	PANNE T13	SYNCHRONISATION T23	QUEUSOTS T33	PLATES T43
COMPRESSION T5	CASSE T14	AMPOULES COUCHEES T24	SATELLITE T34	CHARBONNAGE T44
T6	AMPOULES COUCHEES SORTIE TUNNEL T15	T25	CHAUFFE T35	REGLAGE HAUTEUR SCELLAGE T45
T7	T16	T26	BLOC PINCE T36	T46
REMPLISSAGE (convoyage)	REMPLISSAGE (convoyage)	SORTIE		
BARRES/CARROUSSELS T50	CASSE T60	CASSE T70	T80	T90
PANNES T51	CHANGEMENT ROULEMENT T61	SYNCHRONISATION T71	T81	T91
AUTRES REGLAGES T52	T62	AUTRES REGLAGES T72	T82	T92

Arrêts planifiés

RÉUNION AP1	MAINTENANCE PRÉVENTIVE AP2	FORMATIONS AP3	QUALIF/VALID AP4	PROJET AP5

Annexe 4 : Version 2 de la feuille de production planifiée



DATE : LIGNE : ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 VISA RE

OF1 : Produit : Lot :

NOM	Heure Début	Heure Fin	Total OF1	Primes	HNA

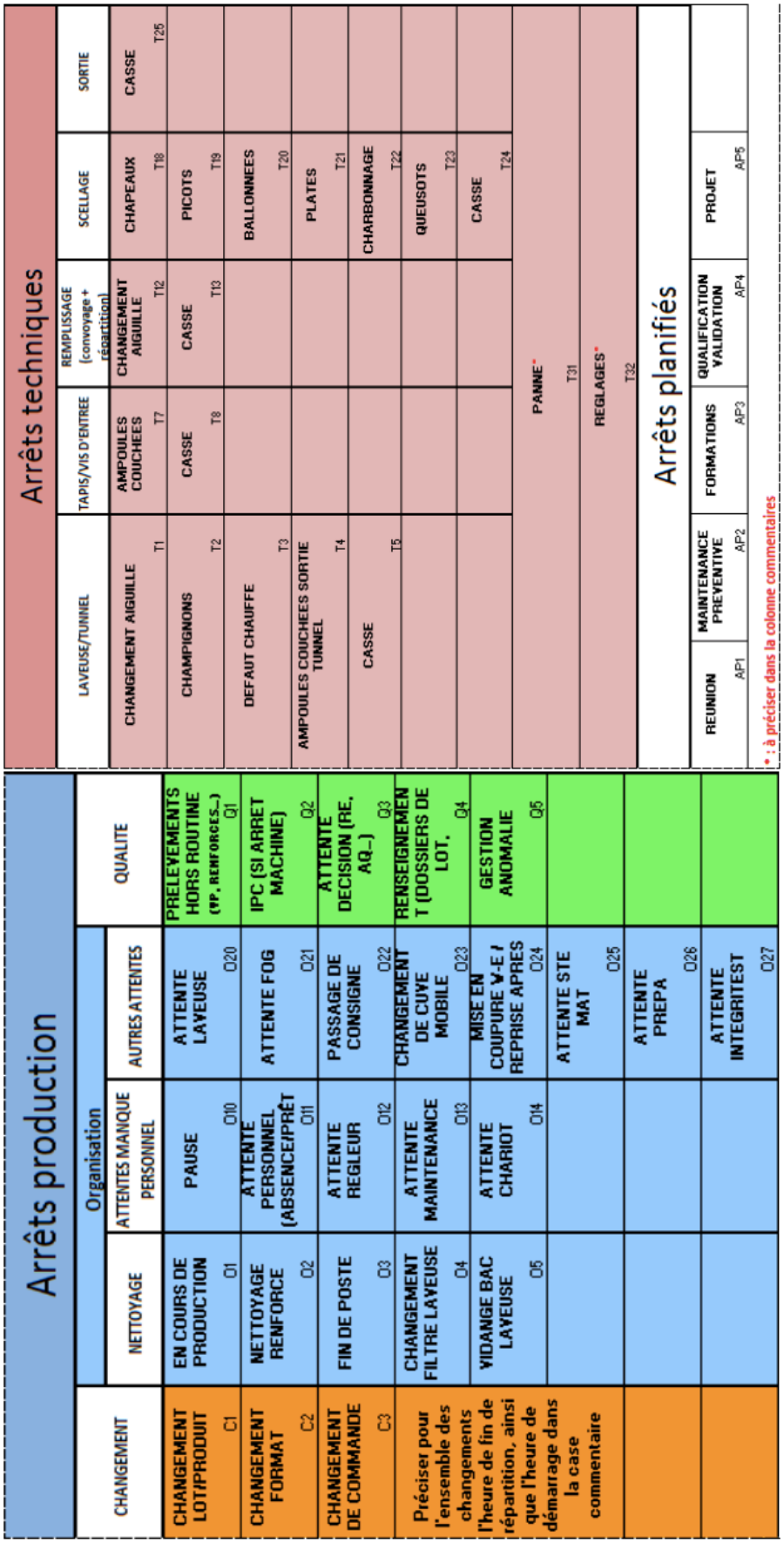
OF2 : Produit : Lot :

NOM	Heure Début	Heure Fin	Total OF2	Primes	HNA

Relevé compteur 05h :

Relevé compteur		0'	10'	20'	30'	40'	50'	Commentaires (arrêts techniques à préciser)
	05H							
	06H							
	07H							
	08H							
	09H							
	10H							
	11H							
	12H							
	13H							
	14H							
	15H							
	16H							
	17H							
	18H							
	19H							
	20H							
	21H							
	22H							
	23H							
	00H							
	01H							
	02H							
	03H							
	04H							

Annexe 5 : Feuille de codification version 2



Arrêts production						Arrêts techniques					
CHANGEMENT	Organisation				QUALITE	LAVEUSE/TUNNEL	TAPIS/VIS D'ENTREE	REMPLISSAGE (convoyage + réactition)	SCELLAGE	SORTIE
	NETTOYAGE	ATTENTES MANQUE PERSONNEL	AUTRES ATTENTES							
CHANGEMENT LOT/PRODUIT C1	EN COURS DE PRODUCTION O1	PAUSE O10	ATTENTE LAVEUSE O20		PRELEVEMENTS HORS ROUTINE (PP, RENFORCES...) Q1	CHANGEMENT AIGUILLE T1	AMPOULES COUCHEES T7	CHANGEMENT AIGUILLE T12	CHAPEAUX T18	CASSE T25
CHANGEMENT FORMAT C2	NETTOYAGE RENFORCE O2	ATTENTE PERSONNEL (ABSENCE/PRÊT O11	ATTENTE FOG O21		IPC (SI ARRET MACHINE) Q2	CHAMPIGNONS T2	CASSE T8	CASSE T13	PICOTS T19	
CHANGEMENT DE COMMANDE C3	FIN DE POSTE O3	ATTENTE REGLEUR O12	PASSAGE DE CONSIGNE O22		ATTENTE DECISION (RE, AQ...) Q3	DEFAUT CHAUFFE T3			BALLONNEES T20	
Préciser pour l'ensemble des changements l'heure de fin de répartition, ainsi que l'heure de démarrage dans la case commentaire	CHANGEMENT FILTRE LAVEUSE O4	ATTENTE MAINTENANCE O13	CHANGEMENT DE CUVE MOBILE O23		RENSEIGNEMENT (DOSSIERS DE LOT, Q4	AMPOULES COUCHEES SORTIE TUNNEL T4			PLATES T21	
	VIDANGE BAC LAVEUSE O5	ATTENTE CHARIOT O14	MISE EN COUPURE V-E / REPRISE APRES O24		GESTION ANOMALIE Q5	CASSE T5			CHARBONNAGE T22	
			ATTENTE STE MAT O25						QUEUSOTS T23	
			ATTENTE PREPA O26						CASSE T24	
			ATTENTE INTEGRITEST O27			PANNE* T31				
						REGLAGES* T32				

Arrêts planifiés				
REUNION AP1	MAINTENANCE PREVENTIVE AP2	FORMATIONS AP3	QUALIFICATION VALIDATION AP4	PROJET AP5

* : à préciser dans la colonne commentaires

Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Pharmacie

Titre de la thèse : Pilotage de la performance opérationnelle : impact sur la gestion d'une unité de production

Auteur : Camille BERTHOU

Résumé :

La croissance d'une entreprise est conditionnée par sa compétitivité à différents niveaux, le pilotage de la performance opérationnelle apparaissant comme étant un levier essentiel d'amélioration de la compétitivité.

Les deux applications réalisées au cours de ce travail montrent qu'un bon pilotage de la performance passe par des données opérationnelles de qualité. La pertinence et la précision des données du terrain dépendent directement des personnes qui les enregistrent. Afin d'obtenir les informations les plus justes, il est très important de sensibiliser les opérateurs au suivi de la performance en les formant aux différents indicateurs, à leur but et nécessité. Le rôle du manager est donc primordial pour fédérer son équipe, l'accompagner dans la conduite et la pérennisation du changement.

Les indicateurs à eux seuls ne permettent pas d'assurer la compétitivité et la réussite de l'entreprise. Ils permettent de comprendre, de maîtriser, de piloter les processus et sont donc des outils d'aide à la prise de décisions.

Mots-clefs : performance opérationnelle, amélioration continue, production pharmaceutique, changement, conduite du changement.