

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 novembre 2021

Par

Madame Léa Khater

Née le 5 novembre 1996 à Beyrouth

Impact du Lean management et du management visuel sur la performance industrielle pharmaceutique

Thèse dirigée par Madame **Marylène Viana**

Examineurs :

Mme. Marylène Viana, Professeur, Pharmacie galénique

Président de thèse

Mme. Betty Laverdet, Maître de conférence, Pharmacie galénique

Juge

Mme. Anaïs Pillot, Docteur en pharmacie

Juge

M. Lyes Zaghzi, Docteur en pharmacie

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 24 novembre 2021

Par Madame Léa Khater

Née le 5 novembre 1996 à Beyrouth

Impact du Lean management et du management visuel sur la performance industrielle pharmaceutique

Thèse dirigée par Madame **Marylène Viana**

Examineurs :

Mme. Marylène Viana, Professeur, Pharmacie galénique

Président de thèse

Mme. Betty Laverdet, Maître de conférence, Pharmacie galénique

Juge

Mme. Anaïs Pillot, Docteur en pharmacie

Juge

M. Lyes Zaghzi, Docteur en pharmacie

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} octobre 2020

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COURTIOUX Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE



PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE

ROGEZ Sylvie

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

SAINT-MARCOUX Franck

TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

JOST Jérémy

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET
PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

BASLY Jean-Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine

PHARMACIE GALÉNIQUE

BÉGAUD Gaëlle

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BILLET Fabrice

PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude

BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

CHEMIN Guillaume

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

CLÉDAT Dominique

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis

CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET
PHARMACIE CLINIQUE

COOK-MOREAU Jeanne

MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE,
IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LAWSON Roland	PHARMACOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

AUDITEAU Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
MARCHAND Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :

HEGARTY Andrew

CHARGÉ DE COURS

VERCELLIN Karen

PROFESSEUR CERTIFIÉ

Remerciements

A ma présidente du Jury et directrice de thèse, Mme. Marylène Viana, Professeur des universités en pharmacie galénique, merci d'avoir accepté de présider mon jury et de diriger ce travail. Merci pour l'aide que vous m'avez apporté tout au long de l'élaboration de ce manuscrit. Je vous remercie également pour tous les enseignements que vous nous avez dispensés et les conseils que vous m'avez apportés lorsque j'ai fait le choix d'intégrer le double diplôme de Pharmacien-Ingénieur.

Aux membres du jury, Mme. Betty Laverdet, Maître de conférences en pharmacie galénique, Dr. Anaïs Pillot, pharmacien responsable d'activité remplissage aseptique à Sanofi Maisons-Alfort et Dr. Lyes Zaghzi, pharmacien responsable d'équipe à Léo Pharma, merci d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de thèse.

Mme. Laverdet, je garde un bon souvenir des travaux pratiques que nous avons réalisés avec vous. Merci pour toutes les connaissances que vous nous avez transmises et votre bonne humeur.

Anaïs, Ce fût un plaisir de travailler avec toi au cours de mes deux années d'alternance. Merci pour la confiance que tu m'as accordée pour mes différentes missions et ton accompagnement. Ces deux ans ont été très formateurs, nous avons vécu pleins de situations et j'en garde un bon souvenir. La Covid-19 nous a obligé d'organiser plus de journées « ménage » que d'afterworks mais ce n'est que partie remise !

Lyes, merci de nous avoir accompagné avec Marie pour nous préparer à notre premier « vrai » poste. Merci pour tous les rires, les nuits qu'on n'a pas vu passer, les mises en situation, les astuces pour réussir dans la vie et surtout tes fameuses citations. Merci d'avoir partagé ton expérience avec nous, tu es devenu un ami en si peu de temps et je suis fière de t'avoir dans mon jury. N'oublie jamais que tu fais partie de la « To The Moon Team » !

A mon maître d'apprentissage Mr. Nacer Mahi Bahi, responsable des activités « Opérations stériles » à Sanofi Maisons-Alfort, merci de m'avoir accueilli dans ton service et pour tes conseils.

A mon responsable actuel, Mr. Stéphane Hamel, Directeur de production à Delpharm Reims. Merci pour ta confiance, ta bienveillance, ta compréhension et les valeurs que tu partages. J'ai hâte d'apprendre et d'acquérir ma première expérience professionnelle au sein de ton département.

A mes Co-alternants, stagiaires et collègues de Sanofi, Clément, Audrey, Laurent, Sophie, Camille, Safiatou, Nollan, Angéline et Marie. Merci d'avoir rendu mon expérience inoubliable

rien qu'en vous rencontrant. Vous étiez mon rayon de soleil au sein du service, je n'oublierai jamais les fous rires qu'on partageait, votre bonne humeur, les bières après nos journées intenses, les moments de solidarité quand on avait besoin l'un de l'autre, la galère et les heures passées sur le tri du 104, et pleins d'autres moments ! Merci pour votre participation et votre aide pour me motiver à rédiger cette thèse. Le monde Pharma est petit et j'espère tellement vous retrouver en tant que collègues dans le futur. Vous êtes au Top !

A mon binôme ingénieur et coloc de Nancy, Céline Louis, tu es ma plus belle rencontre de l'ENSIC. On s'est épaulées pour traverser deux ans de folie. Je me souviens des longues soirées où on ne pensait jamais s'en sortir mais on s'en est toujours sortie à deux. Nous avons mérité notre belle réussite et je suis fière de notre amitié !

A ma famille, à ce que j'ai de plus cher au monde :

Maman et papa, sachez que je n'y serai jamais arrivée sans vous. Je me suis promis de vous rendre fière et je continuerai à le faire pour toujours. Merci pour votre soutien continu, pour vos conseils quotidiens, pour votre accompagnement, pour toutes les heures passées avec moi en vidéo, merci d'avoir toujours été là pour moi, merci de nous avoir inondé de votre amour inconditionnel avec ma sœur et mon frère. Merci d'avoir semé en moi l'amour, la joie de vivre, l'éducation et les valeurs qui font de moi la personne que je suis aujourd'hui. Je ne pourrai jamais vous rendre tout ce que vous avez fait pour moi mais je vous promets de saisir chaque opportunité pour être là pour vous. Je vous aime très très fort !

Ma sœur Carine, les 18 ans d'écart qui nous séparent ont d'abord fait de toi ma deuxième maman puis au fil des années ma meilleure amie. Tu as partagé avec moi toutes les étapes de ma vie. Tu m'as offert avec Roger mon premier plus beau cadeau, tes quatre enfants : Chloé, Elie, Petra et Séréna que j'adore de tout mon cœur. Tes enfants m'ont permis d'être la tata que j'ai toujours rêvé d'être et je suis si fière de les voir grandir et devenir de si belles personnes. Merci pour tes conseils, pour tout ce que tu fais pour moi et pour la forte maman que tu es, Je vous aime tous énormément !

Mon frère Elie, je te dois mon ambition et je te dois ma réussite aujourd'hui. Tu as toujours été l'exemplarité pour moi, te voir réussir dans la vie et réaliser tes rêves me rendent la sœur la plus fière au monde. Merci pour tes conseils, pour ton soutien et ta présence quand j'ai besoin de toi. Tu m'as aussi offert avec Maya mon deuxième plus beau cadeau, tes deux enfants : Maria et Charbel, mes deux bouts de chou ! Vous occupez tous les quatre une très grande place dans mon cœur et je vous aime infiniment !

A mes cousines Carla et Rita-Maria, vous n'êtes pas juste mes cousines mais aussi mes sœurs de cœur. Nous avons partagé nos hauts et nos bas, nos échecs et nos réussites, nos

fous rires et nos larmes. Bref, nous avons partagé toute notre vie ! Je ne peux pas imaginer ma vie sans vous et je suis très chanceuse de vous avoir à mes côtés. Je vous aime très fort.

A mon amour Elie, merci de supporter mes sauts d'humeur, merci de me pousser à donner tous les jours le meilleur de moi-même, merci pour tes critiques constructives, merci de me surprendre toujours par tes actes attentionnés, merci pour ta gentillesse rayonnante. J'ai hâte de découvrir la vie à tes côtés, Je t'aime !

A mon meilleur ami Gianni, merci pour tous les beaux moments que nous avons passés ensemble. Merci de prendre le temps d'analyser la vie et de répondre avec moi à des questions existentielles. Merci de partager avec moi tes projets pour aider les gens à travers le monde, je serai toujours prête à être ton binôme ! Je nous souhaite encore plein d'autres aventures.

A ma meilleure amie Eva, les occupations de la vie et la distance nous ont éloignées mais à chaque fois qu'on se retrouve, c'est comme si on ne s'est jamais quittées. J'ai toujours les lettres qu'on s'envoyait pendant les cours ennuyants et je garde dans mon cœur tous les beaux souvenirs que nous avons vécus. Trop hâte d'assister à ton mariage et de te voir construire une vie pleine d'amour et de bonheur.

A mes amis de cœur, Rony, Elie et Joseph, je n'oublierai jamais les moments que nous avons partagé ensemble, les camps d'été, les soirées, les jeux qui se terminaient toujours en fous rires et votre humour. J'ai hâte qu'on se retrouve pour prendre une pause de nos occupations quotidiennes et partir à la chasse de nouveaux souvenirs.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction.....	17
I. Le Lean management dans l'industrie pharmaceutique	19
I.1. Le Lean manufacturing.....	19
I.2. Histoire du Lean	19
I.2.1. Le début de l'industrialisation	20
I.2.2. Système de production Ford – Production de masse (3,4)	20
I.2.3. Le système de production Toyota (TPS) (1,5)	20
I.3. Les principes du Lean	23
I.3.1. Définir la valeur	24
I.3.2. Cartographier la chaîne de valeur de l'entreprise	24
I.3.3. Créer un flux	24
I.3.4. Tirer les flux	25
I.3.5. Viser la perfection	25
I.4. Les avantages du Kaizen (10)	25
I.4.1. Les éléments clés du Kaizen.....	26
I.4.2. Les valeurs fondamentales du Kaizen	26
I.5. Les principaux outils Lean employés dans l'industrie pharmaceutique	27
I.5.1. Outils de réduction du gaspillage et d'augmentation de la productivité	27
I.5.1.1. 5S	29
I.5.1.2. Value Stream Mapping : VSM	30
I.5.1.3. Single Minute Exchange of Die: SMED	31
I.5.2. Outils de résolution des problèmes	32
I.5.2.1. SDCA.....	33
I.5.2.2. PDCA.....	33
I.5.2.3. Gemba Problem Solving – GPS	34
I.5.2.3.1. Collecte des données : QQQCCP.....	34
I.5.2.3.2. Analyse d'une cause racine : Diagramme d'Ishikawa – cinq pourquoi	36
I.5.2.3.3. Définition et mise en place d'un plan d'action : PDCA	36
I.5.2.4. DMAIC	37
I.5.3. Le management visuel.....	38
I.5.4. Les indicateurs clés de performance : KPI.....	39
I.5.4.1. Conception d'un bon indicateur	39
I.5.4.2. Exemple d'un indicateur de performance	40
II. Production de médicaments injectables à Sanofi Maisons-Alfort	42
II.1. La production de médicaments injectables.....	42
II.1.1. Les caractéristiques des médicaments administrés par voie parentérale.....	43
II.1.1.1. Stérilité	43
II.1.1.2. Apyrogénicité	43
II.1.1.3. Isotonie.....	43
II.1.1.4. Limpidité	44

II.1.1.5. Neutralité	44
II.1.2. Les zones à atmosphère contrôlée	44
II.2. Le département de Seringues Auto-Injectables (SAI)	46
II.2.1. La répartition aseptique de la solution	47
II.2.2. Les contrôles en cours de production	48
II.2.2.1. Contrôle de poids	48
II.2.2.2. Contrôle d'absence de gouttes dans les joints de piston	48
II.2.2.3. Contrôle des débits d'azote	49
II.2.2.4. Contrôle particulière	49
II.2.3. Les indicateurs de performance du service SAI	50
II.3. Sanofi Manufacturing System (SMS)	51
II.3.1. La culture industrielle	51
II.3.1.1. L'esprit terrain	51
II.3.1.2. La valeur ajoutée	52
II.3.1.3. Les sept mudas	52
II.3.2. La façon de travailler	52
II.3.3. Le système opérationnel	52
III. Cas pratique : GPS gouttes dans les joints de piston des seringues	54
III.1. Contexte	54
III.2. Collecte de données	54
III.2.1. Données sur le rendement	54
III.2.1.1. Calcul des rendements des lots produits	54
III.2.1.2. Analyse des lots à rendement non conformes	55
III.2.2. Données sur la destruction pour non-qualité	55
III.2.3. Données sur les arrêts machines	57
III.3. GPS Gouttes	58
III.3.1. Présentation de la problématique	58
III.3.2. Réalisation d'un QQQQCCP	59
III.3.3. Diagramme d'Ishikawa	60
III.3.4. Méthode des cinq pourquoi	61
III.3.5. Plan d'action mis en place – PDCA	62
III.3.5.1. Planification et réalisation des essais – « Plan » et « Do »	62
III.3.5.2. Résultats des essais – « Check » et « Act »	64
III.3.5.2.1. Comportement du fluide lors du remplissage	64
III.3.5.2.2. Contrôle visuel sur la présence de gouttes dans les joints	65
III.3.5.2.3. Contrôle par volume extractible	65
III.3.5.3. Réalisation d'une fiche d'activité – Management visuel	68
Conclusion	69
Références bibliographiques	70
Serment De Galien	72

Table des illustrations

Figure 1 : Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par la covid-19 (8).....	23
Figure 2 : Exemple d'une cartographie de chaîne de valeur (14)	30
Figure 3 : Méthodologie du SMED.....	32
Figure 4 : Exemple de diagramme d'Ishikawa (17)	36
Figure 5 : Définition des différents temps (19).....	41
Figure 6 : Tenue millénaire portée pour entrer en classe B (23)	45
Figure 7 : Étapes de fabrication, filtration et répartition aseptique de la solution (24).....	46
Figure 8 : Exemple d'un RABS et d'une personne en Classe B intervenant en Classe A (25)	47
Figure 9 : Étapes de remplissage aseptique (24).....	47
Figure 10 : Organigramme de la conduite à tenir en cas de détection de gouttes dans les joints de piston	49
Figure 11: Les trois critères d'une activité à valeur ajoutée	52
Figure 12 : Répartition des lots produits en 2021 selon la conformité de leur rendement à l'objectif (97%).....	54
Figure 13 : Classification des nests jetés en cours de production en fonction de la cause de rejet.....	55
Figure 14 : Pourcentage des lots triés par rapport aux lots produits sur la ligne de remplissage	56
Figure 15 : Quantité de seringues détruites suite à des contrôles qualité non conformes.....	56
Figure 16 : Classification des arrêts machine générés sur la ligne de remplissage sur une durée de dix semaines	57
Figure 17 : Photo montrant les trois segments du joint de piston	58
Figure 18 : Schéma explicatif de l'étape de remplissage des seringues au niveau de la table de division.....	59
Figure 19 : Diagramme d'Ishikawa relatif à la problématique de gouttes dans les joints de piston	60
Figure 20: Méthode des cinq pourquoi réalisée sur la cause retenue	61
Figure 21 : Schéma explicatif de la répartition des aiguilles des deux fournisseurs au niveau des seringues produites	63
Figure 22 : Chronologie des essais réalisés à l'EPPI.....	63
Figure 23 : Résultats de capabilité obtenus pour les essais en 60 mg.....	65
Figure 24 : Résultat de capabilité obtenu pour l'essais en 100 mg.....	66

Table des tableaux

Tableau 1 : L'outil QQQCCP utilisé pour la description détaillée d'un problème.....	35
Tableau 2 : Les médicaments produits sur le site de Sanofi Maisons-Alfort	42
Tableau 3 : Quantité maximale des particules par mètre cube en fonction de leur taille pour les zones en repos ou en activité (22)	45
Tableau 4 : Impact de la problématique des gouttes dans les joints de piston sur la performance de la ligne de remplissage	57
Tableau 5 : L'outil QQQCCP appliqué à la problématique de gouttes dans les joints de piston	59
Tableau 6 : Tableau détaillant les essais réalisés à l'EPPI	62
Tableau 7 : Résultats des observations du comportement du fluide dans les seringues lors des essais.....	64
Tableau 8 : Impact du changement d'aiguilles sur la validation du procédé	67
Tableau 9 : Types et nombre d'analyses à réaliser pour l'exercice de validation des aiguilles au format curatif	67

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé

BPF : Bonne Pratique de Fabrication

DMAIC : Do – Measure – Act – Improve – Control

GPS : Gemba Problem Solving

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

IMVP : International Motor Vehicle Program

IPC : In Process Control

KPI : Key Performance Indicator

LM : Lean Manufacturing

PDCA : Plan – Do – Check – Act

PSO : Produit Semi-Ouvré

RABS : Restricted Access Barrier System

SAI : Seringues Auto-Injectables

SDCA : Standardize – Do – Check – Act

SMED : Single Minute Exchange of Die

TPS : Toyota Production System

VSM : Value Stream Mapping

ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

Introduction

En France, l'Industrie pharmaceutique est un secteur d'activité majeur qui rassemble plus de 300 entreprises. La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis qui sont les médicaments. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales strictes comme les Bonnes Pratiques de Fabrication. Les BPF garantissent le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un standard de qualité très élevé. L'étape de production d'un médicament constitue une étape clé du cycle de vie de ce dernier. Elle permet d'approvisionner le marché et de répondre aux besoins des patients. Tout médicament commercialisé doit être doté des critères d'efficacité, de qualité et de sûreté.

Comme tout secteur industriel, la compétitivité et les enjeux économiques poussent les industries pharmaceutiques à se pencher sur la notion de performance. Pour assurer la pérennité d'une entreprise pharmaceutique, il est indispensable de s'intéresser à la productivité de cette dernière. Ainsi, afin d'atteindre l'excellence industrielle, trois piliers doivent se retrouver en parfait équilibre : la sécurité, la qualité et la performance.

Le Lean management ayant révolutionné initialement le monde de l'automobile. Il trouve désormais de plus en plus d'applications dans le monde de la production pharmaceutique. Les outils du Lean management ont été adaptés pour pouvoir répondre aux exigences de l'industrie pharmaceutique. L'objectif du Lean est de réduire voire d'éliminer les sources de gaspillage, d'optimiser les procédés de fabrication et de proposer une démarche de résolution des problématiques rencontrés sur le terrain. Ces outils de résolution des problèmes récurrents permettent d'identifier efficacement la cause racine, de dérouler un plan d'action pertinent, de construire les bons indicateurs de mesure et de mettre en place des outils de contrôle assurant la pérennité des solutions apportées dans le temps.

Le Lean correspond à un état d'esprit à acquérir. Il doit faire partie de la culture d'entreprise, des objectifs fixés et du quotidien de tout le personnel à tout niveau hiérarchique. Pour cela, la formation du personnel aux valeurs du Lean management est une étape importante afin de donner du sens à son application, au changement qu'il engendre et aux efforts apportés au quotidien.

Cette thèse montre l'impact de l'application du Lean management et du management visuel sur la résolution des problématiques rencontrées sur le terrain afin d'améliorer la performance de l'entreprise et la qualité de ses produits. Pour cela, la première partie sur le Lean management dans l'industrie pharmaceutique présente l'histoire du Lean, ses principes et les

principaux outils utilisés dans l'industrie pharmaceutique. La deuxième partie de ce manuscrit concernant la production des médicaments injectables au sein du site de Sanofi à Maisons-Alfort s'intéresse aux caractéristiques des produits injectables, au remplissage aseptique et au système Lean de l'entreprise. La troisième et dernière partie s'intéresse à un cas pratique. La problématique de présence de gouttes dans les joints de piston des seringues ainsi que la démarche Lean employée pour résoudre cette problématique y sont présentées.

I. Le Lean management dans l'industrie pharmaceutique

I.1. Le Lean manufacturing

Le Lean connu sous plusieurs dénominations comme le Lean Manufacturing (LM), Lean Management, Lean Production ou Lean Entreprise correspond à une multitude de principes et d'outils employés dans l'industrie pour améliorer leur performance et augmenter la valeur globale pour le client tout en évitant le gaspillage. L'idée du Lean management est de fournir des produits de meilleure qualité à un plus grand nombre de consommateurs à un prix plus bas conduisant l'organisation déployant ces outils à la prospérité avec un personnel engagé. Le Lean Manufacturing est ainsi un état d'esprit d'amélioration continue et non seulement des outils à appliquer à un moment précis.

Les principaux critères du Lean Management sont :

- L'élimination des déchets au niveau du procédé de fabrication.
- L'intégration de la qualité dans le procédé.
- La réduction des coûts.
- La création d'outils qui ajoutent de la valeur à la performance de l'organisation.

L'application du Lean dans une entreprise passe par la réflexion ou « Lean Thinking » à la fabrication ou « Lean Manufacturing » via l'analyse du procédé de production, l'identification des changements à réaliser et le déploiement d'outils Lean afin d'atteindre le Lean Manufacturing avec une performance améliorée.

I.2. Histoire du Lean

Le concept du Lean manufacturing n'est pas particulièrement nouveau. Il dérive du système de production Toyota (TPS) ou de la production juste à temps, d'Henry Ford et d'autres prédécesseurs. (1)

Le mot Lean a été évoqué pour la première fois dans le livre « The machine that changed the world » issu du programme IMVP (International Motor Vehicle Program). Ce programme créé en 1990 par le Massachusetts Institute of Technology a duré cinq ans et s'est intéressé à l'industrie automobile et ses salariés. Une équipe d'experts a réalisé une comparaison de la productivité des entreprises automobiles afin de connaître les meilleures pratiques. Les auteurs révèlent un écart considérable de performance et de qualité entre les entreprises japonaises et les autres entreprises existantes. Cet écart s'explique par les méthodes employées par les Japonais qui consistaient à éliminer systématiquement tout type de gaspillage entraînant une réduction des coûts et une augmentation de la qualité. Les auteurs

désignèrent cet état d'esprit par le mot « Lean » traduit en français par « production au plus juste ». (2)

I.2.1. Le début de l'industrialisation

La production artisanale constituait le mode de fonctionnement de la majorité des entreprises jusqu'à ce que dans les années 1911, Frederic W. Taylor s'intéresse aux méthodes de travail, à ce qu'il se passe entre les différentes étapes d'un procédé, comment les chaînes de production fonctionnaient en tant qu'un seul système et comment chaque opérateur réalise une tâche. C'est là que l'idée de standardisation des tâches a été évoquée pour la première fois. (1)

I.2.2. Système de production Ford – Production de masse (3,4)

En 1913, Henry Ford et son collègue Charles E. Sorensen, ont analysé tous les éléments d'un système de fabrication : les personnes, les machines, l'outillage, les produits etc. et ont mis en place un système continu de fabrication de l'automobile qui a révolutionné le monde industriel : la production de masse.

La production de masse reposait sur le principe de prévoir un grand stock de pièces pour produire au maximum sur la chaîne de production. Ford a procédé à la :

- Standardisation des modèles de voitures, des pièces et des tâches de fabrication.
- Réduction des mouvements des ouvriers en mettant en place un système qui permet d'acheminer les pièces jusqu'aux opérateurs se trouvant à des postes de travail fixes.

La standardisation a conduit à la production de masse entraînant des rendements plus élevés que ceux de la production artisanale ainsi que la réduction du coût de fabrication.

Ce modèle de production s'est avéré cependant présenter plusieurs limites comme :

- La perte de la qualification des opérateurs dont le travail est devenu répétitif.
- Le manque de diversification des voitures produites face à la concurrence d'autres entreprises.
- L'installation d'une colère chez les salariés qui se sont sentis robotisés engendrant des conflits et une baisse de la productivité.

I.2.3. Le système de production Toyota (TPS) (1,5)

Le TPS est le fruit des recherches et des efforts de Taichi Ohno, Kiichiro Toyoda et Shigeo Shingo pour accroître la productivité et l'efficacité de la société Toyota à Nagoya, au Japon. L'usine étant en période de grosses difficultés, une visite à l'usine de fabrication automobile Rouge de Ford à Detroit, aux États-Unis leur a permis de se rendre compte de plusieurs caractéristiques de production à haut rendement et des techniques de qualité dont ils avaient

été témoins. Ils ont combiné les points forts du système américain à la vision du système de production qu'ils avaient en tête pour établir le Toyota Production System qui s'est avéré être un grand succès.

L'adoption directe des processus et des caractéristiques opérationnelles de la production de masse qui ont donné à l'usine de Ford l'avance en matière de productivité n'était pas possible, en raison de différences significatives dans les conditions du marché ainsi que dans la main-d'œuvre entre les deux pays. Parallèlement, l'affaiblissement de l'économie japonaise a privé l'entreprise des liquidités qui étaient nécessaires à la modernisation des équipements. En outre, lors de leurs propres visites dans les installations de Ford, Taiichi Onho et ses collègues se sont également rendu compte de l'ampleur du gaspillage créé par les méthodes de production de masse appliquées à Detroit. Tout cela les a poussés à s'interroger et à analyser les raisons des taux de productivité inférieurs dans l'usine Toyota de Nagoya par rapport à l'efficacité beaucoup plus élevée de l'usine Ford Rouge.

Le TPS conçu par Onho, Toyoda et Shingo nécessitait tellement moins de ressources qu'un nouveau produit pouvait être fabriqué en deux fois moins de temps qu'il n'en aurait fallu en termes de production de masse. Ils ont réussi à avoir une vue d'ensemble du procédé et ils ont repéré les gaspillages de coût, de temps et d'effort. L'équipe des trois japonais a travaillé sur la réduction du temps de changement des outillages en mettant en place un système flexible permettant de réduire le temps de changement d'un jour à 3 minutes.

Les opérateurs de Toyota ont également été formés et responsabilisés pour leur permettre d'améliorer le système au fur et à mesure de l'apparition des problèmes. Les stocks ont été réduits au maximum pour permettre le fonctionnement en flux tendu connu aussi sous le nom du « Juste à temps ». Ceci a permis le repérage des non-conformités dès leur apparition conduisant ainsi à un produit excellent en bout de chaîne, ne nécessitant aucune retouche.

La communication entre la production et les services techniques a joué également un rôle clé. Elle a permis au service technique de comprendre l'impact de leurs décisions sur le procédé de fabrication et les a poussés à concevoir des produits dont la fabrication est possible par les opérateurs. Ceci a conduit à une amélioration continue dès la conception du produit.

L'étude détaillée et continue de la demande a permis à Toyota de réduire ses stocks et de se doter d'une grande flexibilité et réactivité face aux nouvelles tendances et demandes du marché. L'efficacité et la qualité de ce système ont fait du modèle Toyota un succès phénoménal. Ceci a démontré que Toyota avait parfaitement compris l'importance de la culture d'entreprise pour son succès.

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

Leur philosophie, « Toyota Way » et l'approche adoptée par Toyota pour apporter des changements nécessaires à son activité s'appelle le modèle 4P. Les 4P étant ses principes clés : (6)

- « **P**roblem Solving » : Dans le cadre du processus de résolution des problèmes, chacun est censé partager l'expérience acquise, dans l'espoir que l'organisation apprenne et s'améliore en permanence. La cause profonde du problème doit être identifiée et de véritables contre-mesures doivent être mises en place pour empêcher toute récurrence.
- « **P**eople and Partners » : La méthode Toyota consiste à enrichir l'organisation en incitant les gens et les partenaires à se développer. De nombreux outils du TPS sont conçus pour rendre les problèmes transparents et pour créer un environnement de travail stimulant qui favorise une culture d'entreprise dans laquelle les employés sont encouragés à penser, à apprendre et à se développer en permanence.
- « **P**rocess » : Les équipes de direction de Toyota ont appris l'importance de suivre le bon processus pour obtenir les résultats souhaités. Ces processus visent à la fois les gains à court et à long terme. L'un des principaux objectifs du processus est l'élimination des déchets.
- « **P**hilosophy » : Cette philosophie est à la base de tous les autres principes du modèle 4P et s'engage à apporter une contribution à long terme à la croissance de l'entreprise. Cette philosophie repose sur les 14 principes directeurs de Toyota, qui constituent un ensemble de règles, de pratiques et de valeurs auxquelles tous les employés doivent se conformer et qui sont aussi importantes aujourd'hui qu'elles l'étaient à l'époque.

Le Toyota Way, ainsi que le système de production Toyota, auraient facilement pu échouer s'ils n'avaient pas eu une base solide sur laquelle s'appuyer. Cette base était leur philosophie qui définit 14 principes directeurs, plaçant la culture et les personnes au centre : (7)

1. Fonder les décisions de gestion sur une philosophie à long terme, même au détriment des objectifs à court terme.
2. Créer un flux continu de processus pour faire remonter les problèmes à la surface.
3. Utiliser des systèmes à flux tendu pour éviter la surproduction.
4. Laisser la production pour éviter les pics et les creux.
5. Instaurer une culture de l'arrêt pour résoudre les problèmes : qualité correcte du premier coup.
6. Les tâches standardisées sont la base de l'amélioration continue.

7. Utiliser le contrôle visuel pour qu'aucun problème ne soit caché.
8. N'utiliser que des technologies fiables et testées en profondeur, au service du personnel et des processus.
9. Former des leaders qui comprennent parfaitement le travail, vivent la philosophie et l'enseignent aux autres.
10. Former des personnes et des équipes exceptionnelles qui suivent la philosophie de l'entreprise.
11. Respecter le réseau étendu de partenaires et de fournisseurs.
12. Aller sur le terrain pour comprendre la situation.
13. Prendre le temps nécessaire pour prendre des décisions.
14. Devenir une organisation apprenante grâce à la réflexion systématique et à l'amélioration continue.

I.3. Les principes du Lean

Toute entreprise quel que soit son domaine d'activité a pour objectif d'assurer sa pérennité, de générer des profits et de travailler sur sa croissance. L'entreprise pharmaceutique se distingue des autres types d'entreprises par la réglementation stricte puisque ses produits sont destinés à des patients. Dans un souci d'éthique et de contribution à la santé publique, l'entreprise pharmaceutique se doit de produire des produits de qualité irréprochable et de permettre l'accès au médicament au plus grand nombre de patients partout dans le monde. Pour cela, l'entreprise pharmaceutique doit également posséder un système de performance et de qualité robuste, continuellement amélioré. Le secteur pharmaceutique fait face au quotidien à plusieurs enjeux comme la concurrence des nouveaux marchés et génériques, les réformes établies par les autorités etc.

Il est important de noter aussi que les besoins du marché évoluent constamment. Ceci peut être illustré par l'exemple de la crise sanitaire de la covid-19 ayant touché le monde entier. En effet, le schéma thérapeutique de prise en charge des patients hospitalisés positifs au covid-19 incluait la prise d'anticoagulants pour prévenir les risques thrombotiques.

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m ²	HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux <small>(par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr >30 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)</small>			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m ² sans FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m ² avec FDR*				
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO Traitement anticoagulant au long cours	HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h. HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'énoxaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml

*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...
Clcr : Clearance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée
NB: le risque faible n'est pas représenté

Figure 1 : Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par la covid-19 (8)

Le lovenox dont le principe actif est l'énoxaparine sodique, une énoxaparine de bas poids moléculaire (HBPM) est un médicament phare de Sanofi produit sur différents sites en France dont le site de Maisons-Alfort. Sanofi a vu la demande augmenter de façon importante suite à la propagation de la covid-19. Cette crise sanitaire a ainsi confirmé la nécessité de développer une organisation capable de s'adapter en permanence aux besoins du patient par l'amélioration continue, par le développement des hommes et par l'optimisation des opérations en utilisant les ressources disponibles.

Le Lean n'est pas un projet en soi mais une façon de vivre et un état d'esprit qui doit se manifester chaque jour au niveau de chaque procédé de l'entreprise et doit être l'affaire de tous. La performance et le développement de l'entreprise passent par la performance et le développement des hommes.

L'objectif ultime est de fournir une valeur parfaite au patient par le biais d'un processus parfait qui ne comporte aucun gaspillage. La démarche Lean comprend cinq principes fondamentaux : (9)

I.3.1. Définir la valeur

La valeur est définie du point de vue du « client » et concerne un produit ou un service spécifique. Le client peut être soit externe (médecins, pharmaciens, patients, autorités réglementaires etc.) soit interne (autre service de l'entreprise, parties en amont et en aval de l'opération etc.). La valeur doit être définie par rapport à l'ensemble du produit/service. La définition de la valeur dans le Lean couvre tout ce qu'un patient est prêt à payer.

I.3.2. Cartographier la chaîne de valeur de l'entreprise

Cartographier la chaîne de valeur signifie étudier en détail tous les flux des opérations, informations, matériaux, etc. dans le processus. Il est essentiel d'inclure également toutes les méthodes utilisées pour évaluer la performance du processus et qui peuvent aider à identifier les axes d'amélioration. L'objectif est d'identifier chaque étape qui ne crée pas de valeur, puis de trouver des moyens d'éliminer ces étapes inutiles. Pour ce faire, il est possible d'établir une carte de la chaîne de valeur ou « Value Stream Mapping » (VSM), un outil visuel permettant aux parties prenantes de comprendre les étapes du processus et les éléments associés, tels que le résultat de chaque étape, le temps nécessaire pour l'obtenir, les personnes responsables de l'activité, les ressources utilisées à chaque étape, etc.

I.3.3. Créer un flux

Après avoir identifié la valeur et compris le flux de valeur, il faut créer un flux ininterrompu d'étapes, sans retard ni goulot d'étranglement. Le goulot d'étranglement correspond à l'étape qui nécessite le plus de temps dans les opérations de la chaîne d'approvisionnement d'un

procédé et détermine le débit de cette chaîne. Il se traduit par une augmentation du stock avant le goulot et une insuffisance de produits après le goulot car il reçoit plus que sa capacité maximale de production. Pour parvenir à créer ce flux, il est parfois nécessaire de se référer à l'étape de conception du produit/service et à la séquence des événements qui mènent aux résultats, en repensant à des pratiques de travail spécifiques pour assurer la création d'un minimum de gaspillage dans le procédé.

I.3.4. Tirer les flux

Grâce à l'amélioration du flux, le délai d'arrivée du médicament chez le patient peut être considérablement réduit, ce qui facilite la livraison des médicaments en fonction des besoins. Le principe du flux tiré fait en sorte que toutes les étapes du processus soient guidées par la demande du marché plutôt que produire en masse pour alimenter les étapes suivantes d'un procédé. Avec un système en flux tiré, le stock des matériaux qui pourraient rapidement devenir superflus et la création des niveaux de stock coûteux sont évités.

I.3.5. Viser la perfection

La dernière étape est la recherche de la perfection et de l'excellence, créées par le développement d'une culture de l'innovation et de l'amélioration continue. Pour y parvenir, il faut impliquer les employés à tous les niveaux.

Un processus Lean est ainsi un processus débarrassé de toutes opérations inutiles et des stocks en excès qui rendent le procédé de fabrication moins performant. Produire Lean implique un mode de raisonnement qui s'attache à fabriquer le produit ou à fournir un service en le faisant passer par une succession de processus générateurs de valeurs en flux continu. Une entreprise qui suit les principes du Lean est une entreprise flexible et rapide face aux défis qui se présentent grâce à l'implication de ses équipes et à son approche structurée dans la conduite du changement. Il est important de noter que le Lean ne met pas d'avantage de pression, au contraire, il permet de supprimer des tâches inutiles.

I.4. Les avantages du Kaizen (10)

Il est essentiel de comprendre que le Lean est un état d'esprit, et non simplement un événement de refonte d'un procédé. La compréhension du concept de Kaizen est indispensable à l'amélioration continue, en produisant des résultats réguliers tout en visant la perfection.

Le mot Kaizen signifie « changer pour le mieux » et peut être divisé en deux mots : « Kai » signifiant changer ou séparer pour investiguer et « Zen » signifiant améliorer. Le Kaizen est une branche du Lean conçue pour créer une amélioration continue. Il consiste à responsabiliser les employés pour s'approprier le Kaizen afin de procéder à des améliorations

basées sur des petits changements progressifs en mettant en place des actions bien définies, mesurables, standardisées et validées.

I.4.1. Les éléments clés du Kaizen

Le fondement de la méthode Kaizen est constitué de 5 éléments clés. Ils permettent d'apporter des améliorations progressives et continues au sein d'une organisation et sont basés sur de nombreux concepts de gestion japonais qui encouragent l'implication des employés, la volonté de changement, une communication ouverte et honnête et un engagement envers la qualité :

1. **Le travail d'équipe** : Les employés sont régulièrement encouragés à travailler ensemble pour améliorer les performances individuelles et collectives et à partager leurs connaissances et leur expérience.
2. **L'augmentation du moral** : Une augmentation du moral et de la loyauté des employés est obtenue en montrant un engagement envers les idées des employés et aussi en éliminant les tâches inutiles et souvent ennuyeuses.
3. **La discipline personnelle** : Les employés de tous niveaux sont censés pratiquer une discipline personnelle et donc être prêts à se tenir responsables de chaque décision qu'ils prennent ou action qu'ils entreprennent.
4. **Proposition d'amélioration** : Les employés ont souvent le pouvoir de s'arrêter et d'agir lorsqu'il y a un problème et sont toujours volontaires à chercher continuellement des solutions pour améliorer leur fonctionnement.
5. **Les cercles de qualité** : Il s'agit d'un outil utilisé chez Toyota où des groupes de travailleurs effectuant des tâches similaires se réunissent régulièrement pour trouver des solutions aux problèmes liés au travail.

I.4.2. Les valeurs fondamentales du Kaizen

Le Kaizen requiert le même état d'esprit que le Lean : un ensemble de valeurs fondamentales fortes, telles que le respect des personnes et la recherche de la perfection, qui maintiendront la motivation pour une amélioration continue. Les 5 éléments fondamentaux du Kaizen reposent sur ces valeurs et encouragent les gens à les adopter :

- **Opportunités** : Il est toujours possible de s'améliorer ce qui rend les pistes d'amélioration continue infinies.
- **Respect** : L'opinion de chacun est valable et doit être étudiée. Certaines des meilleures idées sont souvent perdues ou ignorées si toutes les opinions ne sont pas examinées équitablement.

- **Communication** : La communication est un facteur critique de la réussite dans la mise en oeuvre des actions d'amélioration.
- **Perfection** : La perfection constitue l'objectif ultime de l'entreprise et c'est ce qui donne la motivation pour s'améliorer au quotidien.
- **Le travail d'équipe** : Le travail d'équipe fait partie également des valeurs du Kaizen car il est toujours meilleur d'identifier un problème, de l'analyser et de le résoudre à plusieurs en s'assurant que tous les membres de l'équipe puissent exprimer leurs idées.
- **La discipline** : Il n'est pas suffisant d'attendre la survenue d'un problème pour le résoudre mais d'être proactif dans la recherche des pistes d'amélioration au sein de l'entreprise.
- **La confiance** : Le Kaizen est fondé sur la confiance. Les employés doivent avoir confiance en eux pour proposer des idées d'amélioration, et pour cela, le soutien des managers et des autres collègues est essentiel. Il est crucial d'adopter une attitude de non-jugement pour permettre aux employés de faire confiance à tout le monde, à tous les niveaux, et de partager leurs erreurs ouvertement, sans avoir peur des jugements des autres.

I.5. Les principaux outils Lean employés dans l'industrie pharmaceutique

Il existe une multitude d'outils Lean appliqués dans les différentes industries. Ces outils ont été retravaillés pour s'adapter à l'industrie pharmaceutique et ses exigences.

I.5.1. Outils de réduction du gaspillage et d'augmentation de la productivité

Il existe initialement sept principaux types de gaspillages ou « mudas » en japonais et un huitième qui a été introduit ultérieurement. Il est essentiel de les rechercher continuellement sur le terrain afin de les réduire au maximum. L'élimination des mudas permet d'augmenter la productivité, de diminuer le coût de production et d'améliorer le temps de cycle. (11)

- **La surproduction** : considérée comme le pire des mudas car elle génère d'autres sources de gaspillage. La surproduction consiste à produire une quantité supérieure à la demande du marché ce qui entraîne un surstock, une perte de temps, des pertes financières etc. La production doit être tirée par la demande du marché et non l'inverse. Pour cela le plan de production doit être réalisé en tenant compte de ce paramètre. La surproduction peut également être rencontrée en cas de déséquilibre entre deux ateliers ou parties du procédé qui ne vont pas à la même vitesse. Ceci entraînera l'apparition d'un goulot d'étranglement.

- **Le temps d'attente** : L'attente de matériels, d'informations, de documents, les arrêts inattendus entraînent une perte de temps importante au cours du procédé de production. Il ne faut pas négliger également l'attente des opérateurs pendant que l'équipement fonctionne. Il s'agit d'une attente masquée mais qui correspond à un gaspillage de temps. Il faut ainsi séparer le travail humain du travail de la machine.
- **Les défauts** : Les erreurs entraînent des rebus ce qui engendre des pertes de temps, de matière et des surcoûts de retraitement ou de destruction. En cas de non-détection du défaut, cela peut entraîner l'arrivée du produit non conforme au client et engendrer une insatisfaction.
- **Le sur-process** : Il s'agit d'opérations inutiles qui n'apportent aucune valeur au produit ou qui dépassent les spécifications fixées. Ceci entraîne une mauvaise utilisation des ressources et du temps avec un impact financier. La meilleure façon d'éviter les opérations inutiles est de créer des standards élaborés en fonction des besoins clairement définis au préalable qui apportent une réelle valeur au produit.
- **Le sur-stockage** : La gestion de stock engendre des coûts excessifs ainsi qu'une perte d'espace que ce soit pour le stockage d'informations, de matériel, de matières premières, des produits intermédiaires ou des produits finis. Le sur-stockage peut provenir d'autres types de mudas comme la surproduction ou les temps d'attentes mal maîtrisés.
- **Les transports inutiles** : Les déplacements inutiles de matières, matériels, documents ou des produits entraînent des pertes de temps, des risques de pertes, de détérioration et d'accidents. Tout transport inutile doit être supprimé et tous les transports doivent être optimisés pour réduire au maximum leur durée.
- **Les mouvements inutiles** : Ce type de gaspillage correspond aux déplacements inutiles du personnel au cours du processus ainsi que la réalisation de gestes non naturels ou difficiles liés à l'ergonomie d'un poste de travail non optimisé. Ces mouvements inutiles génèrent une désorganisation au sein du processus, une mauvaise gestion du temps ainsi qu'une irritation du personnel vis-à-vis de l'ergonomie de son poste de travail.
- **La sous-utilisation des compétences** : Il s'agit du gaspillage du potentiel et de la créativité du personnel. Un potentiel humain non exploité entraîne la perte de compétences et d'idées d'amélioration continue. Il est ainsi essentiel d'impliquer le personnel dans la démarche Lean, de le former pour le faire monter en compétences et d'être à son écoute. Un turn-over très important peut également être à l'origine de ce gaspillage.

I.5.1.1. 5S

L'outil 5S correspond à une approche visant à réduire les déchets et à optimiser la productivité en maintenant un lieu de travail ordonné et en utilisant des repères visuels pour réduire les sources de gaspillage et augmenter la productivité. Il consiste à évaluer tout ce qui existe actuellement, supprimer ce qui n'est pas nécessaire, organiser de manière logique, maintenir un niveau de propreté, normaliser les pratiques puis pérenniser l'amélioration : (12,13)

- **Seiri ou Trier** : La première étape d'un 5S consiste à faire un état des lieux de tous les outils, matériaux, équipements, procédures, etc. d'une zone de travail afin de déterminer ce qui est important et ce qui ne l'est pas. L'étiquetage rouge est une méthode qui consiste à apposer une étiquette rouge sur tous les articles qui ne sont pas importants pour les opérations ou qui ne sont pas à l'endroit approprié. Les articles marqués par une étiquette sont triés en vue d'une destruction, d'un recyclage ou d'une réaffectation à leur endroit approprié. L'objectif de cette étape est de libérer de l'espace en éliminant tout ce qui est inutile.
- **Seiton ou Ranger** : Une fois que tous les éléments inutiles sont éliminés, le groupe de travail va définir l'agencement le plus logique. Pour ce faire, la réalisation des tâches, leurs fréquences, le flux du matériel ainsi que le flux du personnel doivent être pris en compte. L'étiquetage ou l'utilisation de codes couleurs peut être très efficace. Le but de cette étape est la disposition des différents éléments selon une logique qui causera le moins de gaspillage de temps, d'outils, de matériels etc.
- **Shine ou Faire du ménage** : cette étape consiste à nettoyer la zone ou le périmètre sur lequel la méthode des 5S est appliquée. Elle comprend également la révision régulière des équipements et machines par le service de la maintenance pour prévenir les pannes ou l'usure des pièces engendrant des arrêts techniques.
- **Seiketsu ou Standardiser** : L'étape de standardisation est très importante pour pérenniser la nouvelle organisation mise en place. Créer un standard permet d'éviter la récurrence des mauvais flux, des mauvaises habitudes qui s'installent au fur et à mesure. Le standard doit définir une fréquence à laquelle l'évaluation de l'état de la zone et des flux sont réévalués.
- **Shitsuke ou pérenniser** : Le standard doit être revu régulièrement en fonction de l'évolution des opérations, des tâches ou des flux. Ceci permet de maintenir le 5S sur du long terme pour que cet outil devienne une habitude au sein du service.

Le 5S présente plusieurs avantages comme réduire les coûts, augmenter la productivité, faciliter l'identification des problèmes et travailler dans une zone sûre et efficace.

I.5.1.2. Value Stream Mapping : VSM

La cartographie de la chaîne de valeur ou Value Stream Mapping en anglais a pour objectif de détailler visuellement tous les flux des opérations clés d'un procédé et toutes les mesures qui y sont associées. La VSM aide à comprendre le processus et est très souvent utilisée lors des étapes « Définir » ou « Mesurer » de l'outil DMAIC (Do – Measure – Act – Improve – Control) pour identifier les points d'amélioration et lors de étapes « Améliorer » ou « Contrôler » pour identifier de nouvelles pistes d'amélioration futures. Cet outil peut également être employé indépendamment pour analyser un procédé afin de repérer où est générée la valeur et où sont commis les gaspillages. Pour cartographier les flux, il est généralement utilisé des symboles standards pour représenter les éléments du processus. Des notes autocollantes de couleurs peuvent être collées sur un mur mais il est également possible d'utiliser des outils numériques. Un exemple d'une VSM est présenté ci-dessous.

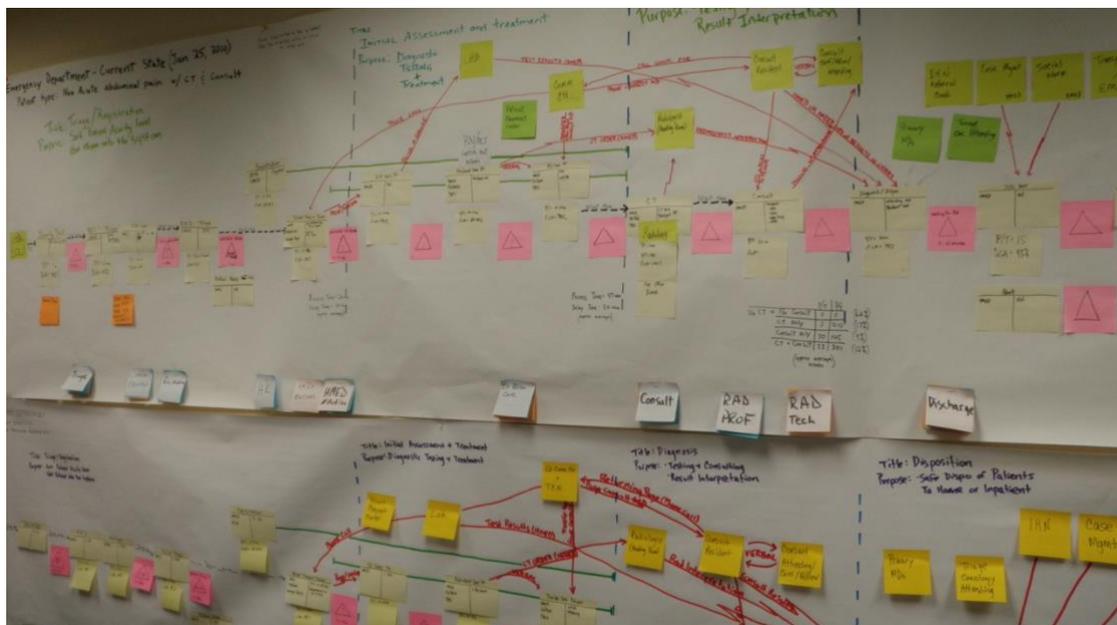


Figure 2 : Exemple d'une cartographie de chaîne de valeur (14)

La démarche à suivre comporte cinq grandes étapes :

- Choisir le produit ou le procédé sur lequel un travail d'amélioration est souhaité.
- Recenser l'ensemble des étapes du processus.
- Collecter toutes les données relatives au procédé.
- Lier les étapes par les flux de matières, d'information, de personnel etc.
- Identifier les activités et flux de valeur ajoutée et de non valeur ajoutée.

Pour pouvoir réaliser une cartographie des flux de valeurs la plus représentative de ce qui se fait réellement sur le terrain, il faut au préalable collecter l'ensemble des données de cycle : macro-procédé général, déplacements de matières, stocks en cours et finaux, flux d'informations, temps de changement de série, taille de lots, couverture moyenne des stocks

intermédiaires, temps d'attentes entre deux opérations consécutives, les retours en arrière etc. Cet outil permet ainsi d'avoir une vue d'ensemble détaillée du procédé. Une cartographie du procédé est réalisée pour décrire l'état actuel des tâches et flux afin de visualiser toutes les sources de gaspillage et identifier les points d'amélioration. La carte de la chaîne de valeur de l'état actuel doit contenir des données sur les délais, les coûts, le temps de préparation, les temps d'attente et d'autres mesures pertinentes. Il est important d'impliquer les opérateurs qui ont une connaissance directe et réelle des opérations. Des observations terrain sont également indispensables pour comprendre le procédé et identifier ce qui se passe réellement par rapport à ce qui est défini.

Une fois les flux de valeurs correctement cartographiés, il apparaîtra de façon claire les étapes génératrices de valeur, les gaspillages éliminables tout de suite et les gaspillages à éliminer progressivement. A partir de la VSM actuelle analysée, le procédé cible tel qu'il doit être réalisé pour éliminer les gaspillages est conçu. Il s'agit d'une version améliorée de la VSM initiale dans le but d'effectuer le procédé dans les délais les plus courts, avec la meilleure qualité et au plus bas coût possible. Lorsque la nouvelle version de la VSM est jugée satisfaisante et réaliste, un plan d'action doit être élaboré afin de mettre en œuvre tous les changements nécessaires. Il ne faut pas oublier de définir des indicateurs qui permettent de mesurer l'efficacité des changements réalisés. Ces indicateurs servent d'outils de contrôle pour les changements apportés afin de tester leur efficacité et les valider avant de standardiser les nouvelles pratiques. (14,15)

I.5.1.3. Single Minute Exchange of Die: SMED

Le SMED correspond à l'abréviation de l'anglais « Single Minute Exchange of Die » traduit par le changement d'outillage rapide. C'est une méthode qui vise à diminuer les temps de changement de série nécessaires pour passer de la production d'un format à un autre afin de répondre le plus rapidement aux besoins du client. Le SMED est défini par la durée entre la dernière pièce produite conforme de la série précédente et la première pièce produite conforme de la série suivante, à la cadence normale de l'équipement. Au départ, les entreprises tendaient à augmenter la taille des lots produits pour réduire le temps perdu lors des changements de série. Cette pratique n'est cependant pas optimale car elle entraîne une augmentation des délais de production, peu de réactivité et une augmentation des stocks. Le SMED a été conçu pour augmenter la productivité et la réactivité. En effet, lorsque le temps de changement de lot est réduit et optimisé, il est possible de réduire la taille des lots, de lisser la production des différents formats et d'améliorer ainsi la réactivité et la flexibilité par rapport à la demande du marché.

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

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

La méthodologie consiste d'abord à identifier toutes les opérations internes et externes d'un changement de série, les séparer, essayer de convertir les opérations internes en opérations externes et rationaliser les opérations. (11,15,16)

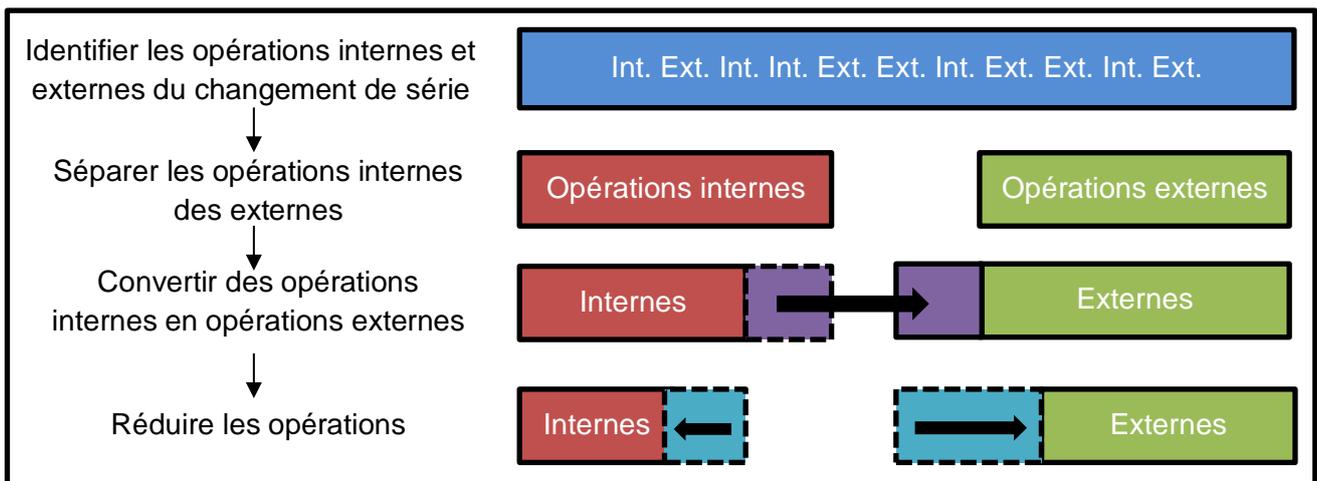


Figure 3 : Méthodologie du SMED

I.5.2. Outils de résolution des problèmes

En tant qu'entreprise « Lean Thinking », il est essentiel d'être transparent par rapport aux erreurs et aux problèmes rencontrés. Les employés de tout niveau doivent être encouragés à partager leurs erreurs et à rechercher et identifier activement les problèmes car les principales causes racines se situent le plus souvent dans l'organisation et ne proviennent pas d'erreurs humaines. Le Gemba walk ou l'initiative d'aller sur le terrain est la meilleure approche pour identifier les problèmes et potentiellement les solutions possibles. Il est ainsi essentiel d'être présent sur le terrain, d'observer les activités et interagir avec les opérateurs qui représentent le principal pilier d'identification des problèmes.

Après avoir identifié les problèmes qui doivent être perçus en tant qu'opportunités d'amélioration, il existe des méthodologies structurées de résolution des problèmes pour déterminer les solutions adaptées. L'utilisation de ces méthodologies garantit que chaque étape allant de la définition du problème à la mise en œuvre de la solution se produise de façon efficace. L'utilisation de ces outils ne peut conduire à des résultats satisfaisants que si l'ensemble des équipes incluant managers et personnels y investissent du temps et un engagement dans leur application.

I.5.2.1. SDCA

Le modèle SDCA signifie : « **S**tandardise » ou standardiser, « **D**o » ou faire, « **C**heck » ou vérifier, « **A**ct » ou agir. Cet outil est très appliqué dans la plupart des secteurs d'activité, notamment la gestion de la production, la gestion de la chaîne d'approvisionnement, la gestion de projet et la gestion des ressources humaines. La standardisation des opérations constitue une des étapes les plus importantes dans la création de la performance. Il n'est possible de passer à l'amélioration continue que lorsque le procédé est stable, clair et bien défini : (10)

- **Standardiser** : La première étape de cet outil correspond à la normalisation, en mettant d'abord en place ce qui est supposé être la norme la mieux décrite. Celle-ci doit satisfaire les besoins des clients internes et externes et doit donc être développée avec les autres employés des étapes suivantes du procédé et en fonction des attentes pour le patient. Un standard constitue la base de l'amélioration continue. Sans standard, il est impossible de faire de l'amélioration continue et inversement, sans amélioration continue, les standards n'évoluent plus et se dégradent.
- **Faire** : Cette étape consiste à appliquer le standard créé en informant et formant le personnel concerné. Les normes doivent être facilement comprises et appliquées de façon cohérente par les employés.
- **Vérifier** : Le standard doit être comparé à la situation actuelle de l'opération à laquelle il s'applique afin de vérifier sa validité et de s'assurer qu'il remplit son rôle. A ce stade, il est possible de se rendre compte du besoin d'améliorer ou d'ajuster le standard.
- **Agir** : La dernière étape a pour but d'éviter les récurrences, de finaliser et de déployer le standard en formant les gens à son utilisation. Au cas où le standard doit être ajusté suite à l'étape de vérification, il faut revenir de nouveau à l'étape « Faire » pour vérifier la validité et la pertinence des modifications apportées.

Une fois que le standard est jugé satisfaisant et applicable, il est intégré à la réalisation de l'opération en question et ceci par le biais d'un système de gestion de la qualité et de suivi de la performance.

I.5.2.2. PDCA

Le cycle PDCA a pour signification : « **P**lan » ou planifier, « **D**o » ou faire, « **C**heck » ou vérifier, « **A**ct » ou agir. Il se rapproche beaucoup du SDCA. La différence entre les deux outils est que le cycle SDCA a pour but de créer d'abord des normes alors que le PDCA cherche à les améliorer. Il s'agit ainsi d'un outil simple décomposé en quatre étapes qui aident à analyser le problème, tester des solutions et améliorer les pratiques existantes : (10)

- **Planifier** : Lors de cette première étape, le problème doit être clairement défini grâce à un état des lieux préalable comme par exemple un Gemba walk rassemblant des informations et des données factuelles. Toutes ces données représentatives de l'état actuel sont analysées en utilisant des outils de détermination de la cause racine d'un problème. En ciblant la cause racine, il est possible de mettre en place un plan d'action adapté pour tester l'efficacité des changements à mettre en œuvre.
- **Faire** : A ce stade, les actions identifiées sont menées. Lorsqu'il s'agit d'une conception d'un nouveau procédé, ces actions sont testées à l'échelle pilote pour déterminer si elles sont réalisables et permettent d'atteindre l'objectif visé.
- **Vérifier** : Cette étape vise à collecter des données factuelles suite à la mise en place du changement sur une certaine période de temps pour déterminer si les actions implémentées ont permis de satisfaire les objectifs fixés.
- **Agir** : Si les résultats obtenus s'avèrent positifs en terme d'application et de résultat, il faut ajuster le standard s'il existe, l'incorporer dans les pratiques de réalisation d'une opération, informer et former le personnel réalisant cette opération.

I.5.2.3. Gemba Problem Solving – GPS

Le GPS est une méthodologie complète de résolution des problèmes allant de la détection de l'évènement à la standardisation en passant par plusieurs étapes intermédiaires comme la définition du problème, la détermination de la cause racine, la définition d'un plan d'action et des indicateurs clés de performance, la mise en œuvre et l'évaluation du plan d'action. Le GPS a pour but d'améliorer la performance en diminuant le nombre de récurrence. Il fait intervenir plusieurs outils Lean selon une logique et chronologie adaptées à la résolution efficace des problèmes : (10)

I.5.2.3.1. Collecte des données : QQQCCP

Lorsqu'un problème est détecté, il doit être remonté avec des données factuelles et si possible une preuve physique le plus rapidement possible pour éviter la perte d'informations entre la détection du problème et son traitement. La collecte des données se fait en se rendant sur le terrain et en se posant plusieurs questions sans avoir d'idées préconçues sur ce qui a pu se passer. Le QQQCCP, un outil de questionnement structuré utilisé pour observer, décrire et approfondir est d'abord employé pour mieux définir le problème :

Tableau 1 : L'outil QQQCCP utilisé pour la description détaillée d'un problème

QQQCCP	Questions à se poser
Quoi ?	Quels sont les symptômes / conséquences observées ? Quel est le problème ? Quel est le standard attendu ? Qu'est ce qui a été fait ? Qu'est -ce qui aurait dû être fait ? Quel est l'objectif de cette tâche ? Quels sont les documents ou procédures de référence ? Quels sont les précautions spécifiques nécessaires ? Quels outils sont utilisés ?
Pourquoi ?	Pourquoi est-ce un problème ? (Impact) Pourquoi cela s'est-il produit ? Pourquoi cette tâche est-elle nécessaire Pourquoi cette tâche est-elle réalisée à cet endroit et de cette façon ? Pourquoi le standard ou le résultat attendu n'a pas été obtenu ?
Quand ?	Quand le problème est-il apparu ? Un problème similaire a-t-il déjà eu lieu ? Quand la personne impliquée a-t-elle constaté le problème ? Quand la personne impliquée a-t-elle commencé à réaliser cette tâche ?
Où ?	Où spécifiquement le problème est-il apparu ? (Équipement, composé etc.) Sur quelle partie du processus le problème est-il identifié ? D'où provient l'échantillon ou la preuve récupérée ? Faut-il réaliser cette tâche à cet endroit ? Où aurait-elle dû être faite ?
Qui ?	Qui réalise cette action ? Qui d'autre est-il impliqué ? Quelqu'un d'autre devrait-il le faire ? Qui d'autre aurait pu ou dû le faire ?
Combien ?	Combien de fois le problème est-il apparu ? A quelle fréquence le problème survient-t-il ? Le problème survient-il lors de conditions particulières ?
Comment ?	Comment sommes-nous passés du normal à l'anormal ? Comment est la pièce (cassée, usée etc.) ? Comment la pièce, l'équipement ou le processus fonctionnent-ils ? Comment cela aurait-t-il dû être fait ? Existe-t-il un standard ? Est-ce la meilleure méthode ? Existe-t-il un autre moyen ?

I.5.2.3.2. Analyse d'une cause racine : Diagramme d'Ishikawa – cinq pourquoi

L'analyse et l'identification d'une cause racine est réalisée sur quatre étapes :

- **Étape 1** : Identification de toutes les causes probables du phénomène à l'aide du diagramme de cause à effet connu également sous le nom du diagramme d'Ishikawa. Ce diagramme sert à guider la réflexion et classer les causes évoquées selon différentes catégories : machines, méthodes, matières, main d'œuvre, milieu et mesures :

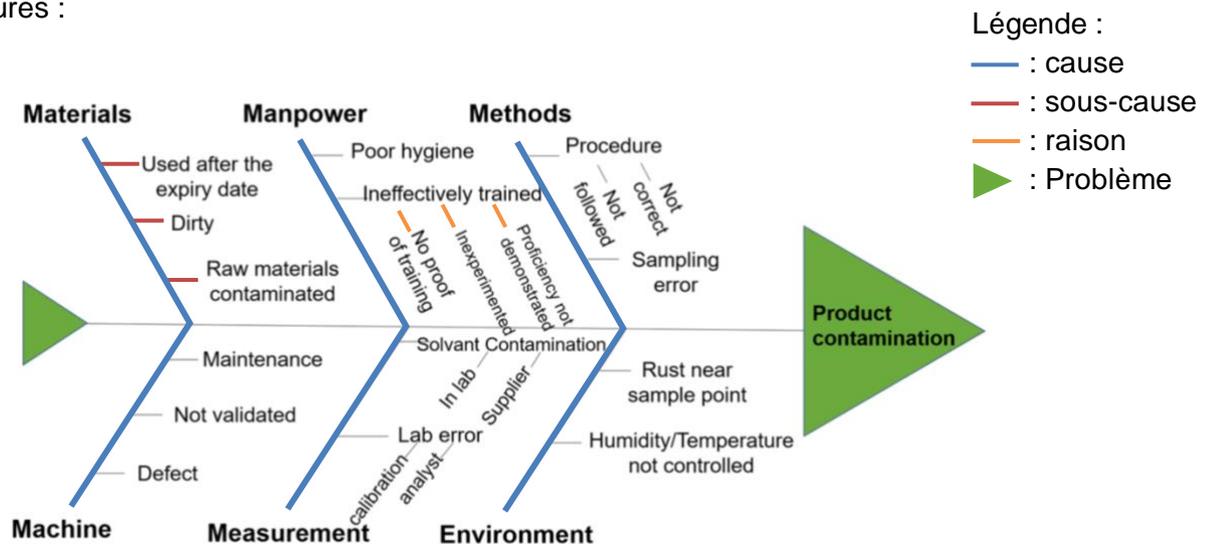


Figure 4 : Exemple de diagramme d'Ishikawa (17)

- **Étape 2** : Comparaison des causes identifiées aux données collectées au cours de l'étape 1 pour sélectionner la cause la plus probable de l'évènement.
- **Étape 3** : Réalisation d'une analyse des cinq pourquoi sur la cause retenue. Il s'agit d'une méthode de questionnement itérative au cours de laquelle, il faut poser la question « Pourquoi » cinq fois ou autant de fois que nécessaire pour identifier la cause racine. Ceci permet de faire une analyse plus profonde de la cause.
- **Étape 4** : Identification de la cause racine. Il est important de noter que l'erreur humaine ne doit pas être considérée comme la cause racine du phénomène. Il faut chercher à comprendre pourquoi l'erreur humaine est survenue. La cause racine peut provenir de l'environnement de travail, de la variabilité humaine entre les individus, des compétences individuelles vis-à-vis de la réalisation de la tâche etc.

I.5.2.3.3. Définition et mise en place d'un plan d'action : PDCA

La définition et l'implémentation d'un plan d'action adapté et pérenne se fait en utilisant l'outil PDCA décrit précédemment. Dans la partie « Planifier » de l'outil, des indicateurs clés de performance ou KPI sont définis en fonction des critères de vérification. Ces KPI permettent

de contrôler l'efficacité des actions mises en place lors de la phase de vérification et de revue d'efficacité.

I.5.2.4. DMAIC

Le DMAIC est une approche de résolution des problèmes constituée de cinq étapes : « **D**efine » ou définir, « **M**easure » ou mesurer, « **A**nalyse » ou analyser, « **I**mprove » ou améliorer et « **C**ontrol » ou contrôler. Cet outil est plutôt réservé aux projets complexes présentant de multiples problèmes à résoudre mais il peut s'appliquer aux petits problèmes de façon simplifiée. Plusieurs outils Lean sont également utilisés au cours de chacune des étapes du DMAIC :

- **Définir** : Au cours de cette étape, le groupe de travail préalablement défini doit fournir un état synthétique de la situation courante, décrire le problème, les objectifs souhaités, les avantages attendus, et définir les délais de réalisation du projet en construisant une feuille de route de l'action d'amélioration. Pour cela, il est possible d'utiliser l'outil **QOQCCP** pour aider à définir et clarifier le problème. L'équipe de projet doit également identifier les étapes clés du procédé et définir le périmètre du projet et élaborer les indicateurs de performances (KPI) adaptés avant de passer aux étapes suivantes. Cette phase a pour but de donner un sens et fixer un cadre aux efforts à réaliser.
- **Mesurer** : A ce stade, l'équipe essaie de comprendre en détail l'état actuel du procédé et collecte des données qualitatives et quantitatives précises comme des observations terrains, des entretiens, des documents, des données sur les indicateurs de temps et de coût etc. Ces données serviront par la suite à l'identification de la cause racine du problème. Il est important de cartographier la chaîne de valeur de l'état actuel selon l'outil **VSM**. Il s'agit d'une étape critique car les données récoltées doivent être fiables et précises pour éviter de prendre des mauvaises décisions mais un temps excessif consacré à la collecte de trop de données est aussi considéré comme un gaspillage qui doit être évité.
- **Analyser** : Il s'agit d'une étape d'analyse de toutes les données collectées et des tendances obtenues. L'équipe examine toutes les étapes du procédé à valeur ajoutée et sans valeur ajoutée et recherche le goulot d'étranglement dans les flux. Toutes ces réflexions permettent d'orienter le groupe vers la cause racine du problème. Plusieurs outils d'analyse peuvent être utilisés comme les **5 pourquoi**, le **QOQCCP** ou le **diagramme d'ishikawa**.

- **Améliorer** : Cette étape vise à générer des idées et définir un plan d'action suite à l'identification de la cause racine du problème. Les actions sont d'abord appliquées à petite échelle avant d'exécuter le changement à plus grande échelle. Il est important de vérifier que les améliorations apportées sont stables et n'affectent pas la qualité du produit. Une **VSM** de l'état futur peut être réalisée à ce niveau. L'équipe récolte des données et compare les indicateurs de suivi définis lors de la première étape pour confirmer l'existence d'une amélioration avant de les transférer à grande échelle.

- **Contrôler** : Pour garantir la pérennité des actions déployées, il faut former les équipes et les accompagner durant le changement pour s'assurer de la maîtrise des actions d'amélioration apportées. A ce niveau, l'équipe continue à récupérer des données, à recueillir les succès ainsi que les échecs rencontrés afin d'adapter et d'améliorer les solutions mises en place. Les pratiques doivent être standardisées dans des procédures revues régulièrement. Il est important de noter qu'un standard ne peut être créé que si le procédé est stable, il n'est pas possible de standardiser des variations. Il est donc indispensable de vérifier la stabilité du procédé avec les changements apportés. Les indicateurs de mesures définis peuvent être gardés en routine afin de surveiller le procédé, de détecter les dérives ou problèmes et de mettre en œuvre les meilleures solutions.

Le cycle DMAIC permet ainsi de déterminer les opportunités d'amélioration, de les tester pour garantir l'impact positif du changement effectué, de quantifier les améliorations et standardiser les pratiques. Les indicateurs clés de performances permettent enfin de maîtriser les améliorations et assurer le suivi de la performance du procédé.

I.5.3. Le management visuel

Le management visuel a pour but de sensibiliser les équipes sur la notion de performance, piloter les équipes par des objectifs fixés et partagés par tous, assurer le progrès continu, développer une culture commune, renforcer l'esprit d'équipe et renforcer l'écoute et la maîtrise de proximité. Il vise également à responsabiliser et reconnaître chaque individu dans son métier et l'accompagner via un plan d'animation. Le management visuel permet aussi d'assurer le suivi de la performance via des indicateurs visuels afin de détecter facilement et directement un écart par rapport à un standard et d'encourager les actions pour revenir à une situation normale. Il intervient dès le départ d'une démarche Lean et doit être mis en place dès l'adhésion de la direction à une démarche d'amélioration continue. Il s'agit du relais le plus efficace des directives managériales sur le terrain et repose sur deux grands principes :

- **Rendre visuel ce qui doit être vu** : Le but du management visuel est que toute anomalie soit immédiatement visible par chacun des employés (Opérateurs, techniciens et cadres) avec le rappel constant des objectifs fixés et partagés par tous.
- **Tableau Andon** : il s'agit d'un tableau lumineux visible dans tout l'atelier et servant de repère. Il permet de rappeler le programme de production, la progression de la fabrication, le rendement, la cadence actuelle avec un comparatif par rapport aux objectifs fixés.

Le management visuel sert à visualiser et rappeler les consignes à suivre ainsi qu'à suivre la performance quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle. Il permet également de rappeler les règles élémentaires à tout moment et de faire passer les messages importants par un biais simple et efficace. Un bon outil de management visuel doit être représentatif des objectifs et permettre à toute personne de comprendre la situation normale ou pas. Par exemple, un code de couleur au niveau des indicateurs sert à afficher clairement s'ils sont bons ou mauvais. L'utilisation de cet outil nécessite l'implication et la participation de tout le personnel pour qu'il soit efficace et pérenne. Il rentre ainsi dans les intentions du Lean sur les aspects de la responsabilisation, l'implication et la consultation de tout le personnel y compris ceux qui sont directement sur les lignes de production.

I.5.4. Les indicateurs clés de performance : KPI

Les indicateurs clés de performance ou KPI pour l'abréviation en anglais de « **Key Performance Indicators** » sont utilisés dans tout type d'industrie pour piloter leurs procédés de fabrication, suivre les différentes activités, quantifier et mesurer leurs objectifs. Le suivi de la performance par des KPI groupés sur un tableau de bord permet d'obtenir une vision dans le temps et de détecter efficacement les écarts par rapport aux objectifs.

I.5.4.1. Conception d'un bon indicateur

Pour construire un indicateur adapté à la fonction qu'il doit remplir, plusieurs éléments doivent être pris en compte. La norme AFNOR FD X50-171 concernant le management de la qualité, les indicateurs et les tableaux de bord décrit les caractéristiques d'un indicateur. (18)

- **Le champ de mesure** : La définition du champ de mesure de l'indicateur constitue la première étape de conception de l'indicateur. Il est important de fixer le périmètre et les limites d'application de la mesure.

- **L'objectif** : Il est essentiel de déterminer les besoins pour lesquels un indicateur doit être mis en place. Les objectifs fixés doivent être ambitieux pour créer une dynamique de défis par rapport à la situation actuelle mais doivent rester réalisables. Les objectifs d'une unité de production ou d'une ligne de production découlent généralement d'un système de hiérarchie. Le comité de direction possède des indicateurs qui doivent répondre aux objectifs de la politique globale de l'entreprise. De cette politique d'entreprise découlent les objectifs globaux pour chaque atelier de production, il s'agit d'indicateurs de processus. Les objectifs de processus permettent de définir les objectifs opérationnels suivis par des indicateurs de résultat. (11)

- **Les critères et paramètres** : Une fois les objectifs fixés, il faut définir les critères et paramètres qui permettent de répondre à cet objectif. Le critère doit être quantifié grâce à des paramètres précis. Les paramètres permettent ainsi d'obtenir une donnée chiffrée du critère suivi. Par exemple, pour un objectif fixé à aucun dépassement du temps de changement de lots (SMED), le critère associé correspond à la conformité des changements de lots au temps fixé et le paramètre permettant de quantifier le critère est le nombre de changements de lots réalisés dans les délais. L'indicateur qui en découle est le nombre de changements de lots dans les délais par rapport au nombre total de changements de lots soit le taux de SMED conformes. Un indicateur peut être exprimé sous forme de proportions, ratios, taux etc. Il ne faut pas oublier de cadrer l'indicateur par une valeur minimale à respecter ou une valeur maximale à ne pas dépasser ainsi qu'une valeur cible.

Un indicateur doit ainsi être simple, facile à comprendre et maîtrisé par l'ensemble du personnel l'utilisant. L'évolution des objectifs de l'entreprise doit conduire systématiquement à l'évolution et la mise à jour des indicateurs utilisés.

I.5.4.2. Exemple d'un indicateur de performance

Le Taux de Rendement Synthétique ou TRS est un indicateur de performance qui établit le ratio entre le temps réel utile d'utilisation d'un moyen de production et le temps utilisé. La formule de calcul la plus utilisée prend en compte le nombre de pièces fabriquées bonnes, le temps d'ouverture et la cadence nominale

$$TRS = \frac{\text{Nombre de pièces fabriquées bonnes}}{\text{Temps d'ouverture} \times \text{cadence nominale}}$$

L'analyse des composantes du TRS indique où les efforts doivent être portés. Il est essentiel de comprendre les différents temps qui rentrent en compte dans l'étude du TRS : (11)

- **Temps total** : Temps théorique de fonctionnement maximum soit 365 jours par an et 24 heures par jour.

- **Temps d'ouverture** : Fraction de temps théorique de fonctionnement en prenant en compte les périodes de fermeture. Il s'agit du temps où les lignes de production sont disponibles pour réaliser les opérations.
- **Temps requis** : Temps nécessaire pour la production d'une quantité prévue.
- **Temps de fonctionnement** : Fraction de temps où la production est effective sans différencier les produits conformes et non-conformes.
- **Temps net** : Temps de fonctionnement de la machine à sa cadence nominale.
- **Temps utile** : Fraction de temps pendant laquelle des pièces conformes ont été produites.

TT = Temps total (24h)				
TO = Temps d'ouverture				Fermeture de l'atelier
TR = Temps requis = TO – arrêts planifiés			Arrêts planifiés	
TF = Temps de fonctionnement = TR – arrêts non planifiés		Ecart de cadence Micro-arrêts	Pauses	
TN = Temps net Nbr pièces réellement produites x TC _{théorique}			Arrêts non planifiés Pannes Réglages Contrôles Attente de personnels, de matière Changements de série	
TU = Temps utile	Non qualité (rebuts, retouches)			

Figure 5 : Définition des différents temps (19)

II. Production de médicaments injectables à Sanofi Maisons-Alfort

Le site de Sanofi à Maisons-Alfort fabrique essentiellement du Lovenox®, un anticoagulant destiné au traitement et la prévention des maladies thromboemboliques. Environ 160 millions de seringues sont produites par an et expédiées dans 125 pays. Ce site reconnu pour sa maîtrise de la seringue auto-injectable stérile, produit également des produits lyophilisés et poudres injectables. Le tableau ci-dessous regroupe les médicaments produits à Sanofi Maisons-Alfort.

Tableau 2 : Les médicaments produits sur le site de Sanofi Maisons-Alfort

Les médicaments produits à Sanofi Maisons-Alfort			
Forme galénique	Nom commercial	Molécule	Classe thérapeutique
Seringues auto-injectables pré-remplies	LOVENOX® / CLEXANE®	Enoxaparine	Antithrombotique
Médicaments lyophilisés injectables	GARDENAL®	Phénobarbital	Antiépileptique
	ROVAMYCINE®	Spiramycine	Antibiotique
	DIAMOX®	Acétazolamide	Anti-glaucomeux
	TILDIEM®	Diltiazem	Anti-hypertenseur
	TARGOCID®	Teicoplanine	Antibiotique
	GRANOCYTE® / MYELOSTIM®	Lénograstim	Immunostimulant
Poudres injectables	FOSFOCINE®	Fosfomycine	Antibiotique

II.1. La production de médicaments injectables

La définition du médicament est régie par l'article L5111-1 du Code de la santé publique :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (20)

Ainsi, le médicament ayant des propriétés très spécifiques et étant destiné à des patients, il est soumis à une réglementation très stricte allant de la recherche du principe actif jusqu'à la commercialisation et son administration au patient. Cette réglementation tout au long du cycle de vie du médicament a pour objectif d'assurer sa qualité, son efficacité et sa sécurité d'emploi.

Les préparations parentérales sont des préparations stériles destinées à être injectées, perfusées ou implantées dans le corps humain. Elles constituent 10% des médicaments présents sur le marché dont la majorité se trouve sous forme de solutions injectables. Contrairement aux médicaments administrés par d'autres voies, les médicaments injectables doivent répondre à des critères d'exigence supplémentaires. Ces préparations stériles doivent être exemptes de toute contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité des médicaments injectables dépend fortement du savoir-faire, de la formation et du comportement du personnel. (21)

II.1.1. Les caractéristiques des médicaments administrés par voie parentérale

Les préparations parentérales sont introduites dans l'organisme par effraction du tissu cutané pour être directement déposées à l'intérieur d'un tissu ou dans la circulation sanguine. Elles doivent être dotées de plusieurs caractéristiques assurant leur innocuité et leur bonne tolérance par le patient : (21)

II.1.1.1. Stérilité

Pour qu'une préparation soit considérée comme stérile, elle doit être exempte de tout microorganisme vivant et toxines. Il existe différents types de stérilisation décrits dans le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. La stérilisation dans le récipient final est possible par la chaleur sèche, chaleur humide, par irradiation ou par stérilisation à l'oxyde d'éthylène. Lorsque le médicament à stériliser possède des propriétés thermolabiles, la méthode utilisée est la stérilisation par double filtration à travers des filtres de 0.22 μm de diamètre de pore.

II.1.1.2. Apyrogénicité

L'absence de pyrogène constitue également un critère d'innocuité obligatoire pour les préparations stériles. Les pyrogènes correspondent généralement à des endotoxines bactériennes, des particules de substances chimiques ou des particules métalliques et entraînent une fièvre chez le patient après leur injection. Les substances pyrogènes sont généralement thermostables à 120°C, résistent à la stérilisation à l'autoclave et passent à travers la plupart des filtres. Il est cependant possible de les détruire à chaleur très élevée de 200°C ou les adsorber sur des substances spécifiques.

II.1.1.3. Isotonie

L'isotonie constitue un critère de tolérance et correspond à une solution présentant la même pression osmotique et la même concentration que le plasma sanguin. Une solution hypertonique entraîne la sortie de l'eau des globules rouges vers le milieu extérieur provoquant une diminution du volume des globules rouges soit une plasmolyse. A l'inverse, une solution

hypotonique entraîne l'entrée de l'eau dans les globules rouges provoquant une augmentation du volume des globules rouges soit une turgescence.

II.1.1.4. Limpidité

Les solutions stériles ne doivent contenir aucune particule en suspension. La contamination de la préparation par des particules peut provenir des articles de conditionnement primaire ou de l'équipement utilisé etc. Une inspection visuelle des produits est effectuée en cours de production et une étape de mirage est également intégrée au procédé pour contrôler la limpidité de la totalité des unités produites.

II.1.1.5. Neutralité

Le pH de la préparation conditionne la tolérance par l'organisme, la stabilité et la durée de conservation ainsi que la solubilité des constituants et l'activité du principe actif. Il est préférable que le pH soit le plus proche possible du pH sanguin soit aux alentours de 7,4. Cependant, certaines substances ne sont stables qu'à des pH différents. L'effet tampon que possède le sang permet de tolérer des pH allant de 4 à 10 si l'injection est réalisée lentement.

Afin de répondre à toutes ces exigences, les médicaments injectables sont produits dans des zones à atmosphères contrôlée (ZAC) permettant de maîtriser au maximum l'environnement de production.

II.1.2. Les zones à atmosphère contrôlée

Selon la ligne directrice 1 « Fabrication des médicaments stériles » du guide des BPF publié par l'ANSM (22), la fabrication de médicaments stériles doit s'effectuer dans des zones d'atmosphère contrôlée afin de réduire au maximum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène.

Il existe quatre classes de ZAC différenciées par le niveau d'exigence de chaque classe :

- **Zone de Classe A** : Il s'agit de la zone la plus exigeante où sont réalisées les opérations à haut risque comme le remplissage des seringues vides ouvertes, le bouchage des seringues remplies etc. C'est la classe requise pour les opérations où les articles de conditionnement primaires se trouvent directement en contact avec l'air environnant. Un flux d'air laminaire avec des conditions spécifiques est requis pour garantir la sécurité des opérations à risque.
- **Zone de Classe B** : La Classe B correspond à l'environnement entourant la Classe A. Il s'agit de la zone où se trouvent les opérateurs pour conduire la ligne de remplissage, pour remplir le dossier de lot etc.

- **Zones de Classes C et D** : Ces zones correspondent aux zones les moins exigeantes. Elles sont requises pour la préparation du matériel et la réalisation des opérations moins critiques.

Ces classes sont définies en fonction du nombre maximal de particules par mètre cube en fonction de leur taille. Le tableau ci-dessous présente les quantités de particules autorisées dans les différentes zones au repos ou en activité.

Tableau 3 : Quantité maximale des particules par mètre cube en fonction de leur taille pour les zones en repos ou en activité (22)

	<i>Au repos</i>		<i>En activité</i>	
<i>Classe</i>	<i>Nombre maximal autorisé de particules par m³ de taille égale ou supérieure aux tailles précisées.</i>			
	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>	<i>0.5 µm (d)</i>	<i>5 µm</i>
<i>A</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>	<i>3520</i>	<i>20</i>
<i>B</i>	<i>3520</i>	<i>29</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>
<i>C</i>	<i>352000</i>	<i>2900</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>
<i>D</i>	<i>3520000</i>	<i>29000</i>	<i>Non défini</i>	<i>Non défini</i>

Il existe également des contraintes en termes de contamination bactérienne. Enfin, un habillement particulier est requis en fonction de la classe de la zone. Le personnel entrant en classe B doit porter une tenue appelée millénaire et adopter une gestuelle spécifique afin de limiter au maximum le risque de contamination, l'homme étant le principal vecteur de contaminants.



Figure 6 : Tenue millénaire portée pour entrer en classe B (23)

II.2. Le département de Seringues Auto-Injectables (SAI)

Le procédé de production des seringues de Lovenox[®] au sein du service SAI comporte plusieurs étapes réalisées dans différentes zones :

- **Laverie – Classe D** : C'est à ce niveau que le nettoyage, la préparation et l'autoclavage de tout le matériel nécessaire aux opérations de fabrication de la solution et de remplissage aseptique est réalisé.
- **Préparatoire – Classe C** : Le préparatoire sert à préparer la solution d'énoxaparine sodique et comprend les étapes de pesée de la matière première, de mise en solution et préparation dans la cuve de fabrication.
- **SAS de filtration – Classe B** : Le SAS de filtration permet de réaliser la première filtration stérilisante de la solution de la cuve de fabrication vers la cuve de division à travers un filtre à 0.22 µm.
- **Bloc – Classe B et A** : Dans le bloc (Classe B) se retrouve la machine de remplissage aseptique (Classe A) appelée également doseuse. La cuve de division contenant la solution filtrée est branchée à la machine pour alimenter le circuit de remplissage des seringues.

Les étapes du procédé de fabrication et de répartition sont présentées dans la figure suivante.

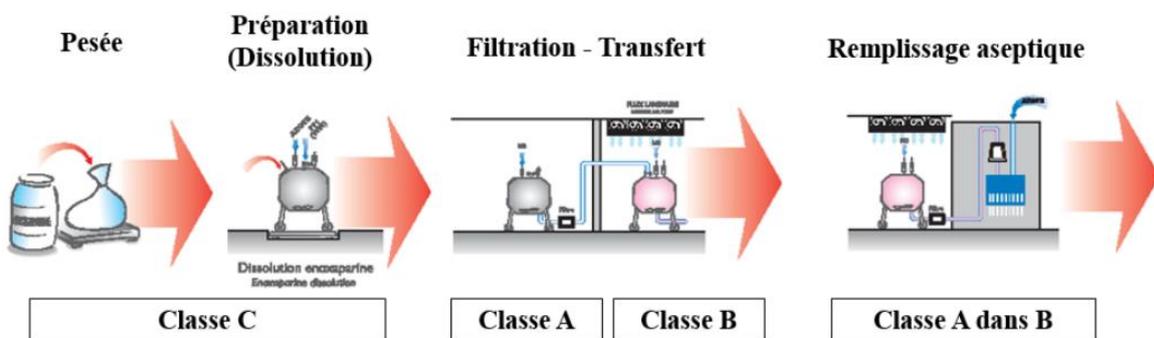


Figure 7 : Étapes de fabrication, filtration et répartition aseptique de la solution (24)

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

- Dosages préventifs – seringues de 0.5 mL : 20 mg et 40 mg.
- Dosages curatifs – seringues de 1 mL : 60 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg et 150 mg.

II.2.1. La répartition aseptique de la solution

Le remplissage aseptique des seringues est réalisé en Classe A au sein d'un RABS (Restricted Access Barrier System) qui permet de séparer la zone de réalisation des opérations critiques du procédé (Classe A) de la zone réservée aux opérateurs de bloc (Classe B). Les opérateurs présents en classe B interviennent sur la doseuse à travers des manchettes.



Figure 8 : Exemple d'un RABS et d'une personne en Classe B intervenant en Classe A (25)

Avant d'arriver au niveau du RABS, les seringues vides passent par plusieurs étapes. Les seringues radiostérilisées par le fournisseur sont livrées dans des nests de 160 seringues. Chaque nest est couvert par un opercule et emballé dans une sachette en plastique.

La figure ci-dessous décrit les étapes de remplissage aseptique des seringues.

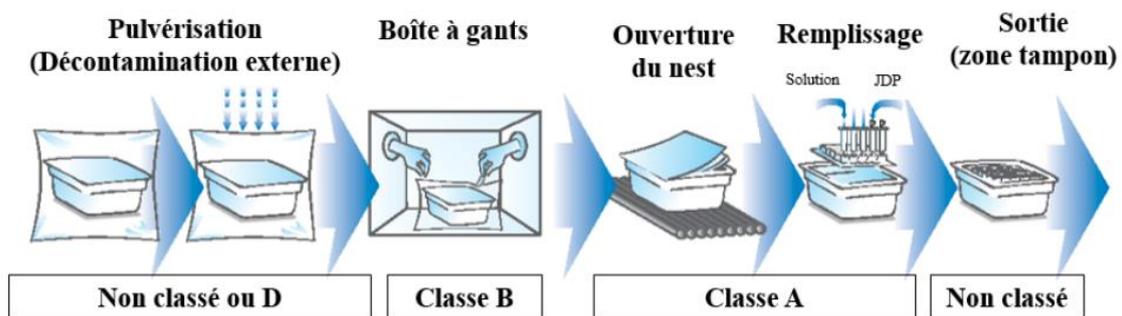


Figure 9 : Étapes de remplissage aseptique (24)

Une étape de pulvérisation avec le sporicide en vigueur permet de décontaminer la sachette en plastique avant que celle-ci ne soit retirée au niveau de la boîte à gants en Classe B. L'opérateur de la boîte à gants retire la sachette et envoie le nest vers la remplisseuse. Au niveau de la remplisseuse, l'opercule est retiré juste avant l'étape de remplissage des seringues.

Une deuxième filtration stérilisante est réalisée à travers un filtre à 0.22 µm lorsque la solution arrive au plus près possible du point de remplissage. Les seringues remplies sont bouchées par des joints de piston quelques secondes suivant leur remplissage. Les seringues remplies et bouchées contenues dans le nest sortent au niveau d'une zone tampon non classée. Cette zone tampon va servir au transfert des nests dans des chariots de PSO (Produits semi-ouverts) pour être stockés et acheminés par la suite vers le service de mirage.

II.2.2. Les contrôles en cours de production

Les contrôles en cours de production ou « In Process Control » (IPC) en anglais sont des contrôles réalisés par les opérateurs de production en cours de fabrication du lot à des intervalles de temps précis. Ces contrôles servent à vérifier que le procédé de production est maîtrisé, que les spécifications définies sont respectées et permettent de détecter toute dérive du procédé afin de réaliser le réglage nécessaire. Les IPC constituent également des verrous de sécurité puisqu'en cas de détection d'un problème en cours de production (Ex : fuites, déconnexion téflons etc.) uniquement les seringues produites à partir du dernier IPC conforme seront remises en question et feront l'objet d'un protocole de tri si besoin. Ceci évite de jeter l'intégralité du lot en cas de détection d'une non-conformité. Ci-dessous, quelques exemples d'IPC réalisés lors du remplissage aseptique :

II.2.2.1. Contrôle de poids

Un contrôle de poids est réalisé à une périodicité définie. Il s'agit d'un contrôle destructif puisque la solution contenue dans chaque seringue prélevée est pesée sur une balance qualifiée. Les poids sont renseignés dans le dossier de lot avec une valeur cible et un écart type à respecter.

II.2.2.2. Contrôle d'absence de gouttes dans les joints de piston

Ce contrôle permet de vérifier l'absence de gouttes de la solution dans les joints de piston. La présence de gouttes peut remettre en question la stérilité de la seringue. La vérification des gouttes dans les joints est réalisée au niveau de la zone tampon. En cas de détection de gouttes, la production doit être arrêtée et des mesures de maîtrise du risque en amont et en aval du problème doivent être prises :

- **En amont de la détection du problème** : Un tri remontant des nests doit être effectué jusqu'à trouver cinq nests consécutifs conformes sans gouttes. Si les opérateurs ne retrouvent pas les cinq nests consécutifs conformes, pour éviter de pénaliser la production sur une très longue durée, les chariots de l'équipe sont isolés physiquement et bloqués informatiquement afin de réaliser un tri à posteriori.

- **En aval de la détection du problème** : un réglage doit être effectué au niveau du système de remplissage. Des nests d'essais sont ensuite produits pour vérifier que les réglages réalisés ont été concluants.

Ci-dessous un organigramme de la conduite à tenir en cas de détection de gouttes accompagné d'un exemple :

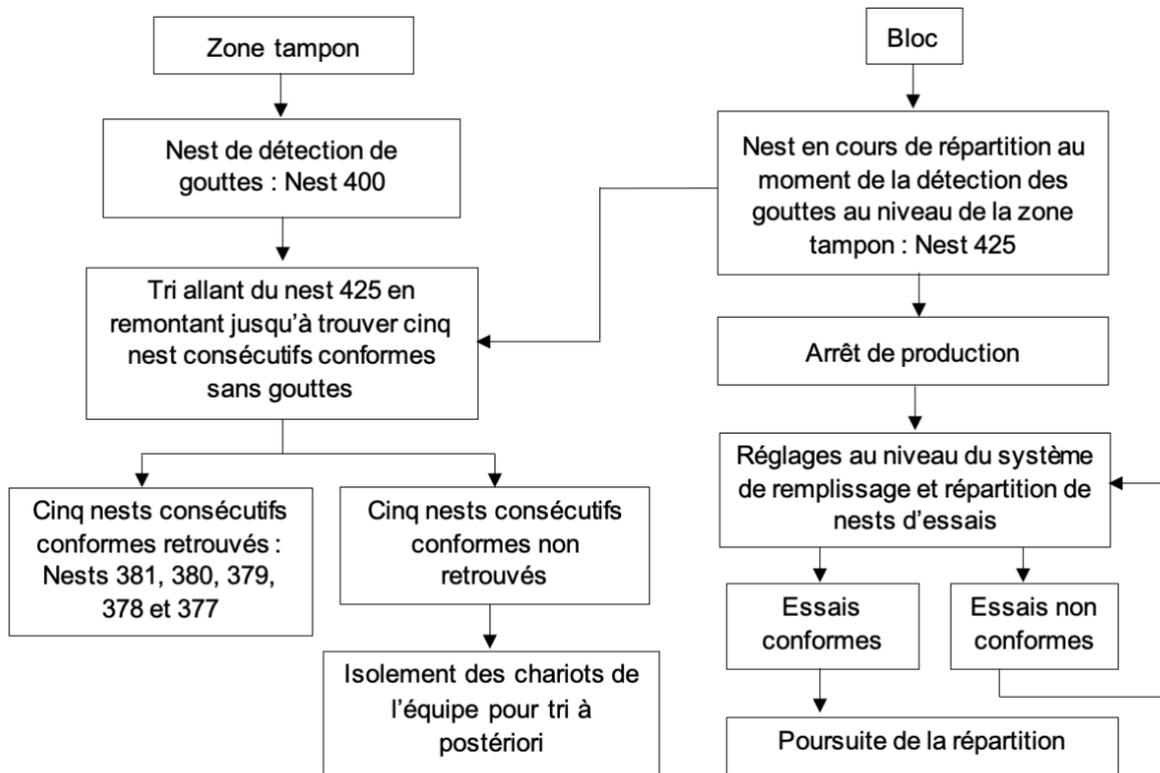


Figure 10 : Organigramme de la conduite à tenir en cas de détection de gouttes dans les joints de piston

II.2.2.3. Contrôle des débits d'azote

L'azote utilisé dans le circuit de remplissage sert à l'inertage de la solution pour éviter son oxydation. Un débit d'azote trop élevé peut entraîner un assèchement de la solution conduisant à sa surconcentration.

II.2.2.4. Contrôle particulière

Un système de monitoring particulière du bloc est présent et maintenu actif. Les compteurs particulières mesurent en temps réel la quantité de particules dans l'air et envoient les données vers un poste informatique où ces données sont stockées. Si la quantité de particules en suspension dépasse un certain seuil, une alarme se déclenche. Les opérateurs doivent arrêter les mouvements jusqu'au retour au niveau spécifié. Les nests présents dans la remplisseuse pendant l'alarme doivent être éliminés.

II.2.3. Les indicateurs de performance du service SAI

Le tableau de bord correspond à l'outil de management visuel utilisé au sein du service de remplissage aseptique. Il regroupe cinq indicateurs de performance sous l'acronyme +QDCI. Lorsque l'objectif de l'indicateur est atteint sur la journée, celui-ci est complété par un point vert. Inversement, lorsque les objectifs de la journée ne sont pas réalisés, une croix rouge est marquée. Ci-dessous le détail des indicateurs +QDCI :

- **Indicateur de sécurité** : Cet indicateur est représenté par le symbole « + » et présente deux niveaux. Le premier niveau sert à évaluer la survenue d'accidents au sein du service, l'objectif étant fixé à zéro accident. Le deuxième niveau évalue la réalisation d'une visite managériale de sécurité sur le terrain connue sous le nom de VMS. En effet, un nombre précis de VMS doit être réalisé par mois. Les managers doivent se rendre régulièrement sur le terrain et échanger avec les opérateurs sur les bonnes pratiques de sécurité.
- **Indicateur de qualité** : L'indicateur de qualité représenté par la lettre « Q » s'intéresse au suivi des événements qualité et des contaminations microbiologiques dans les zones à atmosphère contrôlée conduisant à l'émission de fiches anomalies. Il présente également deux niveaux. Le premier correspond au nombre de fiches anomalies émises pendant une journée alors que le deuxième permet le suivi du nombre total de fiches anomalies en cours de traitement. Les cibles sont définies par rapport au nombre de fiches anomalies et le délai de clôture de ces fiches qu'il ne faut pas dépasser pour que l'indicateur soit au vert.
- **Indicateur de délai** : Cet indicateur représenté par la lettre « D » permet de suivre la quantité de seringues produites par rapport à la quantité prévue, toutes lignes de production confondues. L'objectif étant d'atteindre les quantités fixées par la Supply Chain pour que l'indicateur soit au vert. Le temps de cycle des lots produits est également suivi de façon hebdomadaire.
- **Indicateur de coût** : L'indicateur de coût est représenté par la lettre « C » et basé sur le taux de rendement synthétique ou TRS. Un TRS par ligne de production ainsi qu'un TRS global sont définis par rapport aux objectifs fixés. A ce suivi de TRS, s'ajoute le suivi du rendement des lignes de production.
- **Indicateur d'implication** : Le dernier indicateur représenté par la lettre « I » permet de suivre la présence de l'ensemble de l'équipe. De plus, chaque jour de la semaine, un représentant des autres services (Laboratoire, Utilités, HSE, etc.) est convié au +QDCI pour discuter des points bloquants ou pour échanger des informations sur différents sujets.

II.3. Sanofi Manufacturing System (SMS)

Le Sanofi Manufacturing System appelé également SMS est un système basé sur les principes du Lean Manufacturing et employé dans les tâches et rituels quotidiens de l'entreprise. Il représente la démarche Lean au sein de Sanofi. Il s'agit d'un système qui concerne l'ensemble des employés quel que soit leur statut, position ou missions. Le SMS a été conçu pour augmenter la performance en se basant sur trois piliers :

- La culture industrielle
- La façon de travailler
- Le système opérationnel

Sanofi fournit des médicaments à des millions de patients dans le monde entier et sa priorité reste le patient. Le SMS a permis d'unifier les outils et de standardiser les rituels et méthodes afin d'avoir un langage unique et commun à tous les sites Sanofi.

Ce système permet ainsi :

- De rester focalisés sur le patient grâce aux actions mises en places et aux décisions prises au quotidien.
- De standardiser les pratiques au sein de tous les sites Sanofi.
- De développer une culture d'amélioration continue des procédés et produits fabriqués.

II.3.1. La culture industrielle

La culture industrielle représente une entreprise auprès de ses patients et du grand public. Il s'agit ainsi d'un point essentiel à prendre en compte. Le SMS favorise une culture axée sur l'engagement de Sanofi envers ses patients et qui a pour but de développer et d'engager l'ensemble du personnel afin de valoriser le rôle de chacun. Cette culture repose sur trois points essentiels : l'esprit terrain, la valeur ajoutée et les sept mudas.

II.3.1.1. L'esprit terrain

L'esprit terrain connu en anglais par « Gemba mindset » est un point clé de la culture industrielle du site de production de Sanofi. En effet, le Gemba correspond à l'endroit où le travail est fait, la valeur est créée et les problèmes sont résolus tout en adoptant une attitude de non-jugement.

Le Gemba ne représente pas uniquement les lignes de production au service de remplissage aseptique mais également celles du packaging, les laboratoires, les salles de réunion etc. L'objectif est d'améliorer les opérations réalisées sur le terrain en évaluant le travail effectué afin de le valoriser et de diminuer les sources de gaspillage.

II.3.1.2. La valeur ajoutée

Une activité à valeur ajoutée doit répondre à trois critères :

- Le patient doit être prêt à payer cette activité.
- Elle doit apporter une transformation réelle aux procédés.
- Elle doit être réalisée correctement du premier coup.

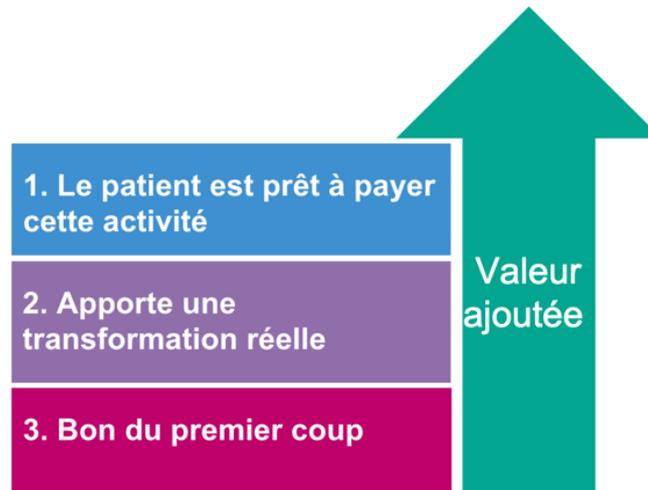


Figure 11: Les trois critères d'une activité à valeur ajoutée

II.3.1.3. Les sept mudas

Les sept mudas correspondent aux sept types de gaspillage décrits précédemment. La recherche continue des sources de ces gaspillages représente une action clé au sein du SMS. L'élimination de ces sources conduit à l'augmentation de la performance du site.

II.3.2. La façon de travailler

La façon de travailler à Sanofi est basée sur des standards qui ont été mis en place pour aider le personnel à participer activement aux rituels et atteindre l'excellence industrielle.

L'implication de chacun permet de réaliser efficacement le travail et de mettre en avant des idées d'amélioration continue. Ces bonnes pratiques donnent naissance aux standards qui sont ensuite implémentés au niveau du site. Un standard est le meilleur moyen pour réaliser une opération à un endroit précis et dans les délais requis. Pour qu'un standard soit efficace, il doit être utile, applicable et appliqué.

II.3.3. Le système opérationnel

Il est nécessaire d'adapter en continu les opérations pour faire face aux changements et imprévus du marché et respecter les délais. Sanofi travaille sur la simplification de ses opérations afin de diminuer le coût de la seringue, d'avoir plus de flexibilité et de pouvoir s'adapter aux changements.

Au cœur du SMS, se trouve la performance puisque travailler sur chacun des trois piliers présentés ci-dessus permet d'améliorer la performance industrielle tout en contrôlant les coûts et la qualité requise.

Il est important de noter que l'évaluation de la performance ne représente pas seulement l'évaluation des profits réalisés mais également :

- L'évaluation de la sécurité du personnel.
- L'évaluation de la conformité et de la qualité des produits et procédés.
- L'évaluation des retours du service client.
- L'évaluation du SMS aussi.

Des indicateurs de performance à différents niveaux, basés sur du management visuel ont été mis en place pour permettre de suivre en temps réel l'état de performance et d'alerter en cas de problèmes. Ceci permet de réagir rapidement en réalisant les actions correctives et préventives les plus adaptées. Différents indicateurs sont mis en place à tous les niveaux hiérarchiques pour garantir un travail collectif permettant d'atteindre les objectifs. Ces KPI sont également à leurs tours revus, évalués et améliorés.

Le SMS présente ainsi plusieurs avantages à différents niveaux :

- **Avantages pour chacun des salariés** : Valorisation de leur contribution au sein de l'entreprise, montée en compétences et célébration des succès réalisés suite à l'implémentation du SMS.
- **Avantages pour le patient** : Elargissement de l'accès au médicament en diminuant le coût de production et garantie de la sûreté, qualité et efficacité du médicament.
- **Avantages pour l'entreprise** : Renforcement de la fiabilité vis-à-vis du patient, simplification des opérations et choix des bonnes stratégies.

III. Cas pratique : GPS gouttes dans les joints de piston des seringues

III.1. Contexte

Dans le cadre de l'étude des rendements des lignes de remplissage aseptique et des coûts de non-qualité du service SAI sur l'année 2020, il s'est avéré que la ligne de remplissage R5 présente un rendement inférieur à l'objectif fixé ce qui a entraîné un coût élevé pour l'entreprise en 2020. Il a donc été décidé de mener une investigation sur les causes de perte de produit ayant conduit à une diminution du rendement ainsi que sur les principales causes de non-qualité.

III.2. Collecte de données

Afin de pouvoir identifier les causes de perte de rendement et des rejets non-qualité, une étape de collecte de données est généralement indispensable.

III.2.1. Données sur le rendement

La première étape du projet consistait à étudier plus en détail les rendements des lots produits et à collecter les données qui permettent de déterminer les principales causes de perte de produit lors du remplissage des seringues sur la ligne concernée.

III.2.1.1. Calcul des rendements des lots produits

Le rendement de tous les lots produits en 2020 et 2021 a été calculé afin de déterminer l'écart à l'objectif fixé à 97%. Le rendement est obtenu en faisant le rapport entre la quantité de seringues réellement produite et la quantité théorique des seringues à produire (calculée en fonction de la solution d'Enoxaparine préparée). Ci-dessous un graphique regroupant les lots produits en 2021 répartis en lots à rendement conforme ($\geq 97\%$) et lots à rendement non conforme ($< 97\%$).

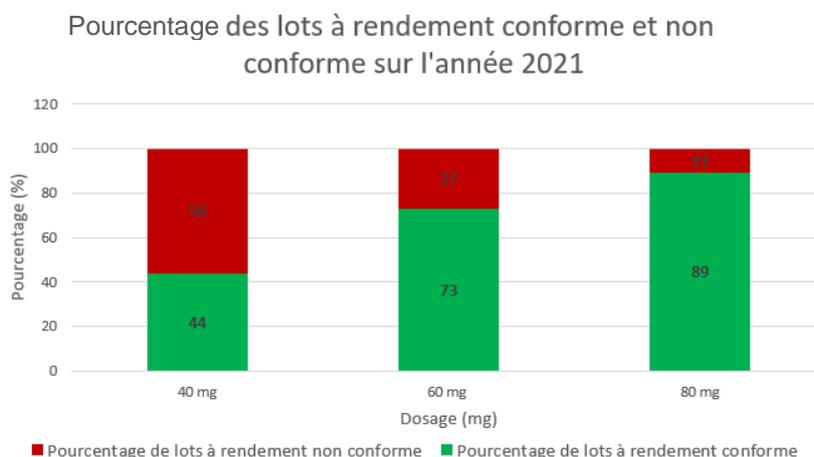


Figure 12 : Répartition des lots produits en 2021 selon la conformité de leur rendement à l'objectif (97%)

III.2.1.2. Analyse des lots à rendement non conformes

Tous les lots présentant un rendement inférieur à 97% ont été revus en détail pour déterminer les causes de rejets et d'arrêts ayant entraîné une perte de la solution d'Enoxaparine et la diminution du rendement. Ci-dessous un exemple d'un lot à mauvais rendement pour lequel une classification des nests rejetés en cours de production a été réalisée.

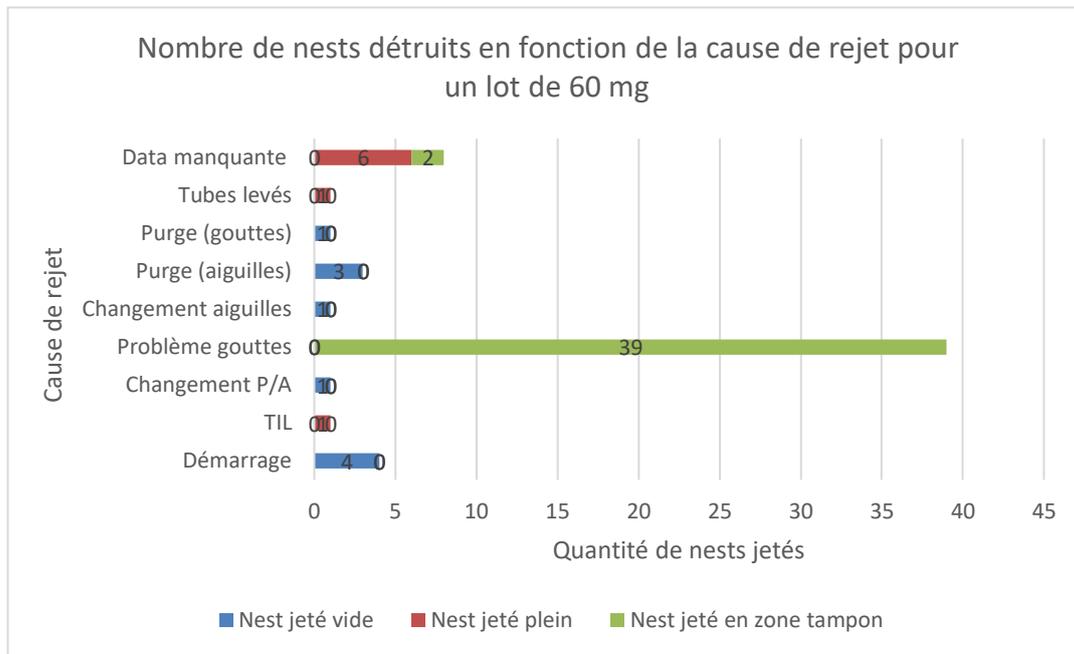


Figure 13 : Classification des nests jetés en cours de production en fonction de la cause de rejet

Il est important de noter que les nests jetés pris en compte sur le graphique ci-dessus correspondent uniquement à ceux détruits en cours de production du lot. Certains défauts comme la présence de gouttes dans les joints de piston nécessitent un tri destructif à posteriori entraînant l'élimination d'une quantité supplémentaire non négligeable de seringues pleines. Les seringues éliminées suite à des tris, ne rentrent pas en compte dans le calcul du rendement de la remplisseuse mais sont pris en compte dans les coûts de destruction pour non-qualité.

III.2.2. Données sur la destruction pour non-qualité

Les coûts de non-qualité prennent en compte toutes les seringues détruites après la production à l'issue de tri ou autres.

Un suivi des tris réalisés au sein du SAI sur les mois allant de janvier à mars 2021 a montré que pour 29 lots produits, 14 lots ont été triés dont 6 tris pour présence de gouttes dans les joints de piston. L'histogramme suivant regroupe le pourcentage de lots triés et ceux qui étaient conformes du premier coup.

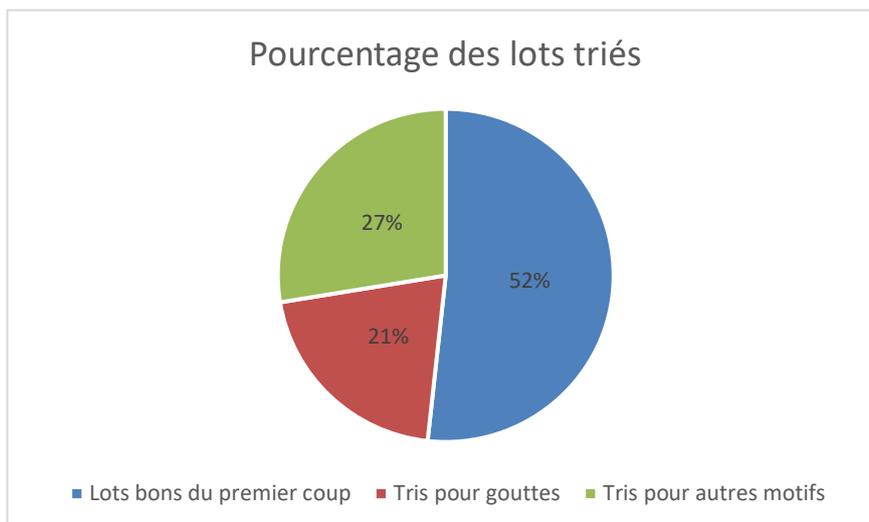


Figure 14 : Pourcentage des lots triés par rapport aux lots produits sur la ligne de remplissage

Ces tris récurrents ont impacté la production à plusieurs niveaux :

- Une augmentation importante du stock de lots bloqués en statut qualité pénalisant les étapes suivantes du procédé comme le mirage et le conditionnement.
- Une lourde gestion administrative supplémentaire et chronophage.
- La nécessité de libérer du personnel pour la réalisation des tris qui pouvait s'étaler sur plusieurs jours voire semaines.

A la fin de l'étape de mirage d'un lot, un contrôle qualité (QC) est réalisé sur le lot miré. La présence d'un défaut à cette étape de contrôle peut entraîner la destruction d'une quantité non négligeable du lot en plus des seringues éliminées pendant l'étape de mirage automatique. Ci-dessous un histogramme regroupant les quantités de seringues jetées en 2020 et début 2021 suite à des QC non conformes pour le motif de gouttes dans les joints de piston.

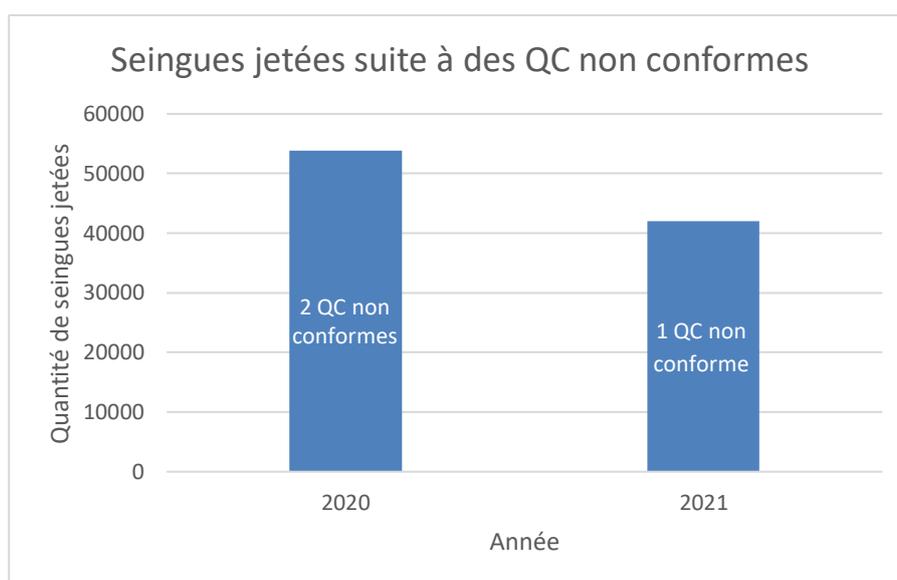


Figure 15 : Quantité de seringues détruites suite à des contrôles qualité non conformes

III.2.3. Données sur les arrêts machines

Un suivi des arrêts non planifiés générés sur la ligne de remplissage en question a également été réalisé sur une période de dix semaines s'étalant de janvier à mars 2021. Ci-dessous un graphique regroupant les résultats obtenus.

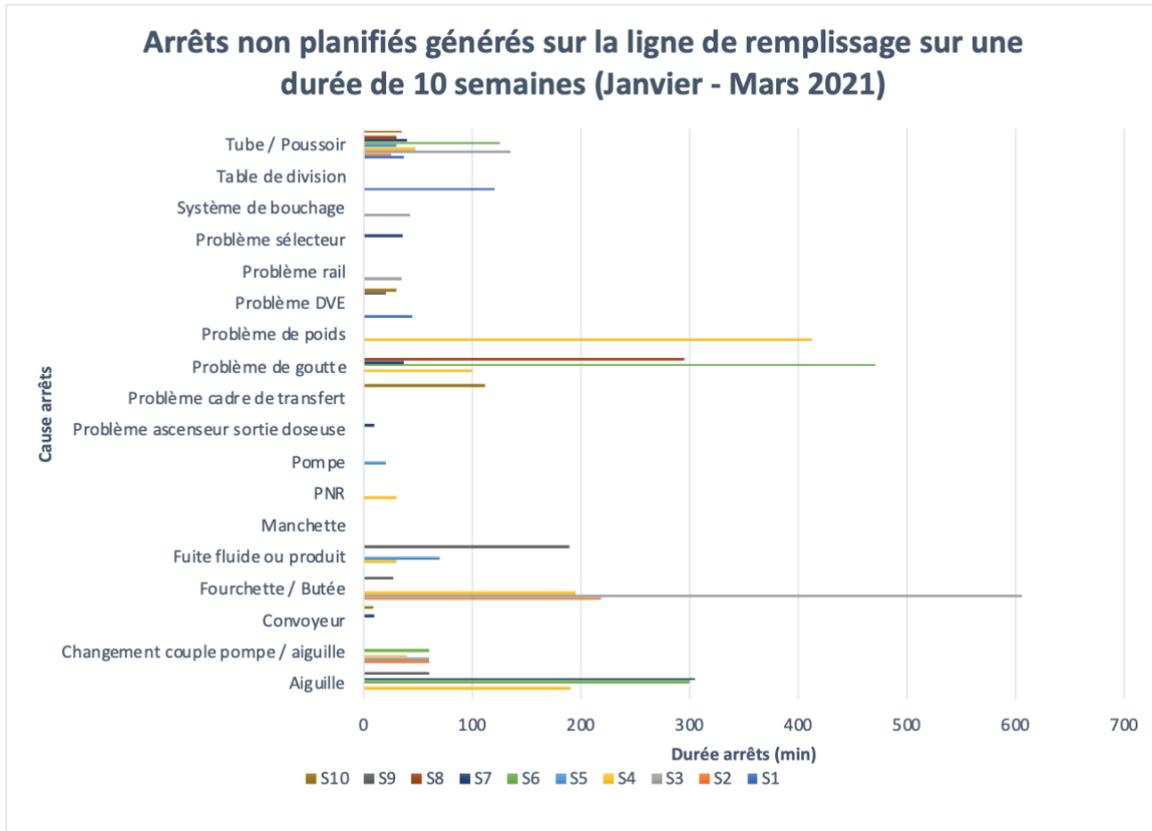


Figure 16 : Classification des arrêts machine générés sur la ligne de remplissage sur une durée de dix semaines

Plusieurs axes d'amélioration ont été identifiés suite à l'analyse des données, dont la résolution de la problématique des gouttes dans les joints de piston. Pour résumer, la présence de gouttes dans les joints de piston a entraîné une perte de rendement de 2% et des arrêts machines d'environ 20 heures sur dix semaines de production. Le tableau ci-dessous regroupe l'impact de la présence des gouttes dans les joints de piston sur la performance de la ligne de remplissage.

Tableau 4 : Impact de la problématique des gouttes dans les joints de piston sur la performance de la ligne de remplissage

Impact des gouttes dans les joints de piston sur la performance de la ligne de remplissage	
Rendement	Arrêt machine
- 2%	20h sur 10 semaines

III.3. GPS Gouttes

III.3.1. Présentation de la problématique

L'analyse des données collectées a montré l'impact des gouttes sur le rendement et sur la performance de la ligne de production. De plus, les gouttes présentent aussi un impact qualité non négligeable. En fonction de la criticité de la goutte présente dans le joint de piston, la stérilité de la seringue peut être remise en question et générer un haut risque qualité.

En effet, trois types de risques sont distingués en fonction de l'emplacement des gouttes présentes dans les joints de piston (Figure 18) : le risque mineur, majeur et critique.

- **Risque mineur** : Liquide présent dans le segment inférieur du joint de piston.
- **Risque majeur** : Liquide présent dans les deux segments inférieurs du joint de piston ou micro-gouttes dans les trois segments du joint de piston.
- **Risque critique** : Liquide présent dans les trois segments du joint de piston avec présence d'un pont. Il s'agit d'un goutte traversante.

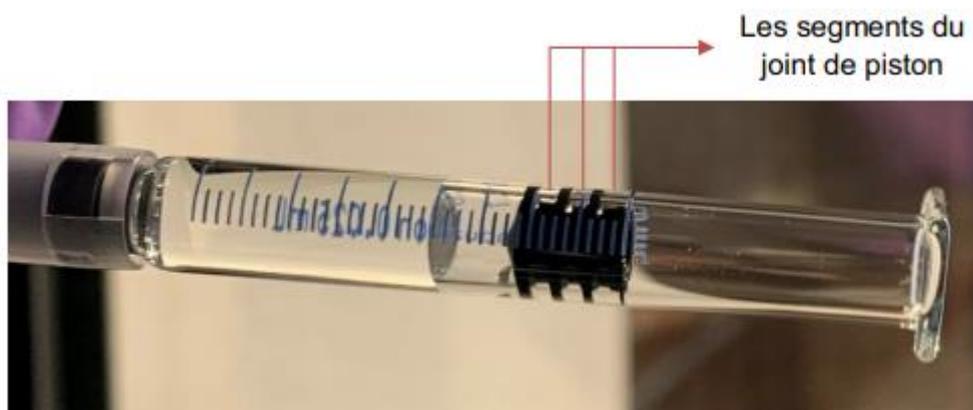


Figure 17 : Photo montrant les trois segments du joint de piston

Lorsque la goutte atteint uniquement le premier segment du joint de piston, le risque qualité reste maîtrisé. Cependant lorsque la goutte forme un pont et traverse les segments du joint de piston, le liquide stagnant dans le joint ou remontant à la surface du joint peut créer une porte d'entrée aux bactéries remettant ainsi en question la stérilité de la solution et l'étanchéité de la seringue.

Même si les seringues après remplissage passent à l'étape de mirage, il est important de noter que cette étape d'inspection visuelle n'est pas fiable à 100%. En effet, la mireuse possède un certain seuil de détection des défauts. Moins il y a de défauts dans un lot, plus les chances de détecter ces défauts sont importantes. Cependant, lorsqu'un lot contient un grand nombre de défauts, le risque de laisser passer des seringues non conformes avec les seringues conformes augmente considérablement. Il est donc important de procéder à un premier tri en cours de production pour minimiser le nombre de défauts transférés au mirage.

III.3.2. Réalisation d'un QQQCCP

Avant de réaliser le QQQCCP relatif à la problématique des gouttes, un schéma explicatif est présenté ci-dessous afin de visualiser l'étape de remplissage des seringues au niveau de la table de division. Pour réaliser le remplissage aseptique, la grille de seringues est placée sur la table de division. Des joints présents au niveau de la table immobilisent les seringues pour permettre leur remplissage. Le circuit d'azote sert à l'inertage de la solution pour éviter son oxydation.

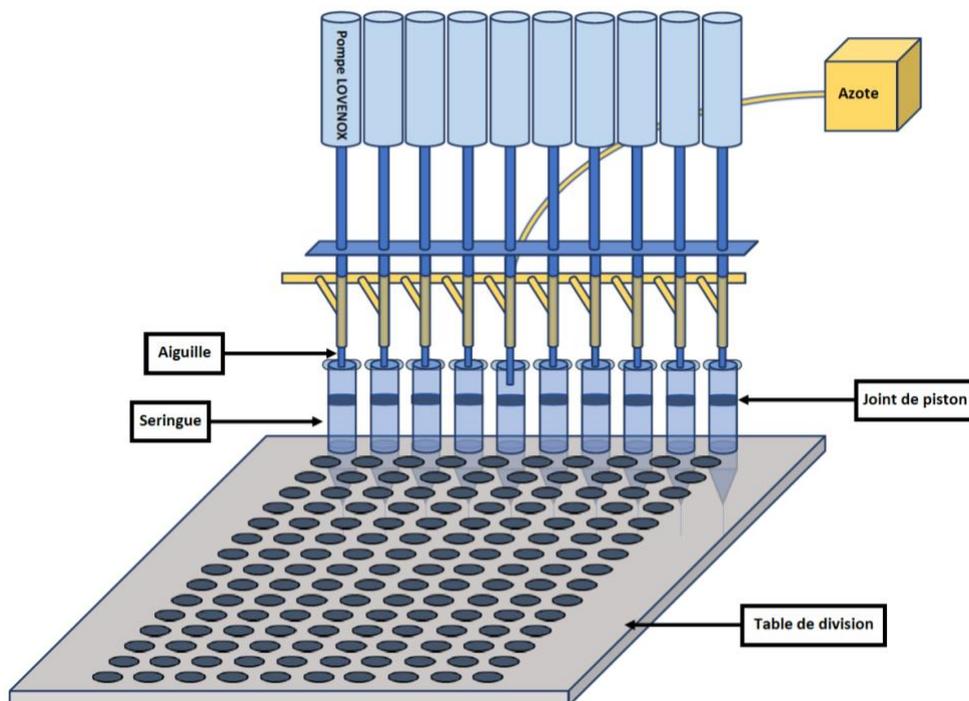


Figure 18 : Schéma explicatif de l'étape de remplissage des seringues au niveau de la table de division

Le QQQCCP appliqué à la problématique de gouttes dans les joints de piston est détaillé dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : L'outil QQQCCP appliqué à la problématique de gouttes dans les joints de piston

QQQCCP	Questions à se poser
Quoi ?	Présence de gouttes dans les joints de piston
Pourquoi ?	<ul style="list-style-type: none"> Risque patient avec perte de la stérilité de la seringue Risque de fausses doses Charge de travail supplémentaire chronophage Perte de capacité de production Destruction de seringues remplies Augmentation du coût de la seringue et baisse du RFT (bon du premier coup dans les dossiers de lot)

Quand ?	Pendant le remplissage aseptique Suite à des changements de format (préventif / curatif)
Où ?	Au niveau de la ligne de remplissage R5 Au niveau des aiguilles
Qui ?	Service de production : retard planning, perte de performance Service de maintenance : interventions récurrentes Service de mirage : Dépassement du seuil d'éjection, attente déblocage des lots Service d'assurance qualité : Traitement des fiches anomalies et protocoles de tri Service de Supply chain : Retard client
Combien ?	14 lots impactés sur 10 semaines de production 20 heures d'arrêt machine sur 10 semaines Plusieurs QC non conformes
Comment ?	Éclaboussure lors du remplissage Frottement de l'aiguille sur la paroi de la seringue

III.3.3. Diagramme d'Ishikawa

L'étape suivant le QQQCCP dans une démarche de GPS est le diagramme d'Ishikawa où les potentielles causes d'apparition des gouttes liées à l'environnement, la machine, la main d'œuvre, le matériel, la méthode et la mesure sont citées. Un brainstorming est ainsi réalisé au sein de l'équipe du projet.

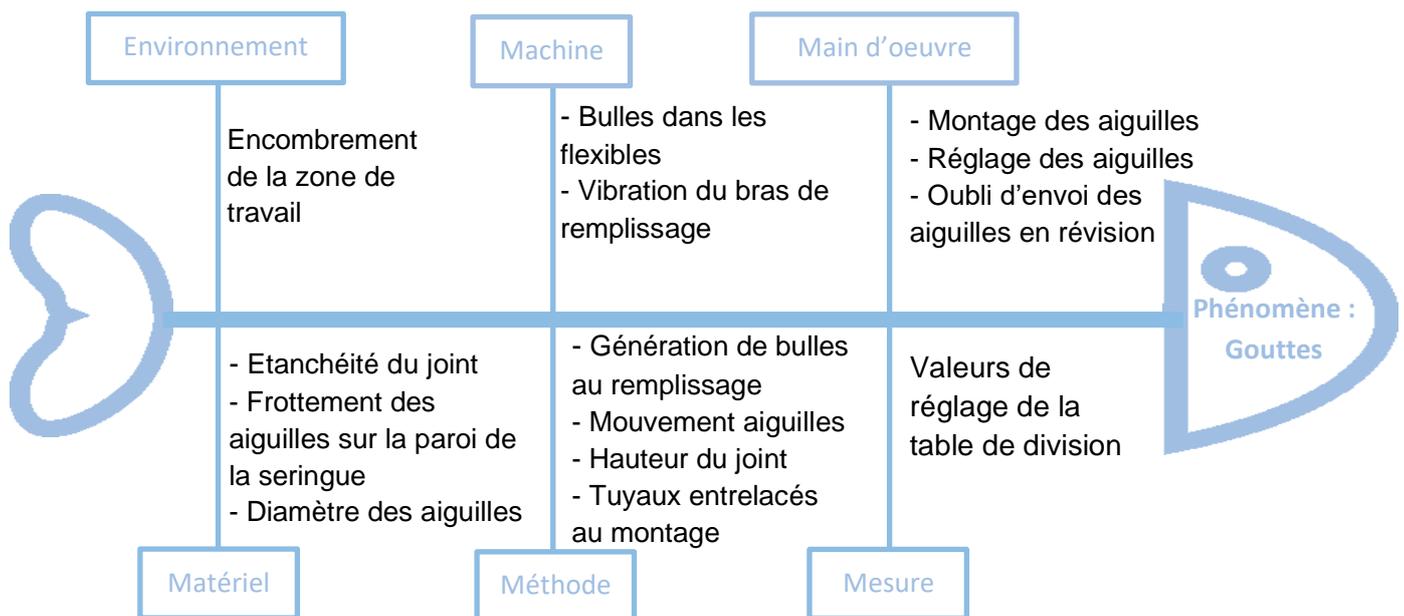


Figure 19 : Diagramme d'Ishikawa relatif à la problématique de gouttes dans les joints de piston

III.3.4. Méthode des cinq pourquoi

Des observations réalisées par les opérateurs de production et le service technique lors du remplissage des seringues ont permis de constater des éclaboussures sur les parois des seringues au moment du remplissage conduisant à des gouttes dans les joints de piston. Il a ainsi été décidé de réaliser les cinq pourquoi sur le diamètre des aiguilles.

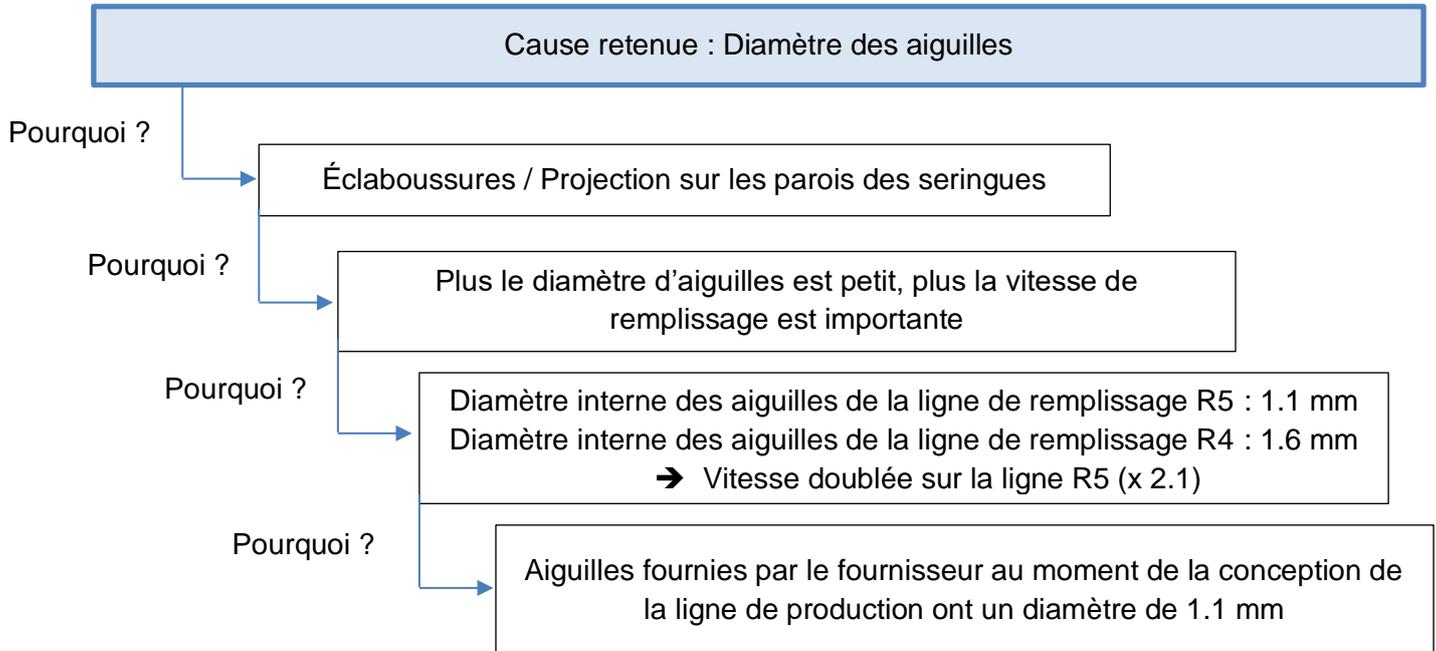


Figure 20: Méthode des cinq pourquoi réalisée sur la cause retenue

III.3.5. Plan d'action mis en place – PDCA

La cause retenue dans le cadre du GPS remet en question le diamètre des aiguilles. En effet, les dosages produits sur la ligne de remplissage en question sont le 40 mg, 60 mg et 80 mg. Cependant, quel que soit le dosage des seringues produites, curatif ou préventif, un seul format d'aiguilles est utilisé pour la répartition de la solution dans les seringues. Il a été observé qu'avec un diamètre interne de 1.1mm sur un dosage curatif (60 mg et 80 mg), il y avait un remplissage dit « gazeux » avec apparition de bulles lors de l'arrivée du fluide dans la seringue, ceci entraînerait potentiellement la projection de gouttes. Pour confirmer l'hypothèse effectuée, il a été décidé de réaliser des essais avec deux diamètres d'aiguille.

III.3.5.1. Planification et réalisation des essais – « Plan » et « Do »

L'objectif des essais est de comparer deux formats d'aiguilles en fixant les autres paramètres du procédé afin de reproduire les essais dans des conditions similaires.

Deux essais ont été réalisés pour le dosage 60 mg et un essai pour le dosage 100 mg comme suit :

- **Essai 1** : Essai réalisé en 60 mg avec dix aiguilles Bausch & Ströbel au format standard utilisées en routine jusqu'à présent
- **Essai 2** : Essai réalisé en 60 mg avec des aiguilles au format curatif dont cinq aiguilles Bausch & Ströbel (fournisseur 1) et cinq aiguilles RECAB (fournisseur 2).
- **Essai 3** : Essai réalisé en 100 mg avec des aiguilles au format curatif dont cinq aiguilles Bausch & Ströbel (fournisseur 1) et cinq aiguilles RECAB (fournisseur 2). Les aiguilles au format standard n'étant pas adaptées à des dosages aussi importants, elles ne sont pas testées en 100 mg.

Le tableau ci-dessous résume les données concernant les essais réalisés :

Tableau 6 : Tableau détaillant les essais réalisés à l'EPPI

Essai	N° Essai	Dosage	Diamètre interne des aiguilles		Diamètre interne des tuyaux / flexibles		Nombre de nests produits
Standard	1	60mg	1.1mm ¹		1,57mm		75
Curatif	2	60mg	F1 ² : 1,49 mm	F2 ³ : 1,54 mm	F1 ² : 2,57mm	F2 ³ : 1,57mm	75
	3	100mg	F1 ² : 1,49 mm	F2 ³ : 1,54 mm	F1 ² : 2,57mm	F2 ³ : 1,57mm	37

¹ Aiguilles standards utilisées jusqu'à présent en routine sur les deux formats curatifs et préventifs

² Fournisseur 1 : Bausch & Ströbel – aiguilles au format curatif

³ Fournisseur 2 : RECAB – aiguilles au format curatif

Pour les essais en format curatif, les aiguilles numérotées de 1 à 5 correspondaient à des aiguilles du fournisseur Bausch & Ströbel et les aiguilles numérotées de 6 à 10 provenaient du fournisseur RECAB comme schématisé ci-dessous :

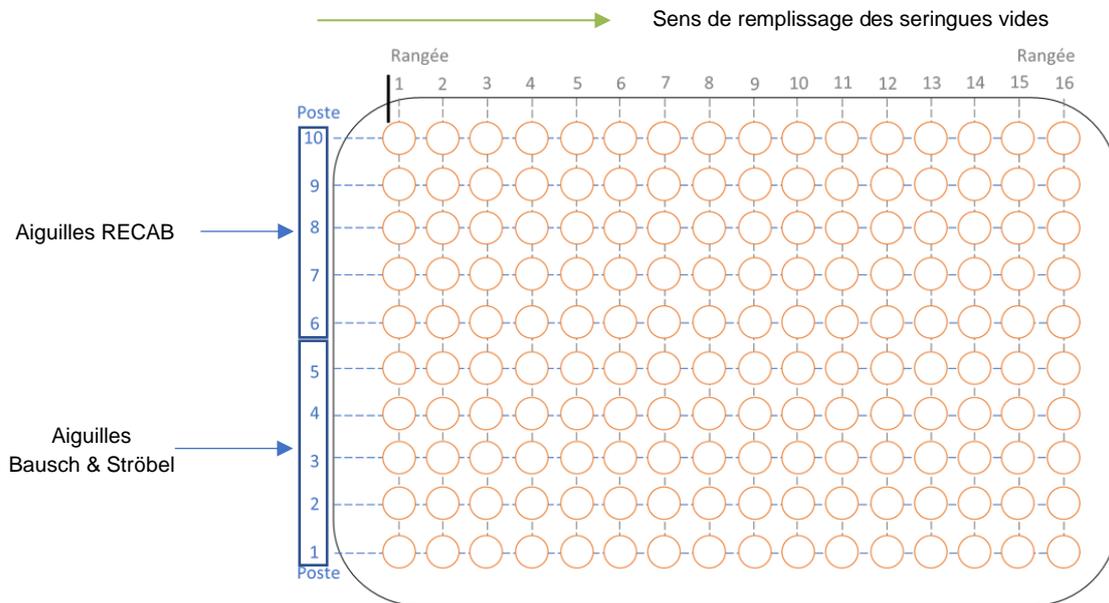


Figure 21 : Schéma explicatif de la répartition des aiguilles des deux fournisseurs au niveau des seringues produites

Enfin, les essais à l'EPPI se sont déroulés selon la chronologie suivante :

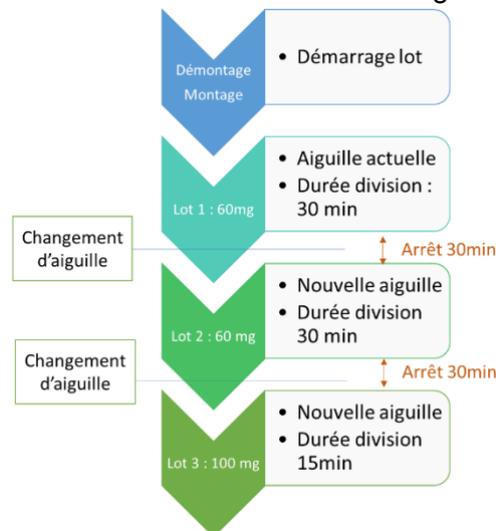


Figure 22 : Chronologie des essais réalisés à l'EPPI

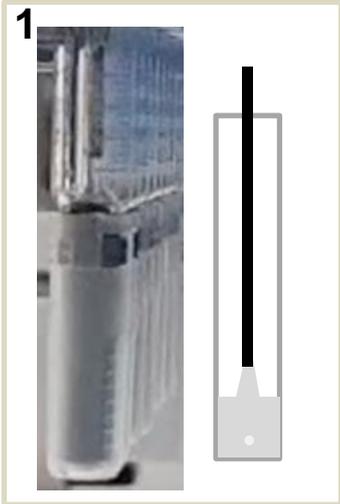
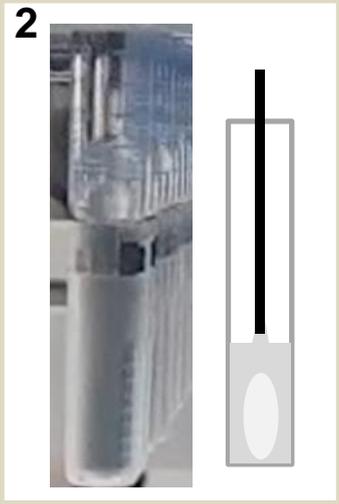
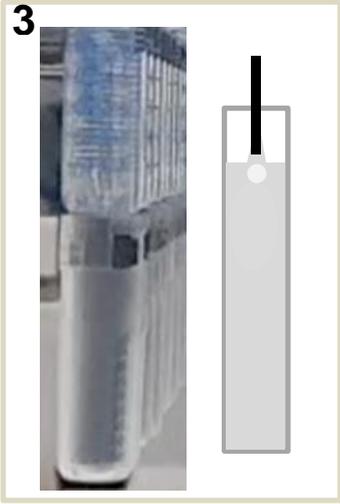
Les moyens de contrôles choisis sont la surveillance par vidéo du comportement du fluide lors du remplissage, l'inspection visuelle des aiguilles pour vérifier l'absence des gouttes dans les joints de piston et le volume extractible. En effet, en cas de présence de liquide dans le joint de piston, la quantité de liquide présent dans la seringue sera réduite par rapport à la quantité attendue. Ceci peut être détecté par une variabilité lors du contrôle de poids.

III.3.5.2. Résultats des essais – « Check » et « Act »

III.3.5.2.1. Comportement du fluide lors du remplissage

Les vidéos enregistrées lors du remplissage des seringues avec les deux formats d'aiguilles ont permis les observations suivantes :

Tableau 7 : Résultats des observations du comportement du fluide dans les seringues lors des essais

	Photos en cours de division	Observation
<p>Essai 1 : 60mg avec 10 aiguilles au format standard (B&S)</p>	<p>1</p>  <p>2</p> 	<p>Il y a des turbulences et des bulles qui apparaissent dès l'arrivée du fluide.</p>
<p>Essai 2 : 60mg avec 5 aiguilles B&S et 5 aiguilles RECAB au format curatif</p>	<p>1</p>  <p>2</p> 	<p>Pour les essais en 60mg et 100mg avec le format d'aiguilles curatif on observe le même comportement :</p> <p>Il y a très peu de turbulence, le remplissage s'effectue de façon homogène. Très peu de bulles sont générées.</p>
<p>Essai 3 : 100mg avec 5 aiguilles B&S et 5 aiguilles RECAB au format curatif</p>	<p>3</p> 	

Les vidéos ont montré que l'utilisation d'aiguilles de plus grand diamètre permet un remplissage plus homogène et plus régulier qu'avec les aiguilles de format standard utilisées en routine. De plus, la génération de bulles et de turbulences est considérablement réduite. Cependant, les vidéos n'ont permis d'observer aucune différence entre les aiguilles Bausch & Ströbel et les aiguilles RECAB. Sur la base de ces observations, il a été constaté que le format d'aiguille curatif est plus adapté que le format préventif pour les dosages de 60mg et plus.

III.3.5.2.2. Contrôle visuel sur la présence de gouttes dans les joints

Une goutte mineure lors de l'essai avec le dosage 100mg a été observée. En routine, la seringue n'aurait pas été placée en rebut. Par ailleurs, aucune goutte n'a été observée sur les essais en 60mg. Ces essais ne permettent pas d'affirmer que le format d'aiguille induit directement la formation de gouttes.

III.3.5.2.3. Contrôle par volume extractible

Les données de contrôles de poids obtenues ont servi pour calculer la capacité procédé (Cnpk) avec le logiciel CAPVER.

« La capacité est la mesure traduisant le rapport entre la performance réelle d'une machine ou procédé et la performance cible. Une capacité s'exprime par un chiffre. Elle permet de mesurer l'aptitude d'un procédé/machine à réaliser des pièces conforme aux spécifications imposées par le cahier des charges. »

L'indicateur de mesure de la performance d'un processus de production est le Cpk. Il permet de mesurer la répétabilité du processus c'est-à-dire l'aptitude à réaliser l'action de façon répétitive tout en contrôlant le centrage du processus dans les limites de spécification définies. Les résultats obtenus pour les différents essais réalisés sont présentés ci-dessous :

- **Pour le dosage 60 mg :**

60mg avec le format préventif	60 mg avec le format curatif
<p>Résumé -</p> <p>Spécifications [0.6000 ; 0.6600]</p> <p>Cnp 3.92</p> <p>Cnpk 1.03</p> <p>OOS Observés (PPM) 0</p> <p>OOS Estimés (PPM) 836</p> <hr/> <p>Capabilité du procédé = Acceptable ($1.00 \leq Cnpk < 1.33$)</p>	<p>Résumé -</p> <p>Spécifications [0.6000 ; 0.6600]</p> <p>Cnp 5.19</p> <p>Cnpk 1.88</p> <p>OOS Observés (PPM) 0</p> <p>OOS Estimés (PPM) 1</p> <hr/> <p>Capabilité du procédé = Bonne ($1.33 \leq Cnpk < 2.00$)</p>

Figure 23 : Résultats de capacité obtenus pour les essais en 60 mg

L'essai en 60 mg réalisé avec les aiguilles standard utilisées en routine fournit une capacité du procédé acceptable alors que l'essai réalisé avec les aiguilles de format curatif permet l'amélioration de la capacité qui devient bonne.

• **Pour le dosage 100 mg :**

Résumé -	
Spécifications	[1.0000 ; 1.1000]
Cnp	8.00
Cnpk	2.11
OOS Observés (PPM)	0
OOS Estimés (PPM)	<1

Capabilité du procédé = Très bonne (Cnpk≥2.00)

Figure 24 : Résultat de capabilité obtenu pour l'essais en 100 mg

La capabilité du procédé avec les aiguilles de format curatif est très bonne pour le dosage 100 mg.

Les essais réalisés ont ainsi permis de comparer le format d'aiguille standard utilisé en routine à un nouveau format curatif. L'hypothèse selon laquelle le diamètre d'aiguille impacterait directement la vitesse de remplissage des seringues et générerait potentiellement des gouttes est confirmée. Le remplissage des seringues avec un diamètre d'aiguille plus important pour les dosages en curatif est plus adapté puisque moins de turbulences sont observées et une meilleure capabilité machine est obtenue. En effet, les lots impactés par des gouttes avaient été produits avec des aiguilles standards qui ne passent pas toujours en révision. Lorsque le remplissage s'effectue avec des aiguilles standards neuves, dès la première utilisation et d'après les résultats des essais, des turbulences et des petites bulles d'air sont observées mais ce phénomène n'est pas suffisant pour générer des gouttes dans les joints de piston lorsque les aiguilles sont neuves. En revanche, lorsqu'elles sont usées ou après de nombreuses révisions, il est supposé que ce phénomène soit amplifié ce qui entraînerait alors l'apparition de gouttes dans les joints de piston.

Au vu des résultats, il est préférable d'utiliser des aiguilles au format curatif pour les dosages de 60 mg et supérieurs afin de garantir un remplissage uniforme et sans gouttes dans les joints de piston (meilleur capabilité machine et moins de turbulence). Le diamètre plus important des aiguilles au format curatif permet également une usure moins rapide des aiguilles.

Des aiguilles au format curatif ont ainsi été commandées pour les introduire dans le circuit de production de routine. Le changement du format d'aiguille accompagné d'un changement du diamètre des flexibles utilisés a un impact validation et doit faire l'objet d'un change control accompagné d'un exercice de validation avant de pouvoir les utiliser en routine. L'impact validation est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Impact du changement d'aiguilles sur la validation du procédé

Sujet	Impact
Nettoyage	Pas d'impact sur la validation initiale car malgré l'augmentation de la surface du train d'équipement, le critère d'acceptation ne change pas.
Stérilisation	Pas d'impact puisque le diamètre du flexible augmente ce qui représente un « Best case » pour la pénétration de la vapeur pour stérilisation
Extractibles et relargables	Impact présent par rapport aux études déjà réalisées. Un exercice de validation doit être réalisé.

L'exercice de validation des aiguilles au format curatif comporte la réalisation de trois lots de validation en 60 mg avec des analyses renforcées présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Types et nombre d'analyses à réaliser pour l'exercice de validation des aiguilles au format curatif

Type d'analyse à réaliser	Nombre d'analyses par lot de validation
Titre	11
pH	3
Aspect	3
Limpidité	3
Coloration	3
Activité anti-Xa	11
Activité anti- lia	11
Ratio	11
Particules	3
Etanchéité	3

A l'issu des lots de validation, si toutes les analyses sont conformes, les aiguilles au format curatif pourront être utilisées en routine. Un suivi de l'impact de ces aiguilles sur la réduction des gouttes dans les joints de piston devra être réalisé et quantifié afin de s'assurer de l'efficacité de la solution adoptée.

III.3.5.3. Réalisation d'une fiche d'activité – Management visuel

Une fiche d'activité a été rédigée en coopération avec le service technique. Elle a pour but de standardiser la conduite à tenir en cas de détection de gouttes dans les joints de piston lors du remplissage et de rendre les collaborateurs plus autonomes sur cette problématique. En effet, en cas de détection de gouttes par l'opérateur de bloc, le standard affiché lui permettra de réaliser en autonomie les premières étapes d'investigation et de réglages avant de faire intervenir les techniciens si les réglages ne s'avèrent pas concluants. Ceci permet également au service technique de n'être sollicité qu'en cas de réel besoin maintenance et de réduire les temps d'arrêt de production pendant que le technicien s'habille et rentre en bloc.

Conclusion

En conclusion, la production des solutions injectables constitue une des activités les plus exigeantes au sein de l'industrie pharmaceutique. L'atteinte de l'excellence industrielle repose sur un parfait équilibre entre la sécurité, la qualité et la performance. En effet, la sécurité est un des principaux piliers du travail en entreprise. L'industrie pharmaceutique est dans l'obligation de fournir un environnement de travail sûr pour les opérateurs et employés du site ainsi que la production de médicaments sûrs pour les patients. De plus, la qualité constitue un pilier obligatoire, réglementaire et incontournable de l'industrie pharmaceutique. Un haut niveau de performance n'a aucun intérêt si tous les lots produits sont hors spécifications générant ainsi par la suite un grand travail de gestion ou de destruction partielle ou complète des lots produits. La performance constitue quant à elle le troisième pilier indispensable à la survie de l'entreprise et à son maintien sur le marché compétitif mais également pour pouvoir répondre aux besoins du marché et des patients. En effet, il est important d'optimiser les procédés de fabrication afin d'augmenter le rendement de production et de minimiser le coût à l'unité tout en étant conforme aux spécifications fixées par la qualité et les autorités de santé.

Un système solide et robuste basé sur ces trois piliers est ainsi indispensable à la bonne gestion de l'activité de l'entreprise. Des indicateurs permettant le suivi de chacun de ces piliers à un instant donné doivent être mis en place et évalués régulièrement afin de pouvoir repérer directement toute anomalie et de mettre en place les actions correctives nécessaires. Pour cela, le Lean management propose une démarche à suivre pour dérouler un projet d'amélioration continue ou pour résoudre les problématiques rencontrées, des outils à utiliser, un état d'esprit à acquérir afin de pouvoir optimiser les procédés et atteindre le niveau de qualité souhaité en visant toujours une meilleure performance.

Le cas pratique a montré l'importance et l'efficacité de la démarche Lean dans la résolution de la problématique de gouttes dans les joints de piston. Cette démarche a permis de définir le problème ainsi que le périmètre du projet, de dérouler des outils Lean dans une suite logique permettant la collecte de données pertinentes, la détermination de la cause racine, la mise en place du plan d'action correspondant, l'utilisation des bons indicateurs de mesure et le contrôle des actions mises en place. La fiche de management visuel a permis la standardisation des pratiques ainsi que le gain en temps et en efficacité face à l'apparition de gouttes dans les joints de piston.

Références bibliographiques

1. A Brief History of Lean Manufacturing [Internet]. [consulté le 5 avr 2021]. Disponible sur: http://www.strategosinc.com/RESSOURCES/04-Lean_History/Lean_History.htm
2. Freyssenet M. Formes de coopération en sciences sociales et résultats de recherche. *Geneses*. 2001;no43(2):128-44.
3. Fordisme - Tout savoir sur le Fordisme [Internet]. Henry Ford. [consulté le 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.henryford.fr/fordisme/>
4. Holweg M. The genealogy of lean production. *J Oper Manag*. 1 mars 2007;25(2):420-37.
5. Le système de Production Toyota : modèle mondial [Internet]. [consulté le 5 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.toyota.fr/world-of-toyota/about-toyota/toyota-production-system>
6. The Toyota Production System 4P Model | Lean thinking [Internet]. [consulté le 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.visiontemenos.com/blog/the-toyota-production-system-4p-model-lean-thinking>
7. Les 14 principes du modèle TOYOTA | LEAN [Internet]. [consulté le 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://fgc-consulting.fr/le-lean/14-principes-toyota/>
8. Prise en charge des patients [Internet]. [consulté le 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/actualite/covid-19/prise-en-charge-des-patients/prise-en-charge-des-patients,4082,5129.html>
9. Amir E. Les 5 méthodes d'application du Lean [Internet]. Lean management | Le blog. 2019 [consulté le 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.kostango.com/blog/les-5-methodes-dapplication-du-lean>
10. Introducing LEAN, Methods, Principles and Tools for Anyone - Formation interne. Sanofi Maisons-Alfort; 2021.
11. PILLOT A. Amélioration de la gestion de l'activité d'une unité de production pharmaceutique grâce au management visuel. Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, faculté des sciences pharmaceutiques, Université de Dijon; 2016.
12. France LSS. 17. Travaillez proprement avec le Lean 5S [Internet]. LeanSixSigmaFrance.com. 2017 [consulté le 12 mai 2021]. Disponible sur: <https://leansixsigmafrance.com/blog/travailler-proprement-avec-le-5s-chapitre-3-3-les-outils-du-lean/>
13. US EPA O. Lean Thinking and Methods - 5S [Internet]. US EPA. 2016 [consulté le 12 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.epa.gov/sustainability/lean-thinking-and-methods-5s>

14. McMahon T. Five Simple Ways to Make Your VSM A Valuable Improvement Tool [Internet]. [consulté le 12 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.aleanjourney.com/2014/07/five-simple-ways-to-make-your-vsm.html>
15. SMED Dramatically Reduces Changeover Time | Lean Production [Internet]. [consulté le 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.leanproduction.com/smed.html>
16. Single Minute Exchange of Die (SMED) Definition and Example [Internet]. Six Sigma Daily. 2018 [consulté le 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.sixsigmadaily.com/single-minute-exchange-of-die-smed-definition-example/>
17. All you need to know about the Ishikawa diagram [Internet]. Nalys. [consulté le 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nalys-group.com/fr/blog/technical-library/all-you-need-to-know-about-the-ishikawa-diagram>
18. FD X 50-171 Norme AFNOR. Système de management de la qualité - Indicateurs et tableaux de bord. 2000;19.
19. Explication du taux de rendement synthétique (TRS) [Internet]. [consulté le 28 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.bluelean.fr/blog/production/le-taux-de-rendement-synthetique-trs.html>
20. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [consulté le 8 avr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/
21. Mme. Marylène Viana. Cours de pharmacie galénique : « Préparations parentérales, implants et collyre », 3ème année de Pharmacie.
22. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain, Ligne directrice 1 : Fabrication des médicaments Stériles. [Internet]. [consulté le 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
23. Combinaison ALASKA® – Solution avec une fermeture à glissière de jambe à jambe, modèle breveté | Elis [Internet]. [consulté le 18 juill 2021]. Disponible sur: <https://fr.elis.com/fr/elis-cleanroom/salle-propre-pharmaceutique/vetements-cleanroom/combinaison-alaskar-solution-avec>
24. SANOFI. Présentation site Maisons-Alfort. Document interne.
25. Best Practices for Restricted Access Barrier Systems [Internet]. PharmTech. [consulté le 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pharmtech.com/view/best-practices-restricted-access-barrier-systems-0>

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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.

L'impact du Lean Management et du management visuel sur la performance industrielle

Un médicament est produit grâce à un enchaînement d'opérations industrielles qui constituent le procédé de fabrication du médicament. Dans un souci de sûreté, de pureté et d'efficacité du médicament, l'industrie pharmaceutique doit faire face à plusieurs enjeux réglementaire et économique. L'industrie pharmaceutique s'intéresse depuis plusieurs années à la démarche Lean pour optimiser ses procédés et augmenter la qualité du produit. Plusieurs outils Lean d'amélioration de la performance et de résolution des problèmes sont ainsi employés dans le but d'atteindre une excellence industrielle. L'étude présente la démarche Lean déroulée au sein du service de remplissage aseptique afin de résoudre la problématique de présence de gouttes dans les joints de piston des seringues produites. Pour cela, plusieurs outils ont été employés dans une suite logique afin d'éliminer la cause du problème et d'atteindre les objectifs de performance et de qualité fixés.

Mots-clés : Industrie pharmaceutique, Procédé de fabrication, Lean, Résolution des problèmes, Performance, Qualité

The impact of Lean Management and visual management on industrial performance

A drug is produced through a series of industrial operations that constitute the manufacturing process of the drug. To ensure the safety, purity and efficacy of the drug, the pharmaceutical industry must face several regulatory and economic challenges. The pharmaceutical industry has been interested in the Lean approach for several years to optimize its processes and increase product quality. Several Lean tools for performance improvement and problem solving are used to reach industrial excellence. The study presents the Lean approach used in the aseptic filling department to solve the problem of drops in the piston seals of the syringes produced. To do so, several tools were used in a logical sequence to eliminate the cause of the problem and hit the performance and quality objectives set.

Keywords: Pharmaceutical industry, Manufacturing process, Lean, Problem solving, Performance, Quality

