

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le Vendredi 1<sup>er</sup> Septembre 2017  
Par Mr DEFRANCE Amaury**

---

**Augmentation de capacité de fabrication  
d'un atelier pharmaceutique**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame le Professeur Anne Gayot,  
Professeur de Pharmacie Galénique, Université Lille 2

**Conseiller de thèse :** Monsieur Mehdy Belbachir,  
Responsable de production, Guerbet Aulnay-sous-Bois

**Membre extérieur :** Mademoiselle Anne-Sophie Gouhenant,  
Pharmacien Assurance Qualité, Pharmatis Estrées-Saint-Denis



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Remerciements

*A mon conseiller de thèse et maître d'apprentissage, Monsieur Mehdy BELBACHIR, de m'avoir accueilli et offert l'opportunité de clôturer mes études chez Guerbet.*

*A Madame Anne GAYOT, présidente du jury, d'avoir accepté de me piloter durant ce travail, et pour ses précieux cours dispensés en filière industrielle.*

*A Mademoiselle Anne-Sophie GOUHENANT, de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.*

## Remerciements

*A mes parents, vous m'avez aidé et soutenu jusqu'au bout de mes études, c'est grâce à vous que j'en suis arrivé là. Merci de m'avoir offert cette chance.*

*A ma sœur, tu as toujours été disponible pour discuter de tout et de rien pendant ces 6 ans, je te souhaite la plus belle réussite dans tes études de Pharmacie.*

*A mes amis, Romain, Kevin, Remy, Thibaut, Conrad, Armel et leur moitié. Malgré le temps que prenaient nos études et nos emplois, nous avons gardé contact et passé de bons moments.*

*A ma famille, d'avoir toujours pris des nouvelles au cours de ce long cycle.*

*A mes amis de la fac de Pharma de Lille, nous sommes parvenus au bout, tous ensemble.*

*A mes amis du M2 IP de Strasbourg, une dernière année pleine de souvenirs, merci de m'avoir fait profiter de votre sympathie, de votre joie de vivre et de m'avoir fait découvrir cette magnifique région d'Alsace.*

*A tous mes collègues rencontrés en stage, job étudiant et apprentissage : merci à tous pour m'avoir apporté toutes ces connaissances pratiques, je vous en serai toujours reconnaissant.*

*A la Pharmacie du Cèdre de Roelx, Monsieur Carlier et Monsieur Thérage, de m'avoir fait découvrir le monde pharmaceutique.*

*A Adeline, merci pour ton soutien. Trois ans à tes côtés sont le début d'une longue histoire...*

# SOMMAIRE

<b>INDEX DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>10</b>
<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>PARTIE I : L'AUGMENTATION DE CAPACITE CONDITIONNEE PAR LA MAITRISE DES INDICATEURS .....</b>	<b>13</b>
A.    DEFINITIONS .....	13
1) <i>Capacité</i> .....	13
2) <i>Productivité</i> .....	14
3) <i>Indicateurs</i> .....	14
B.    MAITRISE DES INDICATEURS .....	16
1) <i>Sécurité</i> .....	16
2) <i>Qualité</i> .....	27
3) <i>Coûts</i> .....	29
4) <i>Service</i> .....	31
<b>PARTIE II : L'AUGMENTATION DE CAPACITE APPLIQUEE A L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : EXEMPLES CHEZ GUERBET .....</b>	<b>33</b>
A.    POURQUOI UNE AUGMENTATION DE CAPACITE ? .....	33
B.    PRESENTATION DE LA SOCIETE GUERBET .....	34
C.    EXEMPLES D'APPLICATIONS CHEZ GUERBET .....	35
1) <i>Validation d'enchaînement des pesées</i> .....	35
2) <i>Augmentation de tailles de lot</i> .....	42
3) <i>Mise en place d'une nouvelle cuve de stockage</i> .....	45
4) <i>Ajout d'une fonction balayage sur une cuve de préparation</i> .....	46
5) <i>Fiabilisation des mesures de volume en stockeur</i> .....	46
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>50</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>51</b>

## **Index des abréviations**

ADC : Articles de conditionnement

ADP : Alvéole de pesée

AMDEC : Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BN : Bionettoyage

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CHSCT : Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail

CNQ : Coûts de non qualité

CQ : Contrôle qualité

EPI : Equipements de protection individuelle

EVRP : Evaluation des risques professionnels

ISO : Organisation internationale de normalisation

MP : Matières premières

PRI : Prix de revient industriel

PTFE : Polytétrafluoroéthylène

VST : Visite sécurité terrain

## Table des figures

FIGURE 1 : CYCLE DES EVRP .....	18
FIGURE 2 : ECHELLE DE COTATION DE LA PROBABILITE D'APPARITION D'UN DOMMAGE .....	19
FIGURE 3 : ECHELLE DE COTATION DE LA GRAVITE POTENTIELLE D'UN DOMMAGE .....	19
FIGURE 4 : MATRICE DE COTATION ET D'INTERPRETATION DES RISQUES .....	20
FIGURE 5 : SYSTEME DE CAGOLE DE PROTECTION RESPIRATOIRE A VENTILATION ASSISTEE .....	21
FIGURE 6 : TABLEAU DE PONTAGE ET PURGE.....	22
FIGURE 7 : MATRICE D'AIDE A LA DECISION DUREE/COUTS .....	23
FIGURE 8 : AVANT/APRES : POTENCE DE LEVAGE .....	24
FIGURE 9 : AVANT/APRES : RACK .....	25
FIGURE 10 : DIAGRAMME D'ISHIKAWA (5M).....	28
FIGURE 11 : CHRONOLOGIE DES ETAPES DE VALIDATION D'UN MAINTIEN EN ETAT PROPRE.....	36
FIGURE 12 : AFFICHAGE ET BALISAGE DES SAS PERSONNEL ET MATERIEL .....	37
FIGURE 13 : STRATEGIE DE VALIDATION DE MAINTIEN EN ETAT PROPRE.....	37
FIGURE 14 : MAT DE LEVAGE BIG-BAG INACTIF/EN UTILISATION .....	38
FIGURE 15 : COMPARAISON DES QUANTITES DE POUVRE A L'ŒIL NU .....	39
FIGURE 16 : STRATEGIE DE VALIDATION D'ENCHAINEMENT DE PESEES .....	41
FIGURE 17 : EXEMPLE COMPARATIF DE LA PESEE CLASSIQUE ET DE L'ENCHAINEMENT DE PESEES.....	42
FIGURE 18 : EXEMPLE COMPARATIF DE DEUX TAILLES DE BIG-BAG.....	44
FIGURE 19 : EXEMPLE DE CALCUL PAR UN CAPTEUR RADAR.....	47
FIGURE 20 : CAPTEUR RADAR INSTALLE SUR UNE CUVE .....	48

## Introduction

L'augmentation des parts de marché et l'innovation dans l'industrie pharmaceutique entraînent une croissance de la demande en médicaments. Ainsi, les plans de production des laboratoires pharmaceutiques se chargent.

Pour y répondre, les usines doivent augmenter leur capacité de production. Augmenter la capacité signifie avoir la possibilité de produire plus de lots de médicaments. C'est une méthode de plus en plus adoptée par l'industrie qui souhaite se développer, grâce à l'optimisation de ses activités.

L'objectif de cette thèse est de démontrer comment pouvons-nous augmenter la capacité de fabrication d'un atelier pharmaceutique, en conservant les mêmes effectifs afin de limiter les dépenses.

L'ensemble de ce travail se basera principalement sur les réalisations au sein d'un atelier de fabrication d'une usine de la société Guerbet. Cet atelier doit s'adapter pour alimenter une nouvelle ligne de remplissage à haute cadence capable d'accroître le nombre de lots produits.

Dans un premier temps, nous analyserons pourquoi la maîtrise des indicateurs de sécurité, qualité, coûts et service, est le pilier de la performance, et pourquoi elle conditionne une augmentation de capacité.

Puis dans un second temps, nous exposerons différents projets mis en place permettant une augmentation de capacité de fabrication.

# Partie I : L'augmentation de capacité conditionnée par la maîtrise des indicateurs

## A. Définitions

### 1) Capacité

En général lorsque nous parlons de capacité, nous pensons à la contenance maximale d'un récipient ou encore à l'aptitude d'un individu à faire une tâche.

Dans un secteur de production, la capacité correspond à la production théorique maximale que peut atteindre un procédé. Un procédé est un ensemble d'étapes qui permettent de transformer des matières premières en produit à valeur ajoutée. Cette capacité est exprimée en nombre maximal de lots fabricables. Un lot correspond à un ensemble d'unités produites dans les mêmes conditions et au même moment. Toute unité du lot est identique. Chaque lot est tracé dès les premières opérations de production, grâce à un numéro de lot.

La capacité d'un secteur de fabrication est déterminée principalement en fonction de :

- L'effectif du personnel, leur temps de travail
- Le nombre d'équipements, de machines, leurs volumes et cadences
- La surface allouée aux opérations de production
- Le volume total d'un lot par recette de fabrication
- La durée des opérations pharmaceutiques

La capacité est à comparer au besoin client. Dans le meilleur des cas, à l'échelle d'un atelier, le besoin client serait constant et la capacité serait ajustable. Cependant la production est très variable : il y aura toujours des aléas tels qu'une augmentation du besoin, des problèmes techniques et une fluctuation du taux de présentéisme.

Dans toute industrie, les clients expriment leurs besoins aux commerciaux. Cette demande est traitée ensuite par la « supply-chain » de la société qui va être chargée d'ordonnancer le besoin. Cela va se traduire par un plan de production qui sera traité par les usines de production.

### a) Exemple n°1 : Capacité > Besoin

Dans ce premier cas, les besoins sont inférieurs à la capacité de l'atelier. Cela veut dire qu'en cas de demande supplémentaire de la supply chain, l'atelier sera très réactif et pourra couvrir cette augmentation de production. La demande est relativement identique au long de l'année : par exemple 40 lots par mois en moyenne. Dans ce cas l'atelier n'exploite pas totalement ses ressources ni sa capacité qui est de 60 lots par mois.

Cela peut engendrer des coûts inutiles tels qu'une main d'œuvre trop importante sans activité, une surface inexploitée, des machines au ralenti.

### b) Exemple n°2 : Capacité = Besoin

Dans ce second cas, les besoins sont équivalents à la capacité. Nous satisfaisons le client. Cela pourrait être le modèle idéal, en revanche en cas de demande supplémentaire, la production ne peut pas être assurée. Les ressources sont utilisées pleinement, la marge de manœuvre est très réduite. En conséquence, les délais risquent de ne plus être respectés.

### c) Exemple n°3 : Capacité < Besoin

Enfin dans ce dernier cas, les besoins sont supérieurs à la capacité de l'atelier. Ce qui est notamment le cas lors d'un accroissement ponctuel ou durable de la demande.

Cette fois la charge de travail est trop élevée, les effectifs humains et matériels sont trop faibles : nous ne pouvons alors pas honorer les commandes ce qui entraîne des retards de livraison et une non satisfaction client. Il est nécessaire de trouver des moyens pour augmenter la capacité.

## 2) Productivité

La productivité sera augmentée lorsqu'un nombre supérieur d'unités sera produit sur un temps plus court. Réduire la durée d'une étape d'un procédé revient à être plus productif.

## 3) Indicateurs

Dans l'industrie en général, tous les procédés sont suivis par des indicateurs.

Un indicateur correspond à une grandeur quantifiable permettant de suivre l'impact et les changements liés à la réalisation d'un programme d'améliorations pour la réalisation d'un objectif.

Selon les secteurs, nous suivons plusieurs axes que nous souhaitons maîtriser, à l'aide des indicateurs.

Un indicateur doit être simple, utile, compréhensible, il ne mesure qu'une seule valeur.

Le suivi des indicateurs, regroupe des valeurs quantifiées (nombre, taux, durée). Sur le terrain, des valeurs cibles d'objectif et de performance sont définies.

C'est un système vivant, l'amélioration de la performance supprime la pertinence de l'indicateur associé. Cela nécessite la mise en place de nouveaux indicateurs pour considérer d'autres points critiques.

Les indicateurs de production sont à la portée de tous par affichage, permettant une prise de connaissance régulière et naturelle du personnel.

#### Exemple 1 : Mise en place d'un indicateur de suivi de formation

C'est l'exemple d'une entreprise de mécanique automobile ouverte aux particuliers comprenant une équipe de 12 mécaniciens. Le responsable souhaite que l'ensemble des mécaniciens soient autonomes afin de prendre en charge un client du début à la fin de la prestation. Ils doivent donc être capables d'éditer des factures et d'encaisser des règlements, cela nécessite une formation particulière. Cet objectif doit être atteint pour la fin de l'année afin de promouvoir cet avantage par une nouvelle campagne publicitaire. Pour suivre l'avancement de cet objectif et s'assurer qu'il sera atteint à l'échéance, un indicateur est créé, correspondant au nombre de personnes formées par mois.

- La cible est à 1/mois, soit 12 à la fin de l'année
- La performance est à 2/mois soit 12 à la mi-année, ce qui voudrait dire que les collaborateurs seraient formés bien avant l'échéance et acquerront déjà de l'expérience.

L'indicateur est suivi chaque mois, si l'objectif mensuel n'est pas atteint cela va alerter sur le fait que les formations ne sont pas faites en temps et en heure. Le planning des formations prévu initialement doit être revu et réajusté.

Lorsque les collaborateurs seront formés, l'indicateur n'aura plus aucune utilité, je ne le suivrai plus et pourrai le supprimer.

#### Exemple 2 : Mise en place d'un indicateur de suivi de productivité

Prenons l'exemple d'un local de pesée de matières premières à usage pharmaceutique. Je pèse mes matières premières à l'aide d'un système d'aspiration au vide. J'ai reçu beaucoup de demandes de pesées mais je ne suis pas en mesure de répondre au besoin car le débit d'aspiration est insuffisant. Nous avons dû remplacer les filtres vieillissants pour pallier à cet accroissement d'activité. Pour suivre l'efficacité des nouveaux filtres et l'augmentation de productivité, je mets en place un indicateur qui rend compte du temps passé à aspirer un poids. A l'heure actuelle il est de 10kg/minute par jour pour un besoin à 12. Je me fixe une cible à 12 et une performance à 15. Mon attente est d'avoir un accroissement de productivité de 20%. Chaque jour je contrôle mon indicateur afin de vérifier et de m'assurer que le remplacement du filtre était la solution adéquate. Si je n'atteins pas l'objectif, alors je mettrai en place un nouveau programme d'améliorations.

Sur le terrain en production pharmaceutique, les indicateurs vont être suivis quotidiennement car ils rendent compte de l'activité de l'atelier. Il est intéressant de faire participer les opérationnels qui, d'une manière générale, connaissent les chiffres qui alimentent les indicateurs, ainsi que leurs justifications. Les données sont inscrites sur un tableau de bord des indicateurs à la visibilité de tous, afin que chacun ait le même niveau d'information.

## **B. Maîtrise des indicateurs**

Les indicateurs reflètent le fonctionnement de l'atelier de fabrication.

Leur suivi permanent s'effectue autour de 4 axes principaux :

- la Sécurité,
- la Qualité,
- les Coûts,
- les Délais

Chaque indicateur est accompagné d'une couleur en fonction de la situation. Si la cible est atteinte, la couleur sera verte, tandis qu'elle sera rouge lorsqu'il y aura un problème, correspondant au seuil d'action. La couleur jaune (seuil d'alerte) rend compte d'une tendance inhabituelle qu'il faut suivre de très près afin d'adopter une solution et de continuer à satisfaire les objectifs.

### 1) Sécurité

La sécurité du personnel au sein d'une entreprise doit être assurée et garantie par l'employeur.

D'après l'article L4121-1 du Code du Travail : « *L'employeur prend les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé physique et mentale des travailleurs. Ces mesures comprennent :*

*Des actions de prévention des risques professionnels ;*

*Des actions d'information et de formation ;*

*La mise en place d'une organisation et de moyens adaptés.*

*L'employeur veille à l'adaptation de ces mesures pour tenir compte du changement des circonstances et tendre à l'amélioration des situations existantes. »*

Dans ce cadre, chaque atelier de l'usine participe à la culture sécurité de l'entreprise, dans un premier temps pour protéger les salariés et dans un second temps, pour diminuer au maximum les accidents et arrêts de travail.

L'indicateur Sécurité est à suivre quotidiennement avec comme cible : 0 Accident.

Il existe différents types d'accidents :

- Accidents de travail avec arrêt de travail
- Accidents de travail sans arrêt de travail
- Accidents de travail bénins
- Incidents presque accidents

Le responsable du service est en charge de sensibiliser son personnel, sur tous les événements survenus à l'échelle de l'atelier et à l'échelle du site. Afin d'avoir une vision globale sur la sécurité de l'atelier, un tableau présente le nombre de jours sans accidents, incrémenté chaque jour, ainsi que le nombre de jours record sans accidents. Ce type d'affichage favorise la prise de conscience de chacun ainsi que la vigilance au quotidien, que ce soit lors de la journée de travail, et lors des déplacements.

Pour conclure, le suivi des indicateurs sécurité nous permet de suivre les accidents, faire de la prévention et mettre en place des actions d'améliorations.

Afin de garantir la sécurité et de diminuer « in fine » les accidents, il existe différents outils :

- L'évaluation des risques professionnels (EvRP)
- L'ergonomie au poste de travail
- La formation et l'information
- Les visites sécurité terrain (VST)

#### a) L'évaluation des risques professionnels (EvRP)

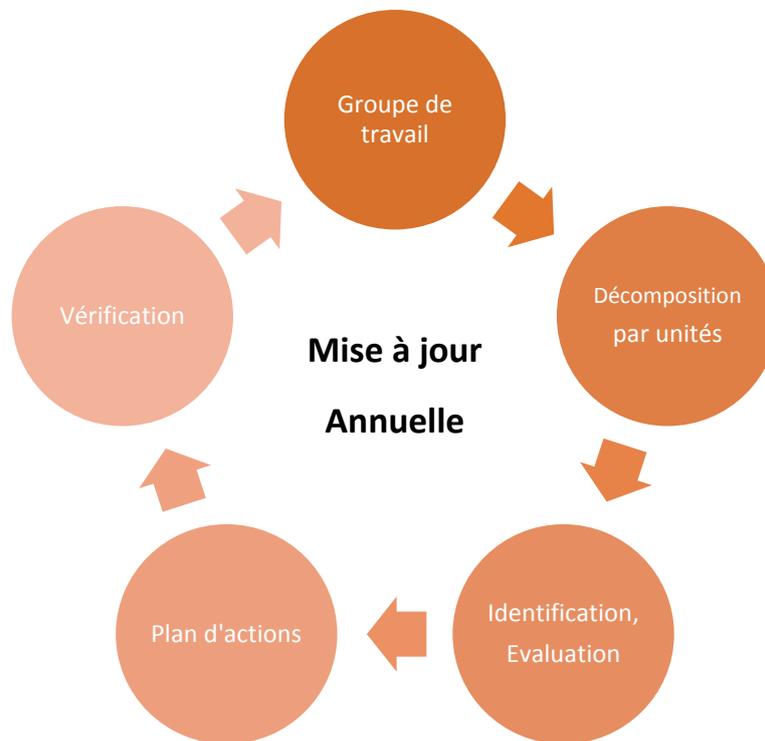
Toute entreprise avec au moins un salarié doit rédiger et fournir au minimum une fois par an un Document Unique d'Evaluation des Risques Professionnels, plus communément raccourci sous le nom de « Document Unique ».

Ce document est la synthèse de l'évaluation des risques professionnels répondant à une exigence réglementaire dans le cadre du Décret n°2001-1016 du 5 novembre 2001, en application de l'article L4121 du Code du Travail. Il doit être également mis à jour dans le cas d'un accident de travail ou dans le cas où il y a une modification majeure dans l'atelier qui impacterait la sécurité des collaborateurs.

Les principaux objectifs de l'EvRP sont :

- de garantir la sécurité et la santé des collaborateurs et des visiteurs
- de prévenir les risques et de les maîtriser, par prise de connaissance du danger et des risques qui y sont associés, et par priorisation des actions permettant de réduire le risque.

Un risque correspond à l'exposition d'une personne à un danger.



**Figure 1 : Cycle des EvRP**

L'EvRP est décomposée en plusieurs étapes chronologiques :

1<sup>ère</sup> étape : La constitution d'un groupe de travail

Observer la totalité d'un atelier et avoir un esprit critique face aux risques qui s'y présentent nécessite la constitution d'un groupe de travail. La diversité et les compétences de chacun permettent de mener à bien une EvRP. La présence d'un opérationnel qui manipule au quotidien sur le terrain est essentielle car il connaît les points de faiblesses de son atelier. Toute personne interne ou externe à l'atelier, capable d'observer et de donner son avis peut être incluse.

Dès lors que le groupe de travail est constitué, on passe à l'étape suivante.

2<sup>ème</sup> étape : La décomposition par unités homogènes de travail

Afin de faciliter la démarche et surtout d'analyser l'endroit de l'atelier où les risques professionnels sont plus élevés, l'atelier est compartimenté sous forme d'unités homogènes de travail (UHT).

Par exemple, on décomposera de cette façon l'atelier :

- Magasin avant pesée
- Zone de pesée
- Zone de fabrication
- Zone de stockage
- Laverie

### 3<sup>ème</sup> étape : L'identification et l'évaluation

Les risques de chaque UHT sont identifiés. Pour chacun d'entre eux, il faut trouver la source du danger, sur laquelle on pourra agir.

La méthode AMDEC est utilisée. Dès lors qu'un risque est répertorié, il faudra le décrire, et le coter selon 2 facteurs.

- La probabilité d'apparition : à quelle fréquence vais-je rencontrer le dommage ?
- La gravité : quel est l'impact s'il y a dommage ?
- Parfois la détectabilité est aussi prise en considération.

Des grilles de cotation sont généralement adoptées par l'entreprise pour l'ensemble des ateliers et font partie d'une procédure interne d'analyse de risque.

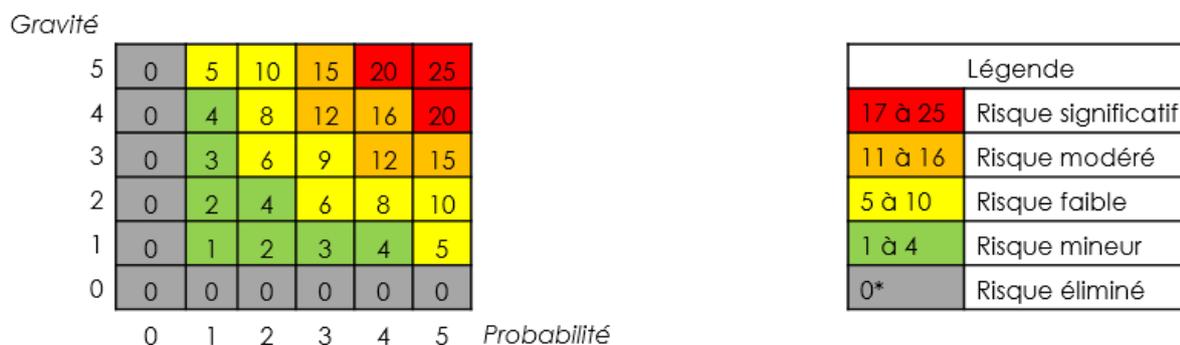
Niveau de probabilité	Score	Commentaires
Très peu probable	1	Le dommage ne devrait pas se produire avant 10 ans
Peu probable	2	Le dommage ne devrait pas se produire avant 2 à 3 ans
Moyennement probable	3	Le dommage est susceptible de se produire une fois par an
Probable	4	Le dommage est susceptible de se produire plusieurs fois par an
Très probable	5	Le dommage est susceptible de se produire plusieurs fois par mois

**Figure 2 : Echelle de cotation de la probabilité d'apparition d'un dommage**

Niveau de gravité	Score
Soin	1
Accident sans arrêt de travail	2
Accident avec arrêt de travail	3
Incapacité	4
Décès	5

**Figure 3 : Echelle de cotation de la gravité potentielle d'un dommage**

La polyvalence du groupe de travail permet d'attribuer, de manière la plus objective, les scores de chaque risque. Les scores de chaque facteur sont multipliés pour obtenir l'indice de priorisation des risques (IPR) : les scores les plus élevés correspondent aux risques les plus critiques alors que les plus faibles correspondent aux risques qui n'existent plus pour l'heure, donc éliminables de la base de données. De la même façon une matrice d'interprétation des résultats est adoptée par l'entreprise.



**Figure 4 : Matrice de cotation et d'interprétation des risques**

L'ensemble des données est introduit dans des tableurs ou logiciels d'évaluation des risques, qui permettent d'observer simplement les zones pour lesquelles la mise en place d'actions d'amélioration est nécessaire. Elles correspondent à une prévention, diminution ou suppression du risque.

#### 4<sup>ème</sup> étape : Réaliser un plan d'actions

Le but du plan d'action est de recenser et de suivre les actions proposées. Au sein du service, chaque action sera assignée à un pilote qui s'assure de l'avancement, ainsi qu'à une date échéance au bout de laquelle elle devra être réalisée. Cette échéance permet de cadrer la durée de réalisation en challengeant les collaborateurs. Plus vite l'action est réalisée, plus vite nous nous affranchirons du risque.

Les actions sont des objectifs SMART :

1. **Spécifique et simple** : Il faut aller à l'essentiel, l'action doit être claire, et en accord avec les compétences des pilotes et contributeurs.
2. **Mesurable** : Le résultat des efforts réalisés dans la réalisation de l'action doit être mesuré : entre autres, la diminution de la cotation et la diminution du risque
3. **Ambitieux et adapté** : Conditions pour obtenir l'implication totale des contributeurs
4. **Réaliste** : L'action doit être faisable.
5. **Délimité dans le Temps** : L'échéance est fixée dans le but de donner du sens au plan d'action, de donner une directive aux collaborateurs.

## 5<sup>ème</sup> étape : La vérification

Après avoir mis en place des actions, il est nécessaire de vérifier que cela a été bénéfique par réévaluation du risque. Chaque année, nous réévaluons les risques qui existaient déjà la fois précédente puis nous évaluons les nouveaux risques.

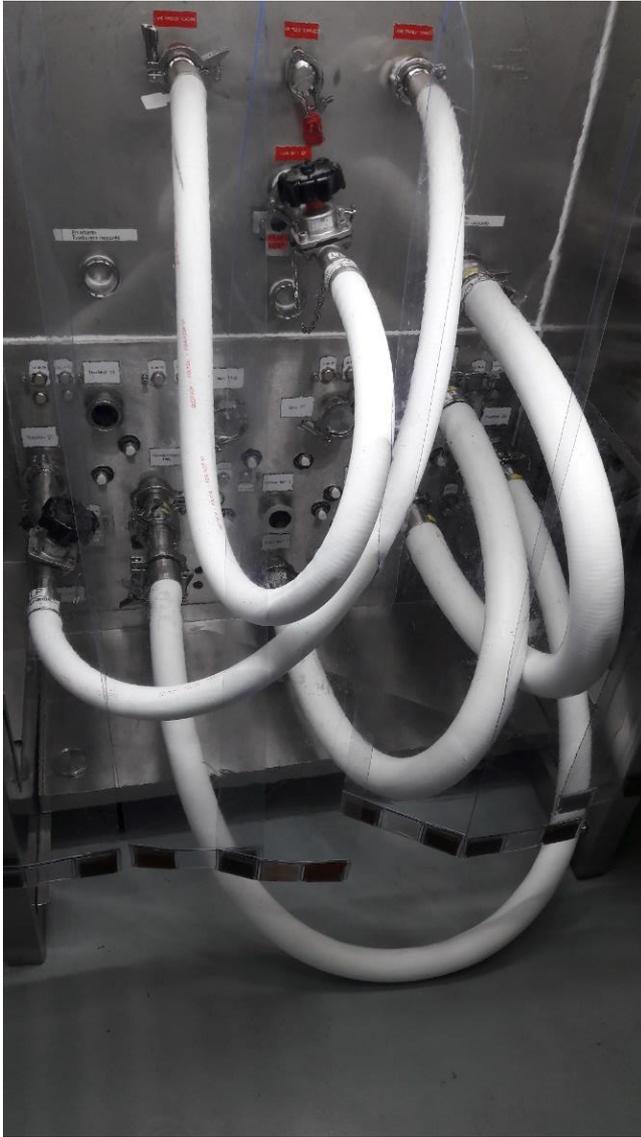
Exemples d'actions mises en place :

- Lors de la pesée d'un acide fort, l'opérateur porte les équipements de protection individuelle (EPI). Cependant le masque respiratoire ne couvre que la partie inférieure de mon visage (nez, bouche, menton) et n'est pas à fleur de peau. Il subsiste un risque de passage de la poudre malgré le bon positionnement du masque à l'origine d'une irritation du système pulmonaire. C'est pourquoi il a été nécessaire de chercher un autre système de protection respiratoire recouvrant entièrement le visage et ne laissant passer aucun résidu de poudre. Notre choix s'est porté sur une cagoule respiratoire à ventilation assistée afin d'assurer une sécurité optimale.



**Figure 5 : Système de cagoule de protection respiratoire à ventilation assistée**

- Devant un tableau de pontage, qui permet de connecter des cuves ensemble afin de faire un transfert de contenu d'une à l'autre, il existe un risque de projection de produit, par pression résiduelle dans les canalisations. Les opérationnels trouvent des techniques pour s'affranchir du risque comme par exemple desserrer lentement et basculer le clamp retenant le bouchon pour évacuer peu à peu la pression avant d'ouvrir complètement la canalisation. C'est une méthode à risque. Pour diminuer le risque, des pièces inox permettant de purger le circuit à tout moment, ont été usinées. La purge élimine la pression résiduelle et supprime le risque de projection lors de l'ouverture du circuit.



**Figure 6 : Tableau de pontage et purge**

Enfin, l'évaluation des risques professionnels en groupe s'avère très constructive. Les opérationnels apprécient que l'amélioration de leur environnement de travail et la conservation de leur santé soient considérés. De fait ils sont très motivés, collaboratifs et remontent beaucoup d'informations permettant d'avoir une évaluation complète et structurée. Cependant ces chantiers ne suffisent pas à augmenter la sécurité et le bien-être au travail, c'est pourquoi nous organisons également des chantiers d'ergonomie.

b) L'ergonomie au poste de travail

D'après l'association internationale d'ergonomie : « *L'ergonomie est la discipline scientifique qui vise la compréhension fondamentale des interactions entre les humains et les autres composantes d'un système, et la profession qui applique principes théoriques, données et méthodes en vue d'optimiser le bien-être des personnes et la performance globale des systèmes.* »

Il existe trois types d'ergonomie :

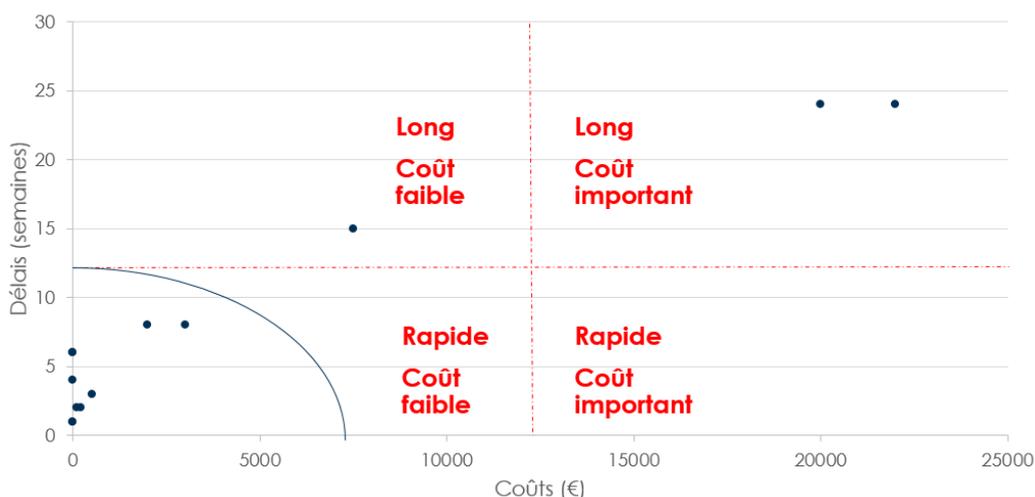
- **L'ergonomie physique** : le but est d'observer l'impact de l'activité de l'Homme sur son corps, d'un aspect mécanique, anatomique
- **L'ergonomie cognitive** : ce second type va se concentrer sur l'effet mental
- **L'ergonomie organisationnelle** : elle correspond à un travail sur la structure, l'organisation des ressources humaines

Nous nous focaliserons uniquement sur l'ergonomie physique. Les pratiques, l'amplitude et la répétition des mouvements sont évalués. Nous cherchons à diminuer la pénibilité du poste et à accroître le confort.

Voici quelques exemples simples :

- Réduire les allers-retours
- Simplifier les mouvements
- Diminuer les positions à risque
- Mettre les postes à hauteur d'homme
- Limiter voire supprimer le port de charges

Les améliorations liées à un manque de sécurité, à des pratiques à risque majeur seront initialement mise en place, suivies de celles liées à l'ergonomie selon la criticité. Lorsque la cotation est identique, la matrice d'aide à la décision durée/coût est mise en place (dans l'ordre, ce qui est rapide, simple et non onéreux, puis ensuite ce qui est complexe et cher).



**Figure 7 : Matrice d'aide à la décision Durée/Coûts**

Exemples mis en place dans un service de pesée et de mise en solution :

- Des containers inox de poudres doivent être nettoyés. Les techniciens doivent dissocier au préalable le cône de vidange situé sous le container. Nous nous rendons vite à l'évidence : le technicien prend diverses positions néfastes : en

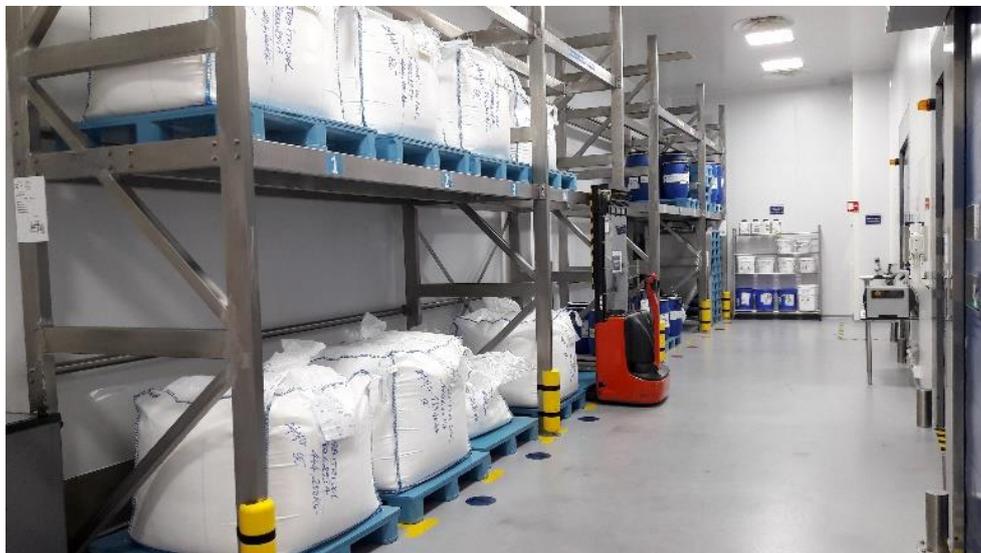
équilibre sur la pointe des pieds, les bras complètement tendus, le dos courbé et la tête dans un obstacle.

Afin d'éviter les troubles musculo-squelettiques et d'améliorer le confort dans ce poste de travail, une potence de levage a été commandée et installée. Le gain en ergonomie est remarquable : le technicien travaille à hauteur d'homme, se tient droit et voit ce qu'il fait.



**Figure 8 : Avant/Après : Potence de levage**

- Un local est réservé pour le stockage des matières premières en attente de pesée. L'encombrement est alors corrélé au nombre de lots à fabriquer. Dans une démarche d'augmentation de capacité, le nombre de conditionnements de matières premières augmentera. Pour remédier à l'encombrement de cette zone, l'utilisation d'un rack est adoptée. Il est évident que ce gain de place est associé à une diminution du risque d'accident par chute. En revanche, il faut former les techniciens au gerbage des palettes sur 3 niveaux (jusqu'à 3m40 à partir du sol) afin de maîtriser le risque de chute d'une palette.



**Figure 9 : Avant/Après : Rack**

Les chantiers d'ergonomie sont liés à l'évaluation des risques professionnels, ils faciliteront la tâche des opérationnels, donc censés diminuer le risque d'accident et augmenter la sécurité au poste de travail.

### c) La formation et l'information

Le but des formations sécurité est de renforcer les compétences du personnel et de l'instruire sur :

- les précautions à prendre pour assurer leur sécurité et celles des autres collaborateurs,
- les mesures de prévention à respecter dans l'entreprise,
- la conduite à tenir en cas d'accident,
- la signalisation de sécurité,
- les différents signaux sonores (en cas d'incendie, manque oxygène...).

Ces formations permettent aux salariés de maîtriser les risques spécifiques à leur poste de travail. Elles portent en particulier sur les risques liés à la circulation dans l'entreprise et les risques liés à l'exécution de leur travail.

Les collaborateurs sont formés lors de leur entrée dans l'entreprise, ou bien lors d'une assignation à un nouveau poste ou une nouvelle activité. Les habilitations ont une durée de validité limitée dans le temps.

L'employeur est tenu d'informer les salariés des risques encourus en raison de leur activité, les salariés doivent alerter leur hiérarchie de problème lié à la santé et à la sécurité du travail. Le salarié dispose aussi d'un droit de retrait en cas de danger grave et imminent. Il informe alors son employeur (responsable de service, encadrement, direction...) ou un membre du comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT) qu'il s'estime en danger en expliquant la raison de ce danger.

La formation et l'information sont les deux moyens de prévention courants. Il est judicieux d'établir un plan de formation pour chaque collaborateur ainsi que de planifier des points d'informations réguliers.

### d) Les Visites Sécurité Terrain (VST)

Les VST constituent une démarche préventive des accidents.

Chaque secteur fait l'objet d'une visite régulière d'une personne interne au secteur et d'une seconde personne extérieure au secteur. Cette visite constitue un audit sécurité. Elle est centrée sur le comportement du personnel afin de détecter les déviations de pratiques.

Les points positifs, les points à améliorer et les éléments qui paraissent ou sont dangereux sont notés. Cette démarche permet de constater des pratiques à risques, puis de les prévenir en suggérant des améliorations au poste de travail. Ces visites

sécurité terrain (VST) se planifient en amont et doivent s'inscrire dans un cycle de routine de telle sorte que chaque secteur soit évalué.

En conclusion, grâce à ces quatre outils, nous allons limiter le nombre d'accidents, limiter l'absentéisme et la démotivation, en garantissant la sécurité et le bien-être au travail. Nous pouvons alors nous intéresser à la qualité de production de nos produits, deuxième axe à garantir sur un site de production industrielle.

## 2) Qualité

L'AMM garantit la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament. Pour produire un médicament de qualité, les industries pharmaceutiques doivent assurer la qualité du début à la fin du procédé de fabrication. Pour cela, elles prévoient ce qui pourrait impacter la fabrication et altérer le produit, elles définissent les paramètres critiques, elles instaurent des contrôles réguliers sur le procédé notamment en cours et en fin de fabrication. La culture de la qualité est importante au sein de la société, elle doit être l'affaire de tous, chacun doit s'impliquer dans la démarche d'assurance de la qualité. Le personnel doit être formé suivant un plan de formation, ce qui permet de garantir la répétabilité et la reproductibilité du procédé. La fabrication d'un produit va s'accompagner de la rédaction d'un dossier de lot. Les dossiers de lot permettent le suivi de la production d'un lot. Si un événement inconnu intervient, les équipes sont en mesure d'analyser les causes possibles, d'investiguer et de résoudre le problème.

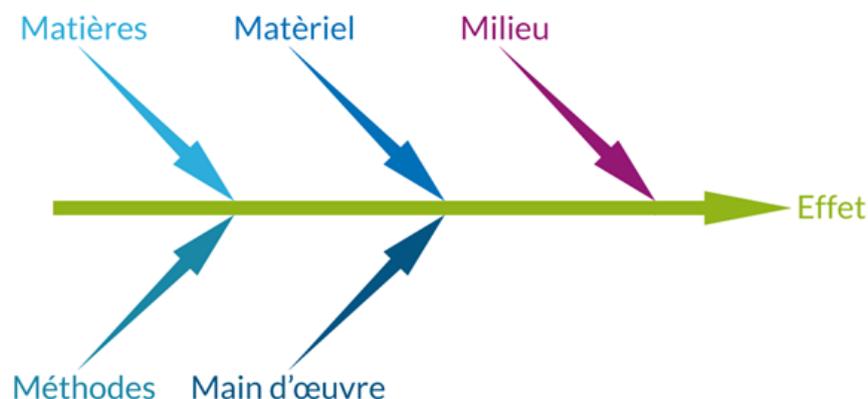
Pour résumer, assurer la qualité va correspondre à produire un lot « Bon du premier coup », autrement dit produire de la bonne façon et en une fois sans déviation afin d'avoir un produit conforme répondant aux caractéristiques définies dans le dossier de lot et dans l'autorisation de mise sur le marché. Dès lors qu'il y aura un écart au procédé, c'est-à-dire une étape ou une valeur différant des spécifications, une déviation sera ouverte. Le lot ne sera pas « bon du premier coup ». Les indicateurs de qualité permettent le suivi.

Le premier indicateur à fixer et à suivre est le nombre de déviations. Il faut se fixer un objectif de façon à réduire progressivement les écarts au procédé pour à terme minimiser les déviations. La maîtrise de cet indicateur garantit la conformité des lots, diminue le temps de fabrication, et accélère la libération d'un lot de produit fini.

Le second indicateur à fixer et à suivre est le Bon du Premier Coup, il correspondra au ratio du nombre de lots fabriqués correctement sans déviation sur le nombre total de lots fabriqués. Cet indicateur va refléter la performance d'un atelier en matière de qualité.

Nous réaliserons une analyse de causes lorsqu'il y aura une déviation. Toutes les déviations seront notifiées dans le dossier de lot et documentées dans le système

qualité de l'usine. L'atelier qui découvre l'écart sera en charge d'ouvrir et de remplir une fiche de déviation permettant dans un premier temps de constater les faits. Ensuite il y aura éventuellement une expertise avec une équipe pluridisciplinaire afin de chercher la source de l'écart au procédé, mettant en œuvre très souvent le diagramme d'Ishikawa (5M : Matériel, Méthode, Milieu, Main d'œuvre, Matières).



**Figure 10 : Diagramme d'Ishikawa (5M)**

Cet outil nous permet de passer en revue tout ce qui aurait pu entraîner cet effet.

- Matières :

Quels sont les matières premières (MP), articles de conditionnement (ADC) utilisés dans ce lot ?

Les matières étaient-elles de la qualité requise, conformes et utilisables ?

- Matériel :

Les moyens de mesure (pHmètre, densimètre, pesons, sondes de T°C) sont-ils bien étalonnés ?

Les machines sont-elles réglées ?

Les équipements, outils, gabarits sont-ils entretenus et font-ils l'objet d'une maintenance préventive ?

- Milieu :

Les conditions de température, d'hygrométrie des locaux sont-elles respectées ?

Les conditions climatiques (chaud/froid) de la saison ont-elles un impact sur les centrales de traitement d'air ?

La contamination particulaire est-elle maîtrisée ?

- Méthodes

Les procédures et modes opératoires utilisés sont-ils à jour et compréhensibles ?

Les procédures de travail sont-elles respectées par les opérationnels ?

- Main d'œuvre

Les techniciens sont-ils formés ?

L'impact de la déviation sur le lot, et sa criticité sont évalués. De nouvelles investigations, le « reprocessing » c'est-à-dire la répétition d'une étape de fabrication, le « reworking », peuvent être nécessaires.

La clôture d'une ou des déviation(s) est obligatoire avant la libération pharmaceutique : chacune doit être prise en charge, analysée, justifiée et prouver qu'elle n'a aucun impact critique sur le lot, aucun impact remettant en jeu la sécurité du patient et la qualité du médicament. La répétition d'une même déviation doit être évitée, leur récurrence est suivie.

En conclusion, la mise en place d'indicateurs permet aux opérationnels de prendre conscience de l'importance de la qualité dans l'usine. L'implication du personnel est augmentée. Celui-ci s'efforce à réduire les erreurs, ce qui fait alors chuter le nombre de déviations.

La sécurité et la qualité maîtrisées, nous pouvons envisager la diminution des dépenses liées à la fabrication d'un produit.

### 3) Coûts

Toute société doit maîtriser ses coûts pour assurer sa pérennité sur le marché. En France, le premier client des laboratoires pharmaceutiques est la Sécurité Sociale. Elle cherche à faire des économies sur les dépenses de Santé Publique notamment sur le segment des médicaments et dispositifs médicaux.

Pour rester le fournisseur privilégié, il faut chercher à diminuer les coûts, notamment le prix de revient industriel (PRI) des lots de médicament.

Dans le PRI sont pris en compte, à l'échelle de l'atelier :

- Le coût produit
- Le coût de production
- Le coût support

Dans l'industrie pharmaceutique, les coûts par lot sont suivis, grâce à une fiche d'information. C'est un document qui récapitule la valeur des opérations pharmaceutiques. Elle détaille les temps de production, les temps d'arrêt, les quantités de matières, les quantités d'articles de conditionnement utilisés, le nombre de techniciens affectés par opération pharmaceutique. Le coût de production du lot peut ainsi être établi.

Les principales dépenses à éviter sont les coûts de non qualité (CNQ), par exemple :

- Contamination externe apportée par le préparateur qui n'a pas adopté l'hygiène nécessaire à son poste de travail
- Non-respect des conditions de fabrication décrites dans le dossier de lot
- Mauvais réglage ou calibrage des équipements de fabrication, ce qui amène de la non-conformité
- Renettoyage pour dépassement de la date de validité de nettoyage
- « Reprocessing » ou « reworking » d'un lot dans l'extrême cas où il ne peut pas être libéré tel quel

Au sein d'un atelier, pour suivre les coûts, un indicateur de rupture de charge peut être mis en place.

Cet indicateur compte le nombre d'heures de rupture de charge, durée pendant laquelle le client n'a pas reçu le produit et ne peut donc pas le transformer. Ceci implique un arrêt des machines, une main d'œuvre sans activité, et une diminution du nombre de lots produits entraînant alors une perte d'argent pour la société.

Pour qu'un procédé soit performant dans la maîtrise des coûts, il faut introduire les notions d'efficacité et d'efficience.

Les procédés de production des médicaments doivent être **efficaces** : nous devons utiliser et mettre en place tous les moyens pour satisfaire le client. L'objectif est de parvenir à un produit fini conforme dont les caractéristiques respectent les spécifications décrites dans l'AMM.

Les procédés doivent également être **efficieux** : l'utilisation des ressources (humaines, temporelles, matérielles) et les dépenses doivent être limités.

En conclusion, en limitant la valeur des composantes du prix de revient industriel (PRI), nous allons maîtriser les coûts ce qui permet de faire des économies à l'échelle de l'atelier ainsi qu'à l'échelle du site. Nous allons maintenant nous intéresser à l'aspect du service. Il est indispensable de satisfaire le client dans les temps, et cela correspond au 4<sup>ème</sup> point à suivre pour garantir la performance d'un atelier.

#### 4) Service

Toute usine de production doit garantir un délai de mise à disposition d'un produit à son client. Celle-ci est précédée de la libération pharmaceutique du lot, conditionnée par la conformité du lot et du dossier de lot.

Pour rappel, un procédé de production pharmaceutique permet de transformer de la matière première en produit fini. Ce procédé comprend différentes opérations pharmaceutiques. Par exemple, dans un laboratoire pharmaceutique fabriquant des solutions :

- La pesée de matières premières
- La mise en solution
- Le remplissage (conditionnement primaire)
- Le mirage du contenu et contenant
- Le conditionnement secondaire (contenant étiqueté, notice, dispositif d'administration dans un étui et fardeau)

Ces étapes sont cadrées dans le temps, la durée totale allouée à respecter est appelée temps de cycle du flux. Il correspond à la durée qui s'écoule entre le début de la mise en solution des matières premières pesées, jusqu'à la libération du lot de produit fini (médicament). La pesée n'est pas prise en compte car elle ne participe pas à la transformation de la matière.

En parallèle de ces différentes opérations, le dossier de lot reprenant l'ensemble des étapes du procédé est rempli par le personnel qui effectue chacune des opérations.

L'usine ainsi que chaque atelier qui la compose, sont chacun acteur et doivent favoriser le respect, voire la diminution des délais.

A l'échelle du site, la libération retardée d'un lot va entraîner une augmentation du temps de cycle ainsi qu'une immobilisation de stock. Ce stock coûte de l'argent puisqu'il ne peut pas être libéré et occupe de la place dans l'entrepôt.

De cette façon et dans l'hypothèse du cas extrême, l'usine ne peut plus produire, le produit fini ne pouvant être stocké.

Le respect des délais par l'atelier qui réalise la première étape du procédé de fabrication, est d'autant plus critique étant donné qu'il s'agit du premier maillon de la chaîne.

La situation optimale est celle pour laquelle il n'y a pas d'arrêt de production. Au quotidien, il y a des arrêts programmés (nettoyage, temps de pause des collaborateurs, formation, maintenance) et également des arrêts non programmés (pannes, défauts, absentéisme) qui modifient le temps de cycle.

Afin de diminuer la durée du cycle et d'avoir un délai satisfaisant de livraison du client, des indicateurs de délai sont mis en place :

- Ratio de lots produits dans le délai imparti
- Ratio des dossiers de lots envoyés en respectant le délai, à l'Assurance Qualité pour libération
- Durée moyenne de libération des dossiers de lots (temps de cycle)

La durée de cycle de l'atelier et du site doivent faire l'objet d'amélioration continue, à la fois en production, et à la fois à l'approbation des dossiers de lots. Nous pourrions mobiliser les équipes sur la production d'autres lots ou sur d'autres activités (nettoyage par exemple).

Pour conclure, la maîtrise des indicateurs de sécurité, de qualité, de coût et de délais entraîne la performance de l'atelier et permet l'augmentation de la capacité de production.

## **Partie II : L'augmentation de capacité appliquée à l'industrie pharmaceutique : exemples chez Guerbet**

### **A. Pourquoi une augmentation de capacité ?**

Une industrie pharmaceutique qui ne satisfait pas les besoins de son client entraîne plusieurs conséquences.

D'un point de vue de la Santé Publique, cela va entraîner une rupture de stock sur les différents territoires. Les patients pour qui les médicaments ou dispositifs médicaux ont été prescrits, ne pourront ni être diagnostiqués ni soignés.

D'un point de vue industriel, cela va entraîner une non satisfaction du client qui débouchera certainement sur des commandes moindres allant jusqu'à la perte de parts de marché et à la diminution du chiffre d'affaires.

Lorsque la demande augmente, le fabricant a tout intérêt à s'adapter et à être réactif. S'il n'est pas en mesure d'accroître la production actuelle, il doit revoir sa capacité et trouver une stratégie pour l'augmenter afin d'assouvir les nouveaux besoins.

Cela doit être intégré par la totalité des secteurs impliqués dans la fabrication d'un produit, afin qu'il n'y ait aucun goulot d'étranglement.

Les ateliers de fabrication, de conditionnement, ainsi que les services support comme la maintenance, le contrôle qualité, l'assurance qualité, doivent s'adapter. Lors de l'augmentation de capacité de l'usine, nous allons nous donner les moyens de produire plus sans faire de nouveaux investissements. Nous allons optimiser nos activités de façon à réduire les pertes, économiser du temps, améliorer les rendements, supprimer des tâches inutiles.

Cela peut passer notamment par : l'augmentation de volume de cuves, l'analyse de pertes, la validation de nouvelles méthodes de travail, l'augmentation du nombre de lignes de remplissage.

Une telle démarche nécessite de calculer la durée de réalisation de chacun des projets suggérés et de s'assurer que leur planification est possible en parallèle de la réalisation du plan de production. Il est évident qu'on ne va pas stopper la production pour laisser place aux projets. Pour cela il est primordial de définir, selon la stratégie de l'entreprise, quel plan nous augmentera au plus la capacité et dans un temps minimum, afin d'assurer rapidement de nouvelles fabrications.

Après avoir présenté l'entreprise Guerbet, j'exposerai des exemples illustrant l'augmentation de capacité de fabrication de produits de contraste au sein de cette société.

## **B. Présentation de la société Guerbet**

Guerbet est un laboratoire pharmaceutique qui est expert dans les produits de contraste injectables stériles au chiffre d'affaires de 789 millions d'euros en 2016. Cette société d'origine française a une présence internationale avec un effectif global à 2600 collaborateurs. A l'échelle des sites de production, les médicaments sont conditionnés en flacons, en poches et en seringues pré-remplies. Guerbet développe et fabrique également des dispositifs médicaux destinés à faciliter l'administration aux patients des produits de contraste.

### *Historique :*

- En 1901, Marcel Guerbet, pharmacien, découvre la molécule du lipiodol qu'il développera ensuite. En 1918 il s'aperçoit du caractère opacifiant de cette huile iodée, ce sera le premier produit de contraste iodé.
- En 1926, André Guerbet fils de Marcel Guerbet crée le laboratoire Guerbet.
- Le groupe Guerbet se développe à l'international dès 1964.
- Progressivement, depuis les années 70 le laboratoire élargit son portefeuille de produits notamment :
  - Pour les rayons X : Bleu patenté, puis Télébrix et Hexabrix dans les années 80, et Xénétix dans les années 90.
  - Pour l'IRM : Dotarem et Artirem dans les années 2000.
- Par la suite, Guerbet commercialisera aux Etats-Unis l'Hexabrix, le Lipiodol et enfin le Dotarem.
- Plus récemment en 2015, le laboratoire rachète l'activité de produits de contraste de Mallinckrodt (CMDS) de taille similaire à celle de Guerbet. L'objectif est de pénétrer le marché américain et de faire devenir Guerbet leader de l'imagerie médicale

### *Usine d'Aulnay-sous-bois :*

Le site fabrique exclusivement des produits de contraste. En 2017 il est compté 446 collaborateurs avec un ratio Main d'œuvre directe/Main d'œuvre indirecte de 1 pour 3.

L'usine est constituée de 3 UAP interdépendants assurant la fabrication :

- Pesée/Préparation de matières
- Conditionnement primaire divisé en 2 sous activités (poches et flacons)
- Conditionnement secondaire (Mirage, Etiquetage, packaging avec notice) divisé en 2 sous activités (poches et flacons)

+ Tous les services supports

Le site est constitué également d'un pôle de recherche et de développement.

## C. Exemples d'applications chez Guerbet

### 1) Validation d'enchaînement des pesées

Une opération de pesée nécessite des locaux propres afin de ne pas contaminer les lots de médicaments. Les contaminations microbiologiques, physico-chimiques et les contaminations croisées sont bannies dans l'industrie pharmaceutique. De cette façon, les techniciens effectuent un bionettoyage (détergence et désinfection) des zones après chaque lot, permettant de retrouver des locaux propres et désinfectés. A titre d'information, les durées de bionettoyage correspondent à la moitié de la durée totale d'une pesée, allongeant ainsi l'immobilisation d'un local de pesée avant une nouvelle pesée.

Dans un contexte d'augmentation de capacité, enchaîner les pesées permettrait de peser les matières de plusieurs lots sans faire de nettoyage intermédiaire. La première interrogation concerne la possibilité réglementaire : avons-nous l'autorisation ? La réponse est positive, lorsqu'il s'agit d'une pesée consécutive de matières premières pour un même médicament, à condition de prouver que l'enchaînement des pesées est sous contrôle et qu'il n'a aucun impact sur la qualité des matières.

La stratégie de validation d'enchaînement de pesées nécessite en amont d'une validation de maintien en propreté afin de savoir si le «  $T_0$  » ou encore « état de propreté de départ » est suffisant pour garantir la qualité du produit fini. Il s'agit de vérifier que le poste de pesée est propre avant toute pesée.

#### a) Maintien en propreté

L'état « propre » des locaux et la durée maximale de maintien de l'état propre doivent être définis.

L'annexe 15 des BPF nous donne des directives à suivre concernant validation de nettoyage notamment : « *En cas de nettoyage manuel de l'équipement, il est particulièrement important que l'efficacité du procédé manuel soit confirmée à une fréquence justifiée.* »

Nous planifions des réunions qui nous permettent d'allier les compétences nécessaires pour mener à bien notre protocole de validation :

- Information de notre souhait de validation de nettoyage dans le cadre d'augmentation de capacité
- Proposition de stratégie
- Récupération des informations nécessaires (spécifications, contraintes, disponibilités) auprès des services supports (AQ, CQ, Développement Industriel)
- Réalisation et proposition d'un planning de réalisation

La validation de maintien en état propre sera basée sur l'analyse des résultats des prélèvements microbiologiques de surface et d'air réalisés à différents points dits critiques où il y a le plus de risques de contamination. Ces points sont déterminés en amont par le CQ lors d'une analyse de risque et selon les normes ISO en vigueur.

Pour répondre aux exigences BPF : « Pour tous les procédés de nettoyage, une évaluation doit être effectuée pour déterminer les facteurs variables qui influencent l'efficacité et les performances du nettoyage, par exemple les opérateurs, le niveau de détail des procédures comme les durées de rinçage, etc. Si des facteurs variables ont été identifiés, les situations correspondant au pire cas doivent être utilisées comme base pour les études de validation du nettoyage. »

On doit réaliser la validation selon le worst-case qui sera déterminé :

- En fonction des matières : en se basant sur la solubilité, la nettoyabilité et la toxicité.
- En fonction des équipements : nettoyabilité et points de rétention.
- En fonction de la main d'œuvre : différents techniciens sur les opérations de pesée, bionettoyage et prélèvement.

Une stratégie de validation de maintien en état propre est adoptée de la sorte :



**Figure 11 : Chronologie des étapes de validation d'un maintien en état propre**

Dans un premier temps, la pesée est faite classiquement par des techniciens de production dans l'alvéole de pesée.

Dès la fin de celle-ci, un technicien du contrôle qualité vient prélever à des endroits critiques en zone qui ont été déterminés lors d'une analyse de risque. Ces prélèvements microbiologiques de surface vont rendre compte de l'« état sale » qui suit la pesée.

Ensuite un bionettoyage de la zone (locaux et équipements) est effectué par un technicien de production. A partir de ce moment, le local est considéré comme étant en « état propre ».

Un technicien du contrôle qualité vient prélever aux mêmes points critiques, de façon à évaluer le niveau de propreté, à vérifier l'efficacité du bionettoyage.

A la suite de ces étapes, l'équipe de production immobilisera la zone pour une durée de sept jours, durée que l'on cherche à valider. Pendant ce temps, aucun mouvement ne doit avoir lieu, ni entrée, ni sortie, ni de personnel ni de matières afin de ne pas contaminer la zone et fausser les résultats. Pour garantir cela, nous condamnons les entrées et sorties, personnelles et matérielles par affichage et balisage.



**Figure 12 : Affichage et Balisage des SAS personnel et matériel**

Au terme des 7 jours, un technicien contrôle qualité prélève de nouveau : il effectue les derniers prélèvements. Les résultats vont être décisifs étant donné qu'ils représenteront l'évolution de la contamination sur 7 jours. Si les résultats sont conformes par rapport aux spécifications données, nous passons à l'étape suivante.

Nb de jours	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Etapes Prod	Pesée + BN	Maintenance en propreté (7 jours)												
Etapes CQ		Analyse : microbio et physico (5 jours)								Analyse : microbio (5 jours)				

PLVT CQ
Résultats CQ
PLVT CQ
Résultats CQ

**Figure 13 : Stratégie de validation de maintien en état propre**

Les BPF exigent : « La procédure de nettoyage doit être effectuée un nombre de fois suffisant [...] afin de prouver que la méthode de nettoyage est validée. ». De cette façon nous répétons le cycle 2 fois supplémentaires.

Si les résultats sont non conformes, la validation de l'état propre a échoué : il faut revoir la procédure de nettoyage, les produits de nettoyage, la formation des techniciens, la méthode de prélèvement et d'analyse des résultats, qui sont probablement à l'origine d'une non-conformité.

Dans le cas où les 3 cycles de validation ont donné des résultats conformes alors « l'état propre » est validé pour une durée de 7 jours après bionettoyage. Après 7 jours d'inutilisation, il sera nécessaire de procéder à un nouveau nettoyage de la zone, pour avoir l'autorisation de peser. Le non-respect de cette exigence peut amener à une contamination du lot et dans le pire des cas à son refus constituant une perte sèche pour la société.

La répétition d'une immobilisation des locaux de 7 jours soit 21 jours au total est un frein pour assurer la continuité de la production habituelle. Il nous faut trouver un

planning commun satisfaisant chacun des services. Nous voulons augmenter notre capacité de production mais pendant les validations, il faut poursuivre la production car la supply-chain est demandeuse, les clients sont en attente d'un ou de plusieurs produits. C'est pour cela qu'il faut espacer les validations dans le temps.

Nous nous organisons de façon à bloquer les locaux 1 semaine pour la première phase de validation, puis on les récupère 1 à 2 semaines pour peser nos lots, puis on les rebloque 1 semaine et ainsi de suite, il n'y a pas de science exacte, c'est à adapter en fonction de la charge du planning de production.

Enfin, le succès de la validation en état propre est un point favorable pour la stratégie d'enchaînement des pesées : on sait que le bionettoyage est efficace, la pesée peut démarrer sans être contaminée.

Dans ces locaux de pesée, nous avons un mât de levage difficile à nettoyer, il convient de se focaliser sur la méthode de nettoyage.

#### b) Validation en propreté du mât Big-Bag

Un mât de levage est utilisé pour la pesée de Big-Bags, dont les quantités avoisinent les 400 kilogrammes. C'est une méthode pratique et qui permet un gain de temps à la différence d'autres techniques de pesée manuelle par exemple.



**Figure 14 : Mât de levage Big-Bag inactif/en utilisation**

Le mât de levage étant utilisé dans les locaux de pesée, nous souhaitons optimiser et faciliter son nettoyage.

2 buts : éviter les contaminations et favoriser la sécurité des opérationnels.

Lors de son installation, le mât de levage a été dédié à un produit Y totalement différent du produit X en matière de composition, nettoyabilité, activité thérapeutique, nocivité. Cela permet d'éviter le risque de contamination croisée.

Dans un premier temps, il a fallu observer où les résidus de poudre se retrouvaient après une pesée avec cet équipement. Le but n'était pas de quantifier précisément le poids retrouvé mais plutôt de faire une analyse visuelle afin de déterminer les endroits plus à même d'être recouverts de résidus et dans un second temps les endroits les moins exposés à une contamination par la poudre.

Plusieurs points de prélèvement sont déterminés à différentes hauteurs, puis la pesée s'effectue classiquement. Après la pesée on prélève et on compare les prélèvements après pesée afin de noter les différences observables.

Niveau	Représentation
<b>Faible</b>	
<b>Moyen</b>	
<b>Beaucoup</b>	

**Figure 15 : Comparaison des quantités de poudre à l'œil nu**

Ceci est fait avec plusieurs techniciens pour prendre en considération les différences de manipulation.

A terme, des points critiques sont vite découverts, ils correspondent aux endroits :

- où il y a le plus de poudre après pesée
- où il y a un risque de chute de la poudre dans le conteneur qui reçoit la matière s'écoulant du big-bag

Dans un deuxième temps, le bionettoyage classique est réalisé, correspondant à un nettoyage approfondi, un rinçage et une désinfection. Après cela, on effectue de nouveaux prélèvements afin de s'assurer que le bionettoyage a été efficace notamment aux points critiques. Lors du nettoyage on observe également les pratiques, par exemple l'utilisation d'une matière spécifique de lingette, d'un type de détergent, d'un type de désinfectant.

De la même façon qu'après une pesée, nous prélevons aux points définis et on compare les prélèvements sur la base de la quantité de poudre, évaluée à l'œil nu. Cette opération est réalisée quatre fois avec des techniciens différents.

Au final nous nous rendons compte qu'il existe des biais inter-préparateurs entraînant des résultats différents à propos :

- Des zones nettoyées
- Des articles et produits de nettoyage utilisés
- De la méthode utilisée pour réaliser le bionettoyage
- De la durée allouée à un nettoyage complet

Une analyse de risques est ensuite menée avec le service afin de déterminer la fréquence de nettoyage des éléments de l'équipement. Plusieurs critères sont pris en considération et sont cotés :

- Y-a-t-il un contact direct avec le produit ?
- Y-a-t-il un risque microbiologique ? Quel est le niveau de salissure après une pesée ?
- Y-a-t-il un risque de contamination croisée, de transfert de poudre dans le récipient de pesée ?
- La zone est-elle accessible au nettoyage ?
- Quel est le type de nettoyage ? Quels produits sont utilisés ?

Les éléments qui obtiennent un score dit critique sont à nettoyer à chaque fin de lot, tandis que les autres seront nettoyés mensuellement lors des nettoyages de routine des zones.

Toutes ces opérations nous ont permis de prendre connaissance des risques de contamination croisée entre lots, et d'entreprendre des actions d'amélioration du nettoyage :

- Commander des balais télescopiques pour accéder aux zones difficiles
- Proposer un démontage/remontage de la manchette pneumatique pour nettoyage en cabine de lavage à chaque lot afin de supprimer toute poudre résiduelle.
- Modification de l'instruction pour ajouter les points critiques à nettoyer, rincer et désinfecter.

Enfin, la validation du nettoyage du mât de levage va être bénéfique pour le maintien en propreté des zones.

Ces validations de nettoyage peuvent alors déboucher sur la stratégie d'enchaînement de pesée :

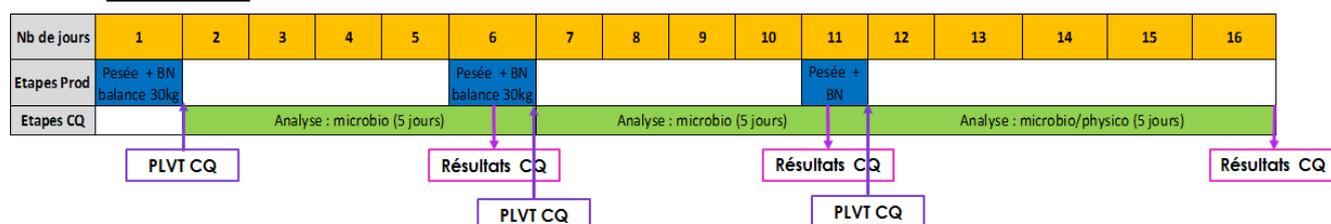
- Détermination du worst case :

En premier lieu, nous déterminons le produit et l'équipement les plus difficilement nettoyables, la stratégie d'enchaînement utilisera ce worst-case (le pire des cas). Valider un enchaînement de pesée en utilisant le pire des cas permettra de réduire la charge de travail. Les produits et les équipements les moins difficilement nettoyables seront de fait, eux aussi validés. Nous n'aurons pas besoin de réaliser des essais sur chacun des produits et équipements.

- Nombre de répétitions :

Pour valider l'enchaînement, nous devons effectuer 3 pesées consécutives pour répondre aux exigences BPF.

- Méthode :



**Figure 16 : Stratégie de validation d'enchaînement de pesées**

Les 3 pesées sont suivies chacune immédiatement d'un prélèvement microbiologique par le CQ, et sont espacées de 5 jours. Il n'y aura pas de bionettoyage intermédiaire : c'est ce qu'on cherche à supprimer dans la stratégie.

Le délai de 5 jours correspond simplement à la durée au bout de laquelle nous obtenons les résultats des analyses microbiologiques par le CQ. Nous pourrions en quelques heures enchaîner les pesées et les prélèvements sans attendre la fin du délai, mais il y aurait un risque industriel. Effectivement, si au bout de 5 jours, j'obtiens des résultats d'analyses non conformes, alors cela veut dire que le lot qui a été fabriqué suite au prélèvement, est contaminé. S'il est contaminé, j'encours le risque de refuser mon lot de médicaments, c'est une perte de temps et d'argent pour la société.

A la troisième pesée, nous réalisons immédiatement un bionettoyage puis des prélèvements pour analyses microbiologiques et physico-chimiques. L'intérêt n'est plus ici de voir si la zone est assez propre pour une nouvelle pesée, mais plutôt de s'assurer que le bionettoyage a été suffisant après trois pesées effectives, qu'il a éradiqué tout micro-organisme et toute trace de poudre. On

veut vérifier que l'enchaînement de trois pesées n'est pas plus difficilement nettoyable qu'une seule pesée.

La durée de validation correspond à 1 (jour où on pèse) + 3x5 (5 jours d'analyses pour 3 pesées) = 16 jours. Ce qui correspond à l'immobilisation des locaux pour un demi-mois. Il faut trouver alerter de ses contraintes la supply-chain afin de planifier cette stratégie.

- Gains par l'exemple

	<i>Pesée classique</i>	<i>Enchaînement de pesées</i>
	<u>Pour 3 pesées identiques consécutives</u>	
Temps de pesée	3x5h = 15h	3x5h = 15h
Nombre de bionettoyage	3 (entre chaque pesée)	1 (à la fin)
Temps de bionettoyage	3x2,5h = 7,5h	2,5h

**Figure 17 : Exemple comparatif de la pesée classique et de l'enchaînement de pesées**

Nous diminuons le temps de bionettoyage, ce qui nous fait gagner  $7,5 - 2,5 = 5h$  soit plus de la moitié d'un poste de travail de 8h, toutes les 3 pesées. Cela entraînera une diminution du PRI.

A travers cette stratégie, nous remarquons que le gain de temps va être de 15h par semaine, soit plus de 300h à l'année. Ce temps pourra être utilisé à d'autres activités, ce qui nous confère une augmentation de capacité.

2) Augmentation de tailles de lot

a) Augmentation de taille de lot d'un produit

Un lot de produit Y de volume 600L est fabriqué dans une cuve de volume utile 900L. A chaque mise en solution nous perdons alors la possibilité de produire un tiers en plus. De plus, la montée en température du produit entraîne une condensation sous forme de gouttelettes sur le haut de la cuve. Ce phénomène a pour conséquence de diminuer la quantité d'eau dans le fond de la cuve, ce qui va biaiser les résultats de contrôle qualité étant donné que la masse volumique en cuve varie.

Nous souhaitons augmenter le volume produit lors de la fabrication d'un lot. Cela nous permet d'avoir de plus gros volumes à fournir sur la nouvelle ligne de remplissage et donc d'augmenter le nombre de flacons remplis par lot.

Pour cela, il faut veiller à respecter les exigences de qualité produit notamment : doubler le volume va-t-il impacter les étapes de mon procédé, les caractéristiques de ma solution ?

Le secteur des affaires réglementaires va faire en sorte que notre stratégie soit compatible avec l'AMM du médicament, afin d'être en règle avec ce qui est décrit, dans le cas inverse elle optera pour une variation. Le service en charge du développement industriel s'assurera, à l'aide d'essais qu'une telle transposition conserve les mêmes caractéristiques produit. Dans le cas où il n'y a pas d'objections et que les essais sont concluants, le service en charge de la qualification et validation rédigera les protocoles pour réaliser trois lots de validation, afin de constater la répétabilité et la reproductibilité du procédé avec la nouvelle taille de lot. Ensuite, nous avons en charge de modifier le dossier de lot afin qu'il corresponde à la nouvelle taille de lot : l'ensemble du procédé doit être revu, les spécifications doivent être ajustées.

Stratégie en place, si on veut produire les mêmes volumes qu'auparavant c'est-à-dire en gardant le même plan de production, le nombre de lot sera divisé. Nous allons :

- Réduire le nombre de nettoyages
- Diminuer le temps d'occupation de la cuve, des locaux
- Diminuer les temps de réglages et de maintenance
- Pouvoir mobiliser les équipes sur d'autres productions

Au final, on produit un tiers de plus sur une semaine (3600L pour 2400L auparavant) puisque les temps de production sont quasi identiques selon la formule, donc on augmente la capacité de production. Sur la base de 600L de solution, on passe de 4 à 6 lots fabricables par semaine.

La fabrication de lots de médicaments plus volumineux implique une pesée de matières premières plus conséquente. Sur ce principe, on pourrait se poser la question de l'optimisation des lots de matières pesées.

#### b) Augmentation de taille de lot des matières premières

Si nous augmentons les tailles de lot des médicaments fabriqués, il est nécessaire de peser plus de matières premières. Plus il y a de conteneurs de matières premières, plus la pesée sera longue. Il est indispensable de réétudier le conditionnement utilisé ainsi que son volume utile afin de diminuer le nombre de big-bags pesés.

Ces matières en big-bag sont très encombrantes.

L'idée est d'augmenter le poids de matières dans le big-bag, pour diminuer le nombre de big-bags à peser.

Exemple : A l'heure actuelle, nous pesons 4 big-bags de 400 kilogrammes chacun (soit 1600kg) en 1 heure. Demain, je devrai peser 6 big-bags soit 2 de plus, afin d'avoir la quantité de matière nécessaire (2400kg) pour fabriquer la nouvelle taille de

lot de médicament. Je vais mettre 30 minutes de plus, et je vais encombrer ma zone avec 2 big-bags supplémentaires.

Voici les poids que l'on peut peser avec et sans augmentation du poids en big-bag :

<i>Production d'aujourd'hui</i>	<i>Production de demain</i>
<b>AVEC BIG-BAGS DE BASE</b> Contenance : 400kg Durée unitaire de pesée : 15min	
4 BIG-BAGS : 1600KG 1 Heure de pesée	6 BIG-BAGS : 2400KG 1 Heure 30 de pesée
<b>AVEC BIG-BAGS MODIFIES</b> Contenance : 500kg (400+25%) Durée unitaire de pesée : 15min	
4 BIG-BAGS : 2000KG 1 Heure de pesée	6 BIG-BAGS : <b>3000KG</b> 1 Heure 30 de pesée

**Figure 18 : Exemple comparatif de deux tailles de big-bag**

Si j'augmente la masse d'un big-bag de 25%, il contiendra alors 500kg. Nous voyons à l'aide de ce tableau que 6 big-bags avec le nouveau poids seront de trop. Cinq big-bags soit  $5 \times 500 = 2500\text{kg}$  nous suffiront pour faire un lot de médicament qui nécessite 2400kg de matière. Peser ces cinq big-bags durera au total 1h15 (15min x5).

Par rapport aux big-bags actuels, nous allons économiser la pesée de 1 big-bag soit 15 minutes. Ceci nous fait un gain de 1h15 par semaine soit plus de 50h sur un an.

Au-delà de ça, nous pouvons en cas de besoin peser plus de matières donc plus de lots. Par ailleurs, la manutention sera amoindrie et les poids plus importants n'auront aucun impact sur l'ergonomie au poste du travail puisqu'ils seront absorbés par les outils et moyens motorisés.

De telles modifications sont à convenir avec le fournisseur qui donnera son accord pour modifier la taille de big-bag. Il vérifiera la faisabilité selon les requis avant de produire cette nouvelle taille notamment :

- S'assurer que la force de résistance du matériau dans lequel est fabriqué le big-bag, est suffisante pour retenir un poids supplémentaire
- Conserver la même largeur et même profondeur afin de respecter les exigences de l'usine de production pharmaceutique
- Vérifier que l'augmentation de taille en hauteur est compatible avec les équipements et techniques de remplissage

A travers cet exemple, nous pouvons voir qu'augmenter le poids dans un big-bag contribue à optimiser les opérations de pesée, augmenter les quantités et diminuer les temps, donc à augmenter la capacité d'un secteur de fabrication.

### 3) Mise en place d'une nouvelle cuve de stockage

L'ensemble des stockeurs a un volume utile de 4000L sauf un, pour lequel le volume est 4 fois plus petit (900L). Pour cela il peut être judicieux d'augmenter le volume utile du stockeur dans le but de pouvoir répondre à la demande croissante du secteur du remplissage. Augmenter le volume signifie ici remplacer la cuve existante par une nouvelle plus grande.

En raison des contraintes d'encombrement, nous ne pouvons opter pour une cuve identique aux autres ayant un volume de 4000L. On se limite à une cuve de capacité 2000L, ce qui aura pour effet dans un premier temps de doubler le volume qu'on peut stocker dans celle-ci. Nous contactons notre fournisseur et lui transmettons notre cahier des charges comportant nos exigences à propos de taille, de forme et de qualité d'inox de cuve.

Dès lors que la cuve est reçue, les protocoles de qualification d'installation, de qualification opérationnelle, de qualification de performances et de validation de nettoyage sont rédigés.

- La qualification d'installation va vérifier que les équipements sont bien installés et connectés selon les plans imposés.
- La qualification opérationnelle va vérifier que les équipements fonctionnent, toutes les possibilités sont testées.
- La qualification de performance va vérifier que les équipements fonctionnent correctement sur des plages définies, des conditions imposées.
- La validation de nettoyage va assurer l'état propre après les manipulations de nettoyage. Pour cela on asperge l'ensemble de la cuve à la riboflavine qui est un marqueur fluorescent. Nous nettoyons ensuite la cuve avec la méthode définie. A la suite du nettoyage on passe une lampe à rayons ultraviolets sur l'ensemble de la cuve. Si nous ne trouvons pas de trace, le nettoyage est validé. En revanche si nous voyons apparaître des traces, cela signifie qu'il reste du marqueur et que la méthode de nettoyage n'est pas adaptée.

La maintenance et les techniciens sont amenés à réaliser les tests demandés par l'Assurance Qualité/Qualification Validation afin de prouver le bon fonctionnement des équipements.

C'est une cuve disposant des mêmes équipements et fonctions que les cuves actuelles, ce qui nous permet de transposer la méthode et d'accélérer la démarche.

A l'issue de l'approbation des résultats conformes, des procès-verbaux sont rédigés et autorisent l'utilisation de la nouvelle cuve de stockage, augmentant notre capacité en volume de stockage.

#### 4) Ajout d'une fonction balayage sur une cuve de préparation

Après avoir fabriqué une solution en cuve de préparation, elle est transférée en cuve de stockage, dans laquelle elle peut être conservée un temps défini validé (quelques jours) grâce à un balayage azote.

Le balayage azote est une fonction qui permet de chasser l'oxygène de la cuve pour le remplacer par de l'azote, favorisant la bonne conservation du produit. L'azote, inerte, évitera l'oxydation et le développement de germes tel qu'on le retrouve avec l'oxygène dans l'air, gaz très réactif.

Dans le cas où au moment de transférer la solution d'une cuve de préparation à un stockeur, il est encore en cours d'utilisation, alors nous sommes contraints de garder le produit en cuve de préparation où la conservation n'est pas assurée pour une très longue durée car la fonction balayage est inexistante.

Les vannes d'arrivées d'azote et d'évent sont déjà présentes sur la cuve. Il reste à rendre accessible la fonction de balayage à l'azote dans l'interface homme-machine (IHM). Dès que la fonction est disponible, il faut la qualifier pour s'assurer de son bon fonctionnement. Sans cela, elle ne pourra pas être utilisée sur des fabrications de lots.

Dans un contexte d'augmentation de capacité, conserver en cuve de préparation avec la fonction balayage nous permet :

- De garantir les caractéristiques de qualité du produit dans le cas où un stockeur est indisponible
- Donc d'éviter des déviations de dépassement de temps validés de conservation en cuve et des retards dans le temps de cycle
- De pouvoir prendre de l'avance dans le but de satisfaire le besoin des lignes de remplissage

#### 5) Fiabilisation des mesures de volume en stockeur

Nous avons des doutes sur la fiabilité du volume donné par le capteur intégré à nos cuves de fabrication et de stockage. A la fin du remplissage lors du conditionnement primaire, nous comparons le volume de produit en cuve de stockage avant remplissage et le volume total des contenants remplis. Après avoir retranché les volumes de purge, nous nous apercevons que le volume conditionné total est bien moindre par rapport au volume fabriqué de départ. Cela prouve qu'il y a des pertes sur les étapes du procédé qui entraînent une diminution de la productivité, il est nécessaire de les localiser pour les éliminer.

La première étape dans la localisation des pertes est de s'assurer que le volume contenu dans la cuve de stockage qui alimente le remplissage du conditionnement primaire, est le bon. Cela nous permet d'éliminer la piste d'une mauvaise information de volume en cuve.

Nous démarchons plusieurs fournisseurs de capteurs plus fiables, en leur imposant nos critères notamment des contraintes procédés de :

- température et pression,
- viscosité et agressivité des produits,
- vitesse d'agitation.

Ces paramètres ne doivent pas biaiser le résultat donné par le radar. Les matériaux utilisés doivent être compatibles avec les exigences pharmaceutiques : inox 316L et membrane en PTFE.

Le choix est porté sur un capteur radar dont la haute fréquence d'émission n'est perturbée ni par le procédé, ni par le produit, ni par les parois de la cuve à la différence d'un radar à plus basse fréquence. Ceci s'explique par l'angle d'ouverture de seulement 3° à la sortie du radar à haute fréquence, pour 10° à la sortie du radar à basse fréquence.

Son fonctionnement est simple, nous lui faisons un apprentissage de la longueur de la cuve et de la correspondance en volume.

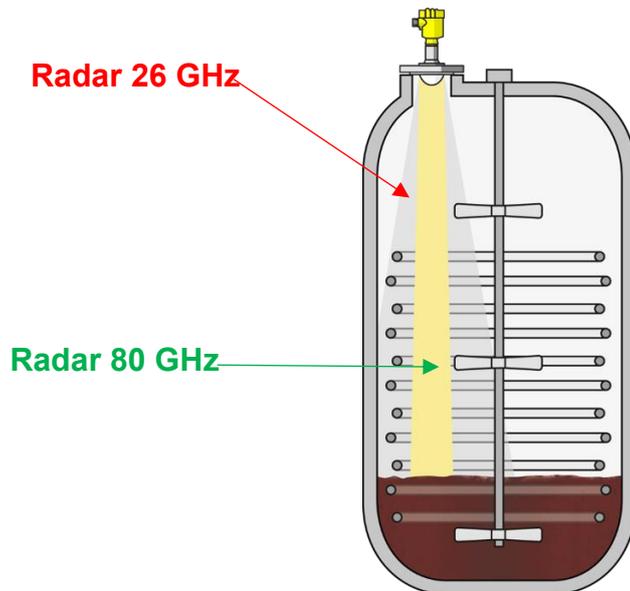
- Si le radar émet jusqu'au fond, c'est-à-dire dans une cuve vide, alors on va avoir l'affichage du volume utile.
- Lorsque la cuve sera occupée, le radar émettra jusqu'au niveau supérieur du volume en cuve. Cette trajectoire va correspondre à une longueur qui sera transformée sur l'afficheur par un volume. Il s'agit d'une loi de proportionnalité, l'afficheur fonctionne selon un produit en croix.

Exemple:

Etat de la cuve	Longueur que le radar parcourt	Volume
<b>VIDE</b>	2 mètres	1000 L
<b>½ REMPLIE</b>	1 mètre	<b>Calcul :</b> <b>1000x1/2 = 500L</b>

**Figure 19 : Exemple de calcul par un capteur radar**

Ce radar nous permet d'obtenir une valeur de volume en cuve fiabilisée. La précision est de 12 litres pour 4000 litres. Nous pourrions faire la différence avec le volume total conditionné, la perte sera correctement estimée, ce qui nous permet de nous pencher ensuite sur la localisation géographique des pertes produit.



**Figure 20 : Capteur radar installé sur une cuve**

A terme, les pertes seront réduites et éliminées, ce qui permettra de remplir plus de contenants, et d'augmenter le rendement. Nous pouvons donc affirmer que la fiabilisation des mesures de volume contribue à augmenter la productivité et diminuer le PRI.

Pour conclure sur la stratégie d'augmentation de capacité, l'ensemble de ces projets vont engager une équipe pluridisciplinaire :

- La production : acteur principal dans la validation : pesée et mise en solution des lots, bionettoyage des locaux
- Le contrôle qualité : réalisation des prélèvements, analyse et conclusion sur la conformité des nettoyages
- L'assurance qualité : chapeautera l'ensemble du procédé, va donner les autorisations nécessaires
- La qualification/validation : rédaction des protocoles de qualification et de validation, essais, rédaction des rapports de validation
- La supply-chain : ajustement du planning selon les besoins
- La maintenance : modifications techniques et entretien
- Des fournisseurs extérieurs : nouveaux produits et conseils

A travers ces différents exemples, on prouve que la modification de méthodologies et l'optimisation d'outils de travail vont contribuer à augmenter le nombre de lots fabricables donc la capacité de fabrication afin de répondre à un accroissement du besoin client.

## Conclusion

L'industrie pharmaceutique doit toujours mettre en place de nouvelles stratégies pour satisfaire l'augmentation du besoin client, résister à la menace concurrentielle et persister sur le marché mondial. Les usines de production doivent développer des solutions pour répondre aux stratégies proposées par le groupe.

Le suivi des activités de l'atelier par indicateurs permet de challenger et de motiver le personnel. Il s'implique d'autant plus lorsque l'objectif fixé est atteignable et qu'il est assujéti à une reconnaissance personnelle.

De cette manière nous parvenons à maîtriser la sécurité, la qualité, les coûts et les délais, qui sont les points de base avant l'amorçage d'une quelconque modification capacitaire. En effet, les étapes suivantes requièrent un système ayant déjà fait ses preuves, sans quoi elles seraient néfastes et pour les Hommes, et pour l'entreprise.

L'augmentation de capacité, soit par augmentations de tailles de lot, enchaînements de pesées, et modifications d'équipements peut se faire en suivant la méthodologie proposée. Elle ne pose pas de difficultés de conditionnement. En effet la capacité de ce conditionnement a été récemment augmentée.

En conclusion, l'augmentation de capacité est une démarche à adopter continuellement. Effectivement, la mondialisation et la concurrence sont en perpétuelle croissance, ce qui oblige l'industrie pharmaceutique à s'adapter en permanence.

## Bibliographie

Action Ergo. Action-ergo.fr [en ligne]. [consulté le 14 juin 2017]. Ergonomie du travail & ergonomie d'usage. Disponible sur : <http://www.action-ergo.fr/ergonomie-travail-usage.html>

Bazin conseil. Feux tricolores [image]. In bazin-conseil.fr [en ligne], [consulté le 18 juillet 2017]. Disponible sur : <http://bazin-conseil.fr/indicateurs-qualite.html>

Bonnes Pratiques de Fabrication [consulté le 21 mai 2017]

Cnam. Cnam.fr [en ligne]. [consulté le 21 avril 2017]. Qu'est-ce que l'ergonomie ? Définition. Disponible sur : <http://ergonomie.cnam.fr/ergonomie/index.html>

Code du travail [en ligne]. [consulté le 10 avril 2017]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072050&dateTexte=20170808>

Easy Displays. La sécurité avant tout [image]. In led-pub.fr [en ligne], [consulté le 01 août 2017]. Disponible sur : <http://led-pub.fr/image/sxhmwmapfjz/940/626/original/>

ICH Q9. Management du risque qualité. (Méthode AMDEC) [consulté le 12 avril 2017]

INRS. Inrs.fr [en ligne]. [consulté le 20 avril 2017]. Formation et information. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/demarche/formation-information/ce-qu-il-faut-retenir.html>

Preventica. Preventica.com [en ligne]. [consulté le 19 juin 2017]. Qu'est ce que l'ergonomie ? Disponible sur : <https://www.preventica.com/dossier-ergonomie-amenagement-postes-travail-definition.php>

VEGA. Un faisceau radar à 80 GHz [image]. In vega.com [en ligne], [consulté le 03 août 2017]. Disponible sur : <https://www.vega.com/fr-FR/Produits/Catalogue-produits/Mesure-de-niveau/Radar/VEGAPULS-64/La-première-mesure-de-niveau-radar-à-80-GHz-pour-les-liquides-VEGAPULS-64>

# TABLE DES MATIERES

<b>INDEX DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>10</b>
<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>PARTIE I : L'AUGMENTATION DE CAPACITE CONDITIONNEE PAR LA MAITRISE DES INDICATEURS .....</b>	<b>13</b>
A.    DEFINITIONS .....	13
1) <i>Capacité</i> .....	13
a)  Exemple n°1 : Capacité > Besoin .....	14
b)  Exemple n°2 : Capacité = Besoin .....	14
c)  Exemple n°3 : Capacité < Besoin .....	14
2) <i>Productivité</i> .....	14
3) <i>Indicateurs</i> .....	14
B.    MAITRISE DES INDICATEURS .....	16
1) <i>Sécurité</i> .....	16
a)  L'évaluation des risques professionnels (EvRP) .....	17
b)  L'ergonomie au poste de travail.....	22
c)  La formation et l'information.....	26
d)  Les Visites Sécurité Terrain (VST) .....	26
2) <i>Qualité</i> .....	27
3) <i>Coûts</i> .....	29
4) <i>Service</i> .....	31
<b>PARTIE II : L'AUGMENTATION DE CAPACITE APPLIQUEE A L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : EXEMPLES CHEZ GUERBET .....</b>	<b>33</b>
A.    POURQUOI UNE AUGMENTATION DE CAPACITE ? .....	33
B.    PRESENTATION DE LA SOCIETE GUERBET .....	34
C.    EXEMPLES D'APPLICATIONS CHEZ GUERBET .....	35
1) <i>Validation d'enchaînement des pesées</i> .....	35
a)  Maintien en propreté.....	35
b)  Validation en propreté du mât Big-Bag.....	38
2) <i>Augmentation de tailles de lot</i> .....	42
a)  Augmentation de taille de lot d'un produit.....	42
b)  Augmentation de taille de lot des matières premières.....	43
3) <i>Mise en place d'une nouvelle cuve de stockage</i> .....	45
4) <i>Ajout d'une fonction balayage sur une cuve de préparation</i> .....	46
5) <i>Fiabilisation des mesures de volume en stockeur</i> .....	46
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>50</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>51</b>

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2016/2017

**Nom : DEFRANCE**

**Prénom : Amaury**

**Titre de la thèse : Augmentation de capacité de fabrication d'un atelier pharmaceutique**

**Mots-clés : Capacité, fabrication, production, sécurité, ergonomie, qualité, coûts, délais, service**

---

**Résumé :**

L'augmentation de capacité de fabrication est un enjeu pour toute industrie pharmaceutique qui doit satisfaire des besoins croissants. Cela permet d'augmenter les volumes produits, de diminuer les prix de revient industriel, et enfin de répondre à la demande du marché mondial. C'est le cas notamment pour la société Guerbet qui cherche à accroître la production de ses produits, médicaments de diagnostic pour l'imagerie médicale. L'usine développe une nouvelle ligne de remplissage qu'il faut alimenter avec des solutions fabriquées par l'atelier de fabrication. Cet atelier, pilote dans cette démarche, solidifiera dans un premier temps son principe de fonctionnement. Pour cela, il met en place et suit des indicateurs de sécurité, de qualité, de coûts et de service pour suivre de très près la production. Ils seront améliorés par des outils et des méthodes de travail. La maîtrise des points suivis par ces indicateurs permet à l'atelier de performer sur tous les plans. De cette manière, l'atelier pourra engager des modifications visant à augmenter sa capacité, qui ne bouleverseront pas ses bases déjà acquises. Le travail pluridisciplinaire permettra une optimisation des équipements et des procédés de fabrication, de manière à éliminer des étapes inutiles, économiser du temps et à favoriser la production de plus grandes quantités. Cela nous amènera à la conclusion que cette démarche nous permet d'augmenter le nombre de lots produits, l'atelier est alors prêt pour répondre à l'augmentation du besoin de ses clients.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Madame le Professeur Anne Gayot, Professeur de Pharmacie Galénique, Université Lille 2

**Conseiller de thèse :** Monsieur Mehdy Belbachir, Responsable de production, Guerbet Aulnay-sous-Bois

**Membre extérieur :** Mademoiselle Anne-Sophie Gouhenant, Pharmacien Assurance Qualité, Pharmatis Estrées-Saint-Denis