

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28 octobre 2020  
Par Mme BONDU Bertille**

**conformément aux dispositions réglementaires en vigueur  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Amélioration continue à l'assurance qualité :  
Exemple de l'outil KATA appliqué à l'optimisation de la confirmation de  
lots de produits semi-finis sur un site de production de médicaments  
injectables**

---

**Membres du jury :**

**Président, Directeur de thèse :** Madame Florence SIEPMANN, Professeur de Pharmacotechnie industrielle, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Lille.

**Membres extérieurs :** Monsieur Nicolas RENAULT, Associate manager, département Lavage et Stérilisation, Novo Nordisk, Chartres.

Madame Laura RENNESON, Associate manager, département contrôle qualité, Novo Nordisk, Chartres.



## Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

## Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie

M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

***Faculté de Pharmacie 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 Florence Siepmann,**

Pour avoir accepté de présider et diriger cette thèse. Je tiens également à vous remercier pour votre enthousiasme et votre confiance. Je vous exprime toute ma gratitude et mon profond respect.

### **A Nicolas Renault,**

Pour m'avoir accueillie et offert l'opportunité de clôturer mes études chez Novo Nordisk. Merci pour ton accompagnement et tes précieux conseils apportés tout au long de cette année.

### **A Laura Renneson,**

Pour ton aide et ta disponibilité. Merci d'avoir toujours été une oreille attentive et de m'avoir remise dans le droit chemin quand il le fallait.

### **A l'équipe AQ AP de Novo Nordisk,**

Pour votre accueil, votre convivialité et votre bonne humeur au quotidien. Merci à chacun pour le temps que vous m'avez consacré et pour la transmission de votre savoir et de vos compétences, j'ai tant appris à vos côtés. Je remercie tout particulièrement Fatima Fadmi, qui m'a accompagnée tout au long de ce travail et qui s'est toujours rendue disponible pour répondre à mes nombreuses questions. Je garderai un très bon souvenir de mon passage chez Novo Nordisk.

### **A mes parents,**

Qui m'ont toujours apporté leur soutien et leurs encouragements tout au long de ces années et pendant les périodes de doutes. Merci pour votre patience et d'être là à chaque étape importante.

### **A mes frères et sœurs, Camille, Clémence, Pierre & Jean,**

Pour votre présence et votre soutien. Peu importe la forme qu'il prend, je sais que je peux compter sur vous.

### **Merci à mes amis :**

Amis de longue date, amis pharmaciens et amis de l'ISA pour tous ces moments de bonheur et d'insouciance.

A toutes les personnes qui, dans mon parcours, ont contribué à ma formation, et avec lesquelles j'ai eu plaisir à collaborer.

## Sommaire

<b>1. Le <i>lean</i></b> .....	<b>16</b>
<b>1.1. Evolution des systèmes de production industrielle : du taylorisme au <i>lean</i></b> ...	<b>16</b>
1.1.1. Frederick Taylor et l'organisation scientifique du travail (OST) .....	16
1.1.2. Henry Ford et la production de masse .....	16
1.1.3. Le Toyotisme .....	17
1.1.4. Apparition du mot <i>lean</i> , inventé par les américains .....	18
<b>1.2. Définition du <i>lean</i> et maison Toyota Production System</b> .....	<b>19</b>
1.2.1. Définition du <i>lean</i> .....	19
1.2.2. Structure de l'édifice du <i>lean</i> .....	19
<b>1.3. Types de gaspillages</b> .....	<b>22</b>
<b>1.4. La philosophie <i>lean</i></b> .....	<b>24</b>
<b>1.5. Exemple d'outils</b> .....	<b>25</b>
1.5.1. Hoshin Kanri .....	25
1.5.2. L'atelier Kaizen .....	26
1.5.3. A3 Systematic Problem Solving .....	27
<b>2. Le processus de certification et libération des lots de médicaments au sein du département de l'assurance qualité produit</b> .....	<b>31</b>
<b>2.1. Définition et caractéristiques des médicaments injectables</b> .....	<b>31</b>
2.1.1. Définition du médicament .....	31
2.1.2. Propriétés et fabrication de médicaments stériles .....	32
<b>2.2. Le dossier de lot : un document essentiel pour assurer la qualité du médicament</b> .....	<b>34</b>
2.2.1. Notion de lot pharmaceutique .....	34
2.2.2. Le dossier de lot.....	34
<b>2.3. La Personne Qualifiée / Pharmacien Responsable et ses responsabilités</b> .....	<b>35</b>
<b>2.4. Activités de certification et de libération des lots</b> .....	<b>37</b>
2.4.1. La certification.....	37
2.4.2. La libération des lots .....	41
<b>3. Application du Toyota KATA à l'optimisation de la confirmation des lots</b> .....	<b>43</b>
<b>3.1. Flux de certification des lots insuliniques</b> .....	<b>43</b>
3.1.1. Contexte industriel : Description du process de fabrication.....	43
3.1.2. Flux de la revue et de libération des dossiers des lots.....	44
3.1.2.1. Confirmation des lots de produits semi-finis .....	44
3.1.2.2. Libération des lots de produits finis .....	46
<b>3.2. Interprétation d'une cartographie des chaînes de valeurs</b> .....	<b>46</b>
3.2.2. Présentation des objectifs du site pour l'année 2019 .....	49

3.3.	Leviers d'actions pour l'optimisation de la confirmation des lots de produits semi-finis pour contribuer à la réduction du <i>leadtime</i> du site.....	49
3.4.	La méthode Toyota KATA : un exemple d'outil <i>lean</i> .....	50
3.4.1.	Principe de la méthode.....	51
3.4.2.	Rôles attribués aux participants du board.....	53
3.4.3.	Les cinq questions de coaching du KATA.....	53
3.5.	Application de la méthode Toyota Kata à l'optimisation du flux de la revue des rapports des fluides critiques et à l'ouverture des déviations .....	54
3.5.1.	Board KATA sur le <i>leadtime</i> de revue des rapports des fluides critiques	55
3.5.1.1.	Contenu des rapports des fluides critiques.....	55
3.5.1.2.	Compréhension et schématisation du flux des rapports des fluides critiques.....	56
3.5.1.3.	Définition de l'état actuel.....	57
3.5.1.4.	Définition de la condition cible .....	58
3.5.1.5.	Définition des points bloquants .....	58
3.5.1.6.	Détails organisationnels du board .....	58
3.5.1.7.	Mesure de l'efficacité des cycles PDCA réalisés sur l'atteinte de la condition cible.....	59
3.5.2.	Récapitulatif des résultats à l'issue des deux boards KATA.....	63
4.	Discussion.....	65
4.1.	Difficultés rencontrées et prise de conscience des points clés pour la réussite d'un projet d'amélioration continue .....	65
4.2.	Ressenti personnel sur l'efficacité du KATA .....	67
4.3.	Bilan sur les résultats obtenus et proposition d'axes d'amélioration.....	67
4.4.	La quatrième révolution industrielle, un vecteur d'opportunités d'améliorations industrielles.....	69
4.5.	Le <i>lean</i> et ses limites dans l'industrie pharmaceutique .....	71
	Conclusion.....	72

## **Abréviations**

**ANSM** : Agences Nationale de Sécurité du Médicament

**ANP** : Approval for Next Process (Approbation pour le process suivant en Français)

**AP** : Aseptic Production (Production Aseptique en Français)

**AQ** : Assurance Qualité

**A3 SPS**: A3 Systematic Problem Solving (Résolution systématique de problème A3)

**BPD** : Bonnes Pratiques Documentaires

**BPF** : Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP pour Good Manufacturing Practices en Anglais)

**CQ** : Contrôle Qualité

**DFP** : Diabete Finished Product (Produit fini pour diabète en Français)

**EM** : Environmental Monitoring (Monitoring Environnemental en Français)

**KPI** : Key Performance Indicator (Indicateur Clé de Performance en français)

**PAQ** : Pharmacien Assurance Qualité

**PDCA**: Plan, Do, Check, Act

**PEMS**: Production Environmental Monitoring System

**PF**: Produit Fini

**PPI** : Pour Préparation Injectable

**RFT** : Right First Time (Bon du premier coup en Français)

**SF** : Semi-Fini

**SOP** : Standard Operation Procedure (Procédure Opératoire Standardisée en Français)

**TAQ** : Technicien Assurance Qualité

**ZAC** : Zone à Atmosphère Contrôlée

## Introduction

Depuis les années 1990, le secteur de l'industrie pharmaceutique a connu de profondes mutations à tous les niveaux qui ont conduit à une réduction des profits des big pharmas.

Le nombre de nouvelles molécules stagne voire régresse tandis qu'un grand nombre de pathologies prend une place importante parmi une population vieillissante comme le cancer, les pathologies du système nerveux central, pathologies qui restent sans traitement curatif à l'heure actuelle. La mise sur le marché d'un médicament est longue et coûteuse, cela peut prendre une dizaine d'année et coûter jusqu'à 2,5 milliards d'euros. Pour pallier à ces difficultés, le monde de la Recherche est en pleine transition vers de nouvelles technologies très prometteuses comme les biotechnologies, les dispositifs médicaux ou encore l'intelligence artificielle. Ces nouveaux traitements sont très coûteux du fait des lourds investissements en recherche et développement mais également parce qu'ils sont de plus en plus personnalisés.

Un autre défi auquel doit faire l'industrie pharmaceutique concerne les brevets. En effet, un grand nombre d'entre eux arrivent à expiration après 20 ans de monopole et le développement et la prescription des médicaments génériques exercent une forte pression sur les prix.

La réglementation autour du médicament se complexifie : la mise sur le marché de nouveaux médicaments est de plus en plus difficile, l'augmentation des normes de qualité et environnementales contraignent les laboratoires à produire les médicaments dans des zones confinées et engendrent des coûts élevés sur les sites de production. L'augmentation des investissements pour la production de médicaments a pour conséquence directe, l'internationalisation des sites de fabrication, notamment pour la production des matières premières, dans des pays où la main d'œuvre est docile et moins onéreuse et la réglementation moins contraignante. A cela s'ajoute le phénomène de concentration de la production des matières premières, reposant parfois sur un seul site de fabrication pour l'approvisionnement des principes actifs par exemples. De ce fait, un incident sur la production de ces matières premières peut conduire à tout moment à une rupture de stock.

C'est donc dans ce contexte en pleine mutation et très concurrentiel que les big pharmas évoluent aujourd'hui. Les usines doivent être de plus en plus performantes et rentables. Ces dernières cherchent à travailler en flux tendu et réduisent leur stock dans le but de faire des économies.

Le délai de livraison (ou *leadtime delivery* en anglais, c'est-à-dire, le temps qui s'écoule entre le passage d'une commande fournisseur et la livraison de la marchandise au client), est un indicateur pertinent pour travailler sur la réduction du temps de production d'un médicament et sur sa période de stockage.

Réduire le délai de livraison représente également un élément clé pour remporter les appels d'offre dans un monde de plus en plus concurrentiel et pour répondre aux attentes des patients qui veulent avoir des produits avec la durée de vie restante la plus longue possible.

Afin de travailler sur la réduction du délai de livraison, les industries doivent mener à bien des initiatives d'amélioration continue tout au long du parcours du médicament au sein du site de production.

La première partie de cette thèse sera consacrée à la présentation du *lean* : historique, principes et présentation d'une méthode d'amélioration continue, le Toyota KATA. Dans une deuxième partie, seront abordées la notion de médicament et les missions de l'assurance qualité autour de la certification des lots de médicaments. Enfin, la troisième partie sera dédiée à deux exemples d'application de la méthode Toyota KATA à l'optimisation du temps dédié à la confirmation des lots à l'assurance qualité production aseptique sur un site de production de médicaments stériles. En effet, il s'agit d'une activité sur laquelle il est bénéfique de travailler pour la réduction du *leadtime* du site de production.

---

## **Partie 1**

---

### ***Le lean***

## **1. Le lean**

### **1.1. Evolution des systèmes de production industrielle : du taylorisme au lean**

Pendant plusieurs siècles et ce, jusqu'à la seconde révolution industrielle, la production artisanale était le mode de production prédominant. Les employés étaient très qualifiés et fabriquaient des objets en petites séries. Durant la deuxième révolution industrielle qui a lieu à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, bon nombre d'ingénieurs, notamment dans le domaine de l'automobile se sont penchés sur les différents moyens pour améliorer la performance industrielle. Trois principales méthodes d'organisation du travail en ressortent : le taylorisme, le fordisme et le toyotisme. Cette période de mutation va changer radicalement la manière de produire des biens et des services, on parle alors de la production de masse.

#### **1.1.1. Frederick Taylor et l'organisation scientifique du travail (OST)**

Frederick Winslow Taylor (1856-1915), ingénieur américain dans le domaine de l'automobile, est considéré comme étant le précurseur du *lean*. Celui-ci introduit l'organisation scientifique du travail (OST) appelée également Taylorisme dont il publie les grands principes en 1911. Il s'agit d'une méthode visant à aboutir à un gain de productivité par le biais d'une meilleure gestion du travail.

Son approche s'articule autour de deux dimensions :

- la dimension verticale : le principe est de séparer les tâches entre les concepteurs (ingénieurs) et les exécutants (ouvriers). On appelle les ingénieurs les « cols blancs » du fait de la couleur du col de leur chemise, et les « cols bleus » les ouvriers du fait de la couleur de leurs habits de travail.
- la dimension horizontale : il s'agit ici de parcelliser les activités de production en une succession de tâches simples, qui sont chacune attribuée à un ouvrier spécialisé. L'ouvrier est amené à réaliser une tâche bien spécifique et répétitive. Ce mode de fonctionnement vise à supprimer également tout déplacement inutile : c'est l'introduction du travail à la chaîne.

Le taylorisme s'est révélé être un succès : son application a permis une hausse de la productivité, une réduction des salaires du fait d'une faible qualification des employés. De nombreuses personnes alors au chômage ont pu trouver un travail.

#### **1.1.2. Henry Ford et la production de masse**

Henry Ford (1863-1947) introduit un système de production de masse à la production automobile, appelé également le Fordisme. Ce modèle, inspiré de celui du Taylorisme, ajoute d'autres principes tels que :

- La chaîne de production : les ouvriers travaillent désormais sur des chaînes de montage.
- La standardisation : tous les produits sont identiques pour faciliter la production.

- L'augmentation des salaires : les ouvriers gagnent plus en augmentant leur productivité. L'augmentation de leur pouvoir d'achat permet une croissance de la demande de biens et les débuts de la consommation de masse.

Cette nouvelle approche a permis de passer d'un mode de fabrication artisanale de voitures à un mode de fabrication industriel avec lignes d'assemblage. Ceci a permis de réduire considérablement les coûts et de ne plus avoir de main d'œuvre spécialisée.

En 1914, les usines Ford produisent la célèbre Ford T uniquement par la chaîne d'assemblage, permettant ainsi d'optimiser le temps de production. 93 minutes seulement étaient nécessaires pour assembler une Ford T. Ce modèle sera produit en plus d'un million d'exemplaires en 1922, un résultat encore impressionnant aujourd'hui.

Dans les années 40, ce modèle est critiqué. Le travail à la chaîne est jugé déshumanisant. En témoigne le célèbre film, « les temps modernes » de Charlie Chaplin, une satire de l'organisation scientifique du travail. Celui-ci dénonce les conditions des ouvriers, réalisant machinalement leurs tâches de façon répétitive et sans réfléchir, au rythme des convoyeurs.

### **1.1.3. Le Toyotisme**

Dans les années 1950, Toyota devait produire des voitures à des coûts très bas pour être compétitif sur le marché. A cette époque, les méthodes de production développées par Taylor et Ford n'étaient pas applicables au Japon et le pays souffrait encore des séquelles qu'avait laissées la seconde guerre mondiale.

Afin de redynamiser l'industrie automobile, une équipe d'ingénieurs du groupe Toyota voyage jusqu'aux Etats-Unis pour visiter les chaînes de production de Ford.

L'équipe se rend compte que le système de production de masse appliqué dans les usines de Ford doit être adapté au marché japonais, plus petit et plus fragile. Une fois l'équipe rentrée au Japon, l'entreprise Toyota se met à produire en petites séries.

(1)

L'ingénieur industriel Taiichi Ohno (1912-1990) implémente un mode d'organisation de la production industrielle novateur dans le but d'égaliser la productivité de Ford : le Système de Production Toyota (TPS) ou Toyotisme. Le toyotisme consiste en une amélioration du taylorisme et du fordisme et a pour objectif de réduire les coûts de production, éviter à tout prix la surproduction, réduire les délais et produire de la meilleure qualité possible.

Le toyotisme fait disparaître la division horizontale du travail et laisse place à une plus grande polyvalence pour les employés. La division des tâches n'a plus lieu d'exister comme il était question dans le système de production de Ford.

Les ouvriers se voient aussi accorder plus de responsabilités, désormais, ils sont encouragés à exposer les problèmes rencontrés et à participer à la recherche de solutions correctives. Le toyotisme favorise également les travaux en équipes et le développement de la culture d'amélioration continue grâce à la démarche Plan – Do - Check – Act (PDCA).

Par ailleurs, deux concepts clés sont introduits par Taiichi Ohno : la production « Just-In-Time » (en juste-à-temps) et la qualité opérationnelle, concepts qui constituent les piliers du « Toyota Production System » qui sera détaillé dans la partie 1.2. *Définition du lean et maison Toyota Production System.*

La méthode d'Ohno repose également sur le respect de la règle des cinq zéros (2) :

- zéro délai : les produits sont fabriqués dans les délais les plus courts possibles pour pouvoir résister à la concurrence.
- zéro stock : il s'agit de pouvoir mettre à disposition les bons produits au bon moment pour minimiser les coûts de stockage.
- zéro papier : cela consiste à réduire au maximum la paperasserie, rendue notamment possible par le kanban.
- zéro défaut : Réduire les défauts au maximum et essayer de produire des bonnes pièces du premier coup permettent de réduire les coûts de réparations ou de retours et de satisfaire le client.
- zéro panne : L'idée du zéro panne est de mettre en place le principe de maintenance préventive afin d'éviter l'occurrence de pannes.

Cette méthode des cinq zéros vise à diminuer les coûts et lutter contre les différents types de gaspillages.

Au-delà du secteur automobile, le toyotisme va être diffusé dans le monde entier à partir de l'année 1973, marquée par le premier choc pétrolier et va révolutionner toute l'industrie.

#### **1.1.4. Apparition du mot *lean*, inventé par les américains**

A la fin du XXème siècle, le *Lean* s'ancre comme une généralisation et interprétation du TPS, créé par Toyota, aux autres secteurs que celui de l'automobile.

C'est en 1988 que le terme *Lean* fait son apparition pour la première fois dans l'article publié par l'Américain John Krafcik et qui s'intitule « *Triumph of the Lean Production System* ». A travers cet article, John Krafcik utilise le mot *lean* pour désigner le TPS et explique l'intérêt de la mise en place d'une démarche *lean* pour améliorer les performances d'une industrie en termes de productivité et de qualité. (3)

Il faut attendre l'année 1990 et la publication du livre « *The machine that changed the world* » pour que le terme *Lean* s'internationalise. Ce best-seller est le fruit du travail réalisé par James P. Womack, Daniel T. Jones et Daniel Roos, trois chercheurs du MIT (Massachusetts Institute of Technology). Ils ont été réquisitionnés par de grands groupes industriels de l'automobile aux USA pour étudier le système de production Toyota et comprendre ses secrets de réussite. Ils mettent en exergue les avantages du « *lean manufacturing* » en comparaison avec le système de production de masse et les méthodes artisanales utilisées auparavant. (4)

Le *lean* fait référence à un modèle permettant d'améliorer un processus en visant un état idéal centré sur la satisfaction du client et en faisant la chasse aux gaspillages et à la non-qualité, par l'implication de l'ensemble des employés dont les initiatives sont liées par des principes communs.

Le *Lean* manufacturing a depuis, été largement repris dans la littérature et par de nombreux dirigeants d'entreprises dans le monde. On parle d'ailleurs aujourd'hui de *lean* management car le *lean* est appliqué dans bien d'autres domaines que celui de l'industrie tel que la finance, l'informatique ou encore la santé. (5)

## 1.2. Définition du *lean* et maison Toyota Production System

### 1.2.1. Définition du *lean*

Le terme « *Lean* » peut être traduit par « maigre », « sans gras ».

L'adoption d'une bonne hygiène de vie, la pratique une activité physique fréquente et une alimentation saine au quotidien contribuent au maintien d'un poids stable.

Si on raisonne maintenant dans un contexte industriel, se débarrasser des graisses superflues fait référence à la réduction des coûts et à l'exploitation des leviers de croissance. Le *lean*, c'est la chasse aux gaspillages. C'est avant tout un état d'esprit : être prêt à s'investir sur la durée et à accepter les changements.(6)

### 1.2.2. Structure de l'édifice du *lean*

La maison Toyota Production System est un excellent moyen d'expliquer les principes du *lean*. La maison est le symbole de la stabilité. La culture de l'amélioration continue est représentée par un bloc central entouré de deux piliers (figure 1).

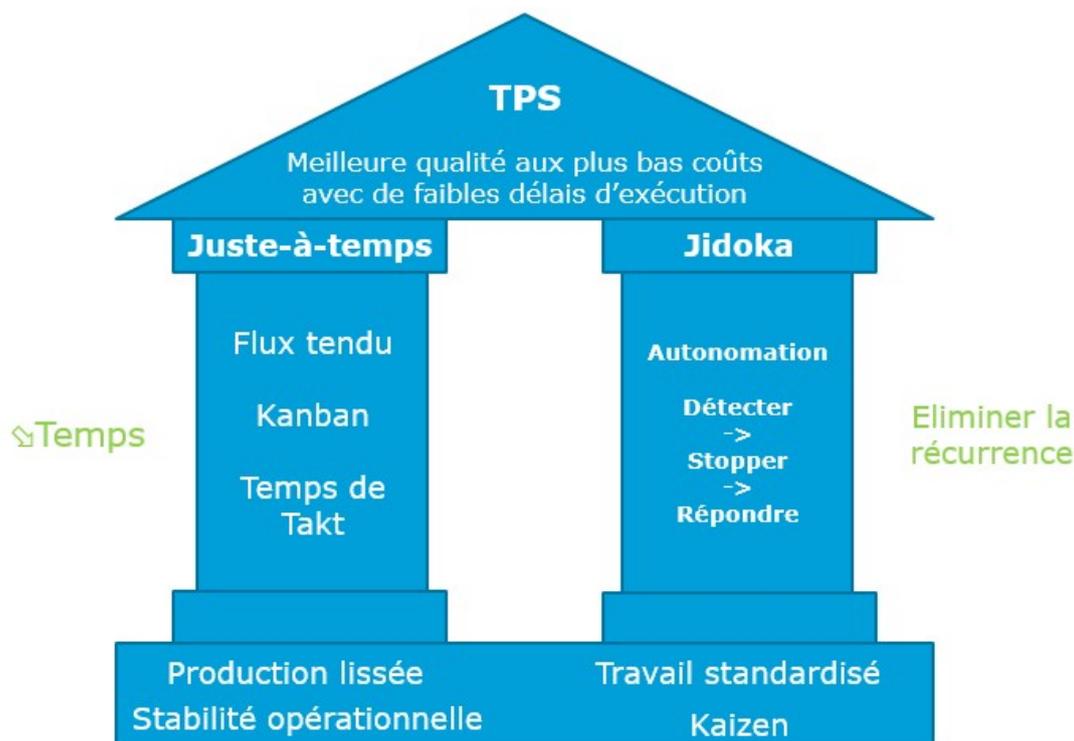


Figure 1. Maison TPS

Le toit de la maison représente la finalité de l'organisation *lean*. Il comporte les trois objectifs globaux du TPS (également appelé tryptique du *lean*) : qualité supérieure, réduction des coûts et délais de livraison par l'élimination des gaspillages. Afin de répondre à ce triangle d'or, la maison est composée de plusieurs éléments clés.

Cette représentation architecturale du *lean* repose sur deux piliers permettant d'atteindre les objectifs de performance et d'excellence industrielle : le Jidoka et le « Just-In-Time ».

- **Le Jidoka**

Le Jidoka se traduit par autonomation en français, un néologisme forgé par la contraction des termes autonomie et automatisation. Il s'agit d'un principe permettant aux employés de repérer rapidement un problème et de le résoudre de façon efficace. Les machines sont équipées d'un système d'arrêt automatique lors de la détection d'un défaut permettant de signaler la défaillance pour éviter que celui-ci passe à une autre étape de la production.

- **Le « Just-In-Time » ou juste-à-temps**

Le principe du juste-à-temps est de produire la quantité de pièces exacte commandée par le client, à la date demandée et ceci, le plus rapidement possible. L'avantage du juste-à-temps est d'être en capacité de répondre à l'évolution de la demande au jour le jour. Pour s'approcher le plus possible de cet objectif, les principes du flux tendu, le Kanban et le Takt Time doivent être appliqués pour pouvoir gérer les différents flux de l'usine.

- Le **flux tendu** est une méthode d'optimisation de la production selon lequel les quantités produites correspondent au plus près de la demande du marché. La production est « tirée » par la demande, d'où le terme de « production en flux tendu ».
- Le **Kanban** est un terme japonais qui peut être traduit par « étiquette » en français. C'est un système visuel qui prend l'aspect d'une fiche cartonnée qui matérialise les informations liées au produit (références de l'article...). Cette fiche est créée lors d'une commande passée par un client et matérialise les informations de cette commande. Cet outil permet de maîtriser le flux des composants dans une usine. Il permet de communiquer les informations de maintenance, de production, de transport et d'éviter la génération de gaspillages, notamment ceux dûs à la surproduction.
- Le **Takt Time** est un terme allemand qui désigne la cadence. Il représente la durée idéale de fabrication d'un produit pour répondre à la demande du client. Il est calculé en divisant le temps total disponible par jour pour la production (temps d'ouverture), par le nombre d'unités demandés par le client par jour. Cet outil permet de donner une cadence à la production afin d'organiser le travail et les disponibilités des équipements.

Les piliers de la maison ne sont pérennes que si les fondations sont solides. Ces fondations forment la culture de l'organisation :

- **Travail standardisé :**

Taiichi Ohno disait « il n'y a pas de Kaizen sans standardisation ». En effet, entreprendre des initiatives d'amélioration continue va de paire avec la mise en place d'un travail standardisé. L'un ne va pas sans l'autre.

Le travail standardisé consiste à définir clairement l'ensemble des tâches à réaliser, le plus efficacement possible, dans un processus de fabrication à travers de la documentation compréhensible par tous. En appliquant les instructions, l'employé est censé avoir toutes les cartes en main pour accomplir ses tâches sans perdre de temps et sans générer de gaspillages.

Grâce au travail standardisé, la variabilité opérationnelle entre deux employés est minimisée.

- **Heijunka ou lissage de la production**

Le lissage de la production est un fondamental du *lean manufacturing*. Il repose sur la planification dans le temps de la production suivant une quantité moyenne à produire.

En lissant la production, on supprime les variabilités et on optimise les ressources.

Le nivellement de la production se fait aussi bien par le volume (quantités de produits fabriqués) que par les mix produits (diversité des produits fabriqués) sur une période.

Cette technique permet de planifier et d'équilibrer le programme de fabrication d'une usine déterminée sur la base de l'analyse de la demande moyenne des produits. La production est étalée dans le temps afin de produire chaque jour une quantité similaire de produits et le même mix produits.

Cette méthode est notamment très utilisée quand il est question d'un produit coûteux à produire et qui fait l'objet de commandes irrégulières.

- **Kaizen**

Le mot Kaizen résulte de la fusion de deux termes japonais : Kai pour « changement » et Zen pour « bien ». Kaizen signifie amélioration continue.

Cette méthode consiste à mettre en œuvre de multiples outils d'amélioration qui sont simples d'utilisation, peu coûteux et accessibles à tous au quotidien. En d'autres termes, la méthodologie Kaizen consiste à résoudre un problème en équipe en mettant en place une succession de petites améliorations.

- **Stabilité**

La stabilité est la dernière fondation de l'édifice *lean*. Il s'agit d'un prérequis fondamental du TPS. Elle doit être assurée à tous les niveaux pour assurer le tryptique du *lean*. La stabilité d'un process peut être assurée par la maîtrise des « 5M » : Méthode, Main d'œuvre, Machines, Matières, Milieu.

Une maison ne peut être construite que si elle est fondée sur des dalles solides et stables. Ces dernières sont représentées dans la maison TPS par un personnel motivé et engagé.

### **1.3. Types de gaspillages**

Le *lean* management est une méthodologie centrée sur l'excellence opérationnelle et qui passe notamment par la réduction du gaspillage. On distingue trois sources de gaspillages : les Muda, les Mura et les Muri (7).

- Les Muri (surcharges) traduisent une charge de travail excessive.
- Les Mura font référence à un manque de standards.
- Les Muda ou gaspillages sont des activités qui ne génèrent pas de valeur ajoutée. On distingue huit sources différentes de muda (8).

L'identification de ces huit sources de gaspillages (voir figure 2) dans un projet permettra de mettre en place des initiatives pour les éradiquer et de réduire les coûts qui y sont associés.

#### **1) La surproduction**

Les gaspillages liés à la surproduction surviennent lorsque l'on produit plus que ce dont le client a demandé. Cela crée un encombrement inutile de stocks qui ne seront pas forcément vendus et un ralentissement du flux. Une solution est de produire à la commande par exemple.

#### **2) Temps d'attente**

Des moments d'attente peuvent être provoqués par une mauvaise organisation et répartition des tâches et sont le résultat d'une perte de fluidité pour l'entreprise. Il est donc important d'optimiser sa planification et son organisation en interne pour gagner en fluidité.

#### **3) Les traitements inutiles ou surprocessing**

Il s'agit d'étapes présentes dans le process qui ne sont pas utiles et qui n'apportent rien pour le client (ex : contrôles trop nombreux dans le processus de fabrication). Le risque pour l'entreprise est de faire de la sur-qualité et de voir diminuer la marge réalisée sur les produits fabriqués.

#### **4) Le surstockage**

Les stocks excessifs sont généralement représentatifs de processus de production non optimisés : planification inadaptée, surproduction...

#### **5) Transports et déplacements inutiles**

Ce type de gaspillage consiste à faire des voyages à vide, réaliser des déplacements physiques qui n'apportent aucune valeur ajoutée.

## 6) Les défauts et erreurs

Ce type de gaspillage englobe les défauts qui nécessitent une retouche, les retours clients. Le non-respect des normes et des bonnes pratiques entraîne une qualité insuffisante et une insatisfaction du client. Il en résulte également une perte de temps et d'argent pour l'entreprise. D'où l'importance de fabriquer des produits bons du premier coup (RFT pour « Right First Time » en anglais) et d'avoir des procédures robustes.

## 7) Mouvements inutiles

La conception des postes de travail est parfois non ergonomique et inadaptée et conduit à une diminution de l'efficacité des employés dans la réalisation de leurs tâches.

## 8) La sous-utilisation des compétences

Il arrive que les connaissances des employés ne soient pas correctement exploitées en entreprise. Il s'agit d'une perte aussi bien pour l'employé que l'employeur et fréquemment d'une source de démotivation pour l'employé.



Figure 2. Les 8 gaspillages (9)

## **1.4. La philosophie *lean***

Le *lean thinking* ou philosophie *lean* fait référence à une entreprise qui a intégré dans son quotidien et sa culture, tous les principes du *lean*. Les cinq principes du *lean thinking* sont énoncés dans le livre « *Lean thinking* » publié en 1996 par Womack, Jones et Roos. (10)

### **1. Définir la valeur**

La valeur peut être traduite comme étant l'ensemble des caractéristiques d'un produit répondant au besoin du client.

### **2. Identifier le flux de valeur**

Il est question d'identifier les activités qui se succèdent pour la fabrication du produit.

L'outil idéal pour cette analyse est la VSM (Value Stream Mapping), il s'agit d'une cartographie des flux de production qui permet d'identifier les activités sans valeur ajoutée et qui représentent une perte pour l'entreprise.

### **3. Favoriser l'écoulement du flux**

C'est s'assurer que les activités ayant de la valeur se succèdent sans interruption tout le long du process de production et ne subissent pas de temps d'attente.

### **4. Tirer la production**

C'est privilégier un flux tiré, ou l'on produit uniquement ce qui est demandé par le client au bon moment.

### **5. Viser la perfection**

Il s'agit de rechercher en permanence la perfection par l'application de méthodes d'amélioration continue. La pensée *lean* doit faire partie intégrante de la culture de l'entreprise.

## 1.5. Exemple d'outils

Voyons à présent des exemples d'outils utilisés dans une démarche d'amélioration continue. Les trois outils présentés ci-après permettent de montrer que le choix de l'outil n'est pas à négliger. Il dépend de l'ampleur de l'objectif à atteindre et du temps accordé pour atteindre cet objectif.

### 1.5.1. Hoshin Kanri

Au sein d'une entreprise, il est primordial que l'ensemble des employés, cadres et la direction soient alignés sur une vision et aspirent des objectifs qui nourrissent cette vision. Le cas contraire mettrait en péril le bon fonctionnement de l'entreprise.

L'outil Hoshin Kanri est un outil utilisé pour planifier une stratégie d'amélioration continue d'une entreprise et orienter l'ensemble des salariés vers cette stratégie commune.

Les termes Japonais Hoshin et Kanri signifient respectivement « direction » et « management ». Il s'agit donc d'une méthode d'alignement et de déploiement d'une stratégie auprès de tous les employés d'une structure.

L'utilisation de l'Hoshin Kanri consiste donc à définir une stratégie globale pour l'entreprise et à la déployer à plusieurs niveaux.

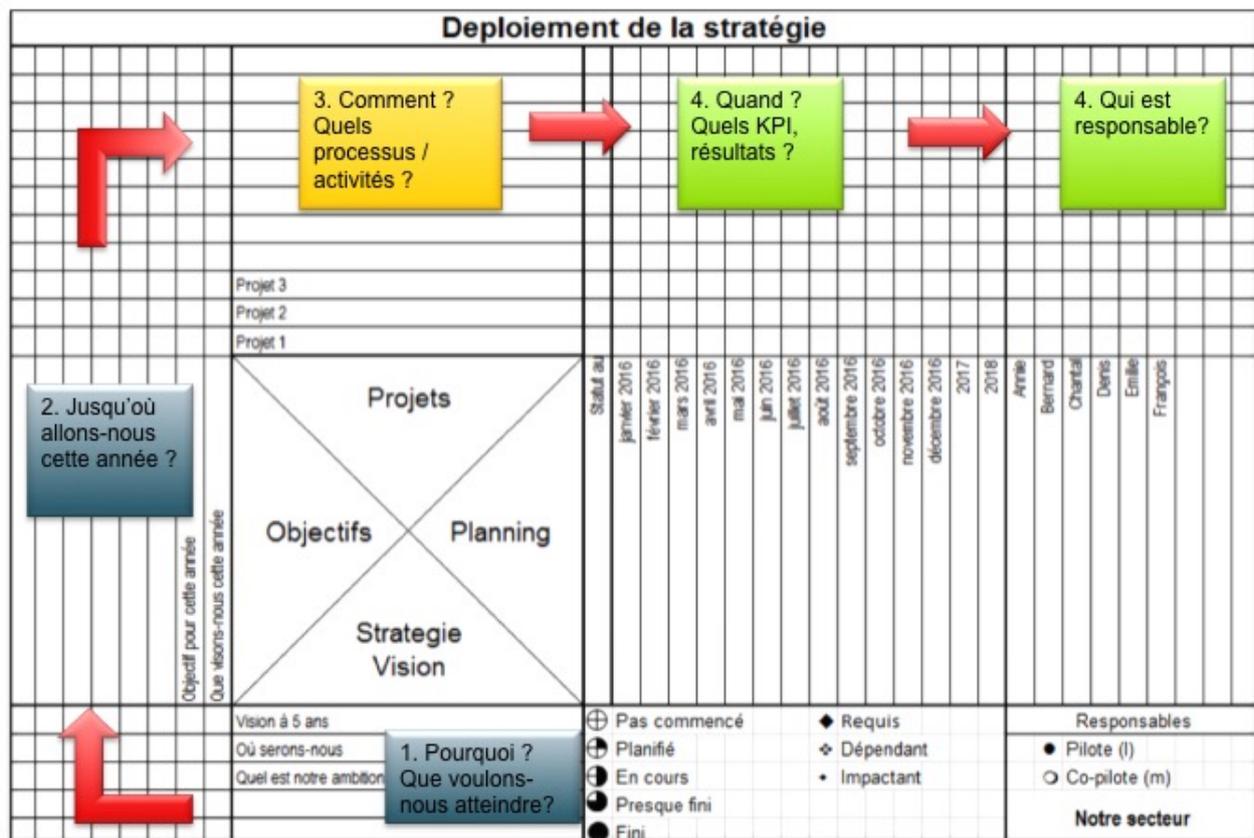
Plusieurs objectifs vont être définis pour tendre le plus possible vers cette vision commune. La stratégie est déployée à travers une matrice en X qui sert de document support et qui s'utilise de la façon suivante:

1. La première étape à renseigner dans la matrice est la vision que l'entreprise souhaite avoir pour les cinq prochaines années, les axes de percée.
2. Devant cette vision, vient ensuite l'étape où il faut définir des objectifs à déployer à plus court terme (dans l'année à venir). Ces objectifs viennent supporter la vision à long terme définie dans la première étape.
3. Devant l'ensemble des objectifs définis, le management va ensuite être amené à définir des projets à mettre en place et des actions à prendre dans les différents départements et services.
4. Afin de suivre la progression et l'impact de ces projets, des indices de performances clés (Key performance indicator – KPI) vont être définis.

A chaque intersection entre deux lignes de différentes parties sont renseignés des symboles représentant une possible corrélation et l'avancement entre les deux.

Ces quatre parties de la matrice X sont retrouvées sur la figure 3 (11).

L'Hoshin Kanri est donc un outil de planification stratégique qui permet à la direction d'une entreprise de piloter des initiatives d'améliorations à travers l'ensemble de ses départements à moyen et long termes.



**Figure 3. Matrice en X pour le déploiement de l'outil Hoshin Kanri**

### 1.5.2. L'atelier Kaizen

Le Kaizen peut être défini comme étant une approche structurée d'un workshop pour trouver et mettre en place une solution à la cause d'un problème.

Les workshops Kaizen permettent de trouver des solutions qui sont pérennes, surtout lorsqu'elles concernent plusieurs départements.

Comment se déroule un atelier Kaizen ?

1. Définir un point d'amélioration précis.
2. Inviter les personnes concernées par le sujet défini.
3. Avant de débiter l'atelier, il conviendra de définir l'état actuel de la situation en recueillant un maximum de données.
4. Pendant l'atelier, les participants commencent par définir une situation future puis réfléchissent à l'élaboration d'un plan d'action. Ces actions sont à répartir le plus clairement possible entre les participants, et ce, avec des dates limites. Il conviendra également de déterminer les indicateurs de performance pour mesurer l'efficacité des actions.
5. La période suivant l'atelier Kaizen permettra aux participants de mener à bien les actions définies. Une fois réalisées, la dernière étape consistera à mesurer les résultats du plan d'action.

Pour chacune des solutions implémentées suite au workshop Kaizen, le groupe de travail veillera à atteindre l'atteinte de l'amélioration ciblée et du maintien de cette dernière dans les trois mois suivant le workshop.

Les Kaizen sont réalisés sur quelques jours par les collaborateurs travaillant sur le processus en cours d'amélioration.

### 1.5.3. A3 Systematic Problem Solving

La résolution de problèmes permet d'améliorer le business. Un problème commence souvent « petit » mais lorsque l'on attend trop longtemps pour l'éliminer, il s'étend.

Il existe plusieurs situations à distinguer lorsqu'un problème est détecté,

- Si l'on connaît sa cause et que l'on sait où, comment et qui peut agir, alors l'équipe a souvent recours à l'utilisation d'un magnet apposé sur le board performance animé quotidiennement. Il s'agit souvent de problèmes quotidiens ou hebdomadaires qui sont gérés par l'équipe.
- Si le problème survient à plusieurs reprises ou que la cause n'est pas évidente, l'utilisation de la méthode A3 Systematic Problem Solving (A3 SPS) est nécessaire.

Le terme « A3 » tire son origine du format d'impression du support. En effet, historiquement, ce format était très apprécié car il s'agissait de la taille maximale que l'imprimante pouvait accepter. SPS signifie Systematic Problem Solving (ou résolution systématique de problème en français).

L'A3 SPS est un outil développé par Toyota facilitant la résolution d'un problème et qui :

- Soutient une approche structurée en 8 étapes,
- Aide à communiquer / partager de données et des informations,
- Incite à une réflexion approfondie.

Voyons à présent le contenu de la trame à suivre de l'A3 SPS (figure 4).

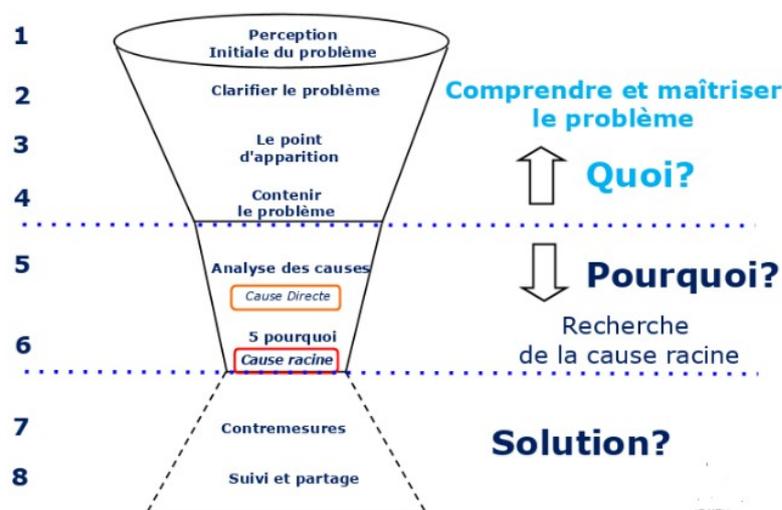


Figure 4. Etapes de l'A3 SPS

## **Etape 0 : Disposer de tous les interlocuteurs**

Afin de travailler le plus efficacement possible, il est primordial de faire en sorte de réunir les profils suivants pour les workshops : assurance qualité, expert, opérationnels mais également des personnes ne maîtrisant pas le sujet de l'A3 SPS (ces derniers peuvent poser des questions permettant de soulever des points qui paraîtraient évidents pour les personnes travaillant sur le process au quotidien).

## **Etape 1 : La perception initiale du problème**

L'idée de cette première étape est de décrire l'écart par rapport à un objectif ou une spécification. L'important est d'utiliser des données fondées.

## **Etape 2 : La clarification du problème**

Chercher à mieux comprendre Le problème, tel est l'enjeu de cette seconde étape.

Pour se faire, il est souvent nécessaire d'observer sur le terrain (Go-Look-See), de décrire le problème avec des données et faits (graphiques, photos...) et enfin de tracer l'historique du problème jusqu'à la déclaration de l'évènement.

Il est également opportun de décomposer le problème et de déterminer qui sont les contributeurs principaux (dans certains cas, cette étape peut initier plusieurs A3-SPS). On essaye donc d'identifier le problème (typiquement le contributeur principal) et l'objectif à atteindre (c'est à dire, le résultat si le contributeur principal est traité).

## **Etape 3 : Le point d'apparition**

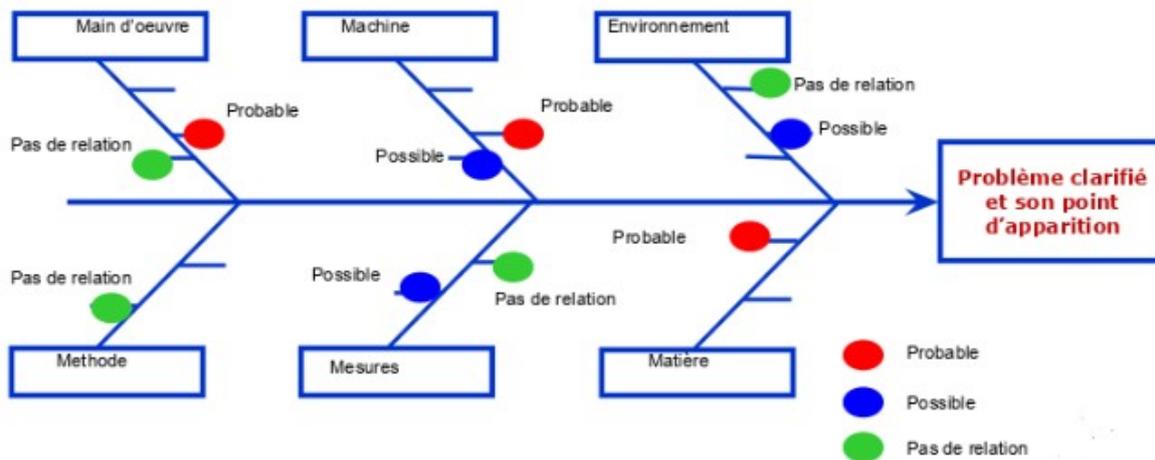
C'est seulement après avoir clarifié le problème (c'est-à-dire, la réalisation de l'étape) qu'il est possible de rechercher son point d'apparition. Pour se faire, il peut être utile d'aller voir le flux, l'enchaînement des activités, et de remonter le flux afin de déterminer à quel endroit naît le problème. En effet, on ne peut confirmer le point d'apparition d'un problème que si et seulement si l'on a à disposition des faits et des preuves fondées.

## **Etape 4 : Contenir le problème**

Le but est de mettre en place des solutions provisoires afin de sécuriser le process, la qualité et la sécurité du patient. L'endiguement du problème doit être mis en place le plus tôt possible, c'est-à-dire avant même de se lancer dans la clarification du problème. Ces solutions provisoires doivent être le plus proche possible du point d'origine.

## **Etape 5 – Recherche des causes possibles**

Le diagramme d'Ishikawa (figure 5) est un outil de brainstorming permettant de collecter de nombreuses idées sur les causes possibles du problème. Les causes possibles et probables sont sélectionnées par l'équipe participant à l'A3 SPS.



**Figure 5. Outil Ishikawa**

### **Etape 6a – Investigation/test**

La réalisation du diagramme d'Ishikawa doit permettre la conduite de tests et investigations afin de valider les hypothèses concernant les causes possibles du problème. Ces tests doivent être définis précisément et objectifs.

### **6b – Les 5 pourquoi**

La méthode des 5 pourquoi permet de passer de la cause directe à la cause racine. Elle est réalisée en équipe pour s'assurer que chaque « parce que » s'appuie sur des faits et preuves.

### **Etape 7 – Les contre-mesures**

Une contremesure peut être définie comme étant l'action spécifique permettant de traiter la cause racine du problème. Une contremesure doit donner lieu à un changement durable.

Les actions correctives et/ou préventives qui vont permettre de traiter les causes directes doivent également être inscrites dans cette partie. Ensuite, afin de confirmer leur efficacité, chaque contremesure doit être évaluée à son tour.

Enfin, les solutions provisoires (étape 4) souvent lourdes/coûteuses doivent être retirées.

### **Etape 8 – Partager**

La dernière étape de l'A3 SPS est de communiquer les résultats de l'analyse et de partager les apprentissages auprès des autres secteurs. Car les équipements et process de ces derniers pourraient connaître des problèmes similaires.

L'A3 SPS est peut donc être utilisé par tous et permet de trouver la cause racine d'un problème et mettre en place des actions robustes pour éviter sa récurrence et tout cela en peu de temps (environ 3h).

---

## **Partie 2**

---

**Le processus de certification et libération des lots de médicaments au sein du département de l'assurance qualité produit**

## **2. Le processus de certification et libération des lots de médicaments au sein du département de l'assurance qualité produit**

L'Assurance Qualité (AQ) est définie selon la norme ISO 9000 : 2015 comme étant la « partie du management de la qualité visant à donner confiance par la conformité aux exigences pour la qualité » (12).

En ce qui concerne les produits pharmaceutiques, l'AQ peut être déclinée en fonction des différentes étapes de la vie du médicament tels que l'élaboration, la production, le contrôle de la qualité, la distribution du médicament.

Le département AQ dans les industries de santé est chargé de définir et coordonner la mise en œuvre de la politique qualité.

L'assureur qualité en production intervient au plus près du terrain.

Les missions exercées au sein du département AQ peuvent être résumées comme étant les suivantes :

- Mise à jour de la documentation qualité et présentation de celle-ci lors des inspections et audits,
- Suivre et supporter les différents process de production en assurant le respect des BPF (13) et du système qualité de l'entreprise,
- Participer aux démarches d'amélioration continue des process confiés et en mesurer l'efficacité,
- Gestion des déviations et des investigations, la mise en place des actions correctives et préventives (CAPAs),
- Assurer les présences AQ en production afin de garantir la conformité des opérations de production aux BPF,
- Participer à la libération et aux rejets de lots, participer aux rappels de lots,
- Traiter et suivre les réclamations clients.

Nous verrons dans cette première partie les deux missions principales du département AQ en production que sont la certification et la libération des lots. Nous porterons une attention particulière aux caractéristiques de ces processus pour les médicaments injectables.

### **2.1. Définition et caractéristiques des médicaments injectables**

#### **2.1.1. Définition du médicament**

Un médicament est défini par le code de la santé publique, art. L5111-1 (14) comme étant « [...] 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 ».

Le médicament contient :

- Un principe actif : substance d'origine chimique ou naturelle dotée de propriétés curatives ou préventives à l'égard d'une pathologie.
- Des excipients : substances d'origine chimique ou naturelle sans effet thérapeutique direct, permettant la mise en forme et l'administration du médicament.

Il existe différentes formes de médicaments classées selon leur mode d'administration. Les plus courantes sont les suivantes : formes orales (administrées par la bouche), injectables (administrées par voie injectable), dermiques et transdermiques (administrées par voie cutanée), formes passant par les muqueuses (voie nasale, rectale, oculaire...).

Le médicament est un produit de santé, qui, pour pouvoir être mis sur le marché et commercialisé, doit disposer d'une Autorisation de Mise sur le marché (AMM). L'AMM est délivrée par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l'Agence Européenne du Médicament) ou nationales (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé - ANSM).

La structure du dossier d'AMM est harmonisée au niveau international pour faciliter son évaluation par les autorités :

- Une partie Qualité : décrivant tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament (production des matières premières, du produit fini, les procédures de contrôle mises en place pour garantir la reproductibilité du procédé de fabrication).
- Une partie Sécurité : rassemblant l'ensemble des études précliniques (études pharmacologiques, toxicologiques, pharmacocinétiques).
- Une partie Efficacité : comportant l'ensemble des études cliniques, études menées sur l'Homme ayant pour objectif de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et de mesurer le rapport bénéfice/risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale.

### **2.1.2. Propriétés et fabrication de médicaments stériles**

La partie 3 de cette présente thèse étant basée sur le processus de fabrication de médicaments injectables, il paraît important de revenir sur les caractéristiques d'un médicament injectable et de sa fabrication.

Les médicaments injectables sont destinés à être directement administrés dans le système sanguin du patient. La stérilité est donc un paramètre critique pour la production de médicaments injectables.

Les médicaments stériles doivent être exempts :

- De toute contamination microbienne (virus, bactéries, champignons),
- De toute contamination particulaire car les particules peuvent servir comme support pour le développement de micro-organismes,
- De toute contamination pyrogène (substances, comprenant les toxines, engendrant une élévation de la température corporelle. La plupart des pyrogènes sont des lipopolysaccharides).

La présence de l'une des contaminations citées précédemment pourrait gravement nuire à la santé du patient. La fabrication des médicaments stériles impose donc des exigences particulières afin de réduire les risques de contamination.

La production de médicaments injectables est complexe et requiert une parfaite maîtrise des conditions aseptiques :

- Des zones à atmosphère contrôlée (ZAC) permettant de contrôler le taux de particules et de micro-organismes afin de limiter l'introduction, la multiplication ou la persistance de micro-organismes. On distingue différentes catégories de ZAC en fonction de la criticité de l'étape de fabrication du médicament. Ces dispositifs d'atmosphère contrôlée doivent être monitorés en cours de production et de façon systématique. Les points de prélèvement doivent être définis sur la base d'une analyse de risque documentée.
- Un traitement aseptique est nécessaire pour assurer la stérilité des matériaux de production et articles de conditionnement primaires. Ceux-ci sont utilisés en production pour les étapes de formulation et remplissage et pouvant entrer en contact direct avec le produit. L'ensemble du matériel est lavé et stérilisé.
- Des contrôles sont réalisés sur le produit à remplir dans les cartouches ou flacons afin de garantir sa stérilité.
- Les opérations aseptiques sont régulièrement monitorées en utilisant des méthodes telles que l'utilisation des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des prélèvements de surfaces (écouvillons et géloses de contact). Les résultats du monitoring sont pris en compte pour la libération des produits.

En effet, les locaux sont conçus de sorte à privilégier les surfaces apparentes lisses, imperméables et sans fissure afin de réduire la libération ou l'accumulation de particules ou de micro-organismes et de permettre l'usage répété de produits de nettoyage/désinfectants.

Les surfaces sont contrôlées après chaque opération critique.

- Formation et habilitation adéquate du personnel travaillant en production (formation sur les BPF des médicaments stériles. Le personnel est contrôlé après chaque opération critique (empreintes de gant, tenue de classe A).

La production de médicaments injectable comprend les étapes suivantes : formulation, filtration stérilisante, remplissage aseptique, stérilisation terminale pour les produits qui peuvent le supporter puis conditionnement.

En fonction du procédé de stérilisation employé, on distingue deux types de catégories : les médicaments injectables stérilisés dans leur conditionnement primaire et ceux traités de façon aseptique après la filtration stérilisante (cas des médicaments thermosensibles).

Dans le cas de la dernière catégorie, il est donc très important de maîtriser la température tout au long des étapes de fabrication.

## **2.2. Le dossier de lot : un document essentiel pour assurer la qualité du médicament**

### **2.2.1. Notion de lot pharmaceutique**

Le lot est décrit dans les BPF comme étant une « quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit, fabriquée en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène.

Un lot peut être défini comme étant une quantité de produits fabriqués à partir des mêmes matières premières et en employant les mêmes ressources techniques (process, machines) et humaines.

A chaque lot est attribué un numéro de lot lui permettant de garantir une bonne traçabilité et de faciliter les contrôles (aussi bien par les professionnels que les autorités) tout au long de la vie du médicament, depuis sa production jusqu'à son acheminement chez le patient. Cette identification par une combinaison de chiffres et/ou de lettres pour chacun des lots de matière première, article de conditionnement et produit fini permet d'assurer la traçabilité de la production.

Par exemple, dans le cas de la fabrication de formes stériles pharmaceutiques, chacune des étapes intervenant dans le processus de production générera un numéro de lot :

- Un numéro de lot pour le matériel lavé et stérilisé destiné à la production du produit,
- Un numéro de lot pour chacune des matières premières utilisé pour la formulation du produit
- Un numéro de lot pour le produit inspecté...

### **2.2.2. Le dossier de lot**

Le dossier de lot est un ensemble de documents remplis au fur et à mesure de la production d'un lot. On y retrouve toutes les informations relatives au lot de médicaments produit telles que : le nettoyage, les vides de ligne, les analyses du contrôle qualité (CQ) (physico-chimique et microbiologique) effectué sur un échantillon représentatif, le rendement, les remarques, les conditions atmosphériques des locaux de production, les déviations, etc.

Il peut se présenter sous deux formats différents : format papier ou format électronique.

Le dossier de lot est un document réglementé. On trouve dans les BPF, les exigences en termes de bonnes pratiques documentaires auxquelles doit répondre le dossier de lot.

Le dossier de lot permet ainsi de suivre toutes les étapes de sa production et du devenir de chaque lot. Celui-ci doit être rempli tout en respectant les règles d'intégrité des données (afin de garantir que les données sont complètes, cohérentes, durables, disponibles et précises, faisant référence au principe ALCOA en anglais pour Complete, Consistent, Contemporaneous, Original & Accurate).

Toujours selon les BPF, le dossier de lot doit comporter deux dossiers : un dossier pour la fabrication et un second pour le conditionnement, permettant le suivi de la fabrication et du conditionnement et assurant la traçabilité des opérations effectuées. En résumé, le dossier de lot réunit toutes les informations nécessaires pour statuer sur la qualité d'un lot lors de sa libération par une Personne Qualifiée.

### **2.3. La Personne Qualifiée / Pharmacien Responsable et ses responsabilités**

La Personne Qualifiée (ou Qualified Person) est un terme spécifique qui est employé dans la réglementation pharmaceutique de l'union Européenne à travers la directive 2001/83/EC for medicinal products for human use (15).

La réglementation spécifie que chaque établissement pharmaceutique doit disposer d'une personne dite qualifiée ayant « la responsabilité de s'assurer que chaque lot individuel a été fabriqué et contrôlé conformément à la législation en vigueur ».

« Aucun lot de produits pharmaceutiques médicinaux ne peut être libéré pour la vente ou l'approvisionnement des marchés s'il n'a pas été au préalable certifié par la Personne Qualifiée et qu'il est conforme avec les exigences réglementaires » (annexe 16 du guide GMP « certification by a Qualified Person and batch release ») (13).

Les responsabilités de la Personne Qualifiée sont définies dans les directives européennes pharmaceutiques. Celles-ci doivent être transposées dans les législations et réglementations nationales des états membres. Voici les grandes lignes des responsabilités de la Personne Qualifiée au sein de l'Union Européenne (15) :

- Responsabilité civile pour la libération des lots,
- Libérations des lots,
- Suivi et rappel des lots,
- Pharmacovigilance,
- Stockage/transport et distribution.

Il existe tout de même des différences entre les pays en termes de responsabilité. Le statut de Pharmacien Responsable dans un laboratoire pharmaceutique est spécifique à la France. Le Pharmacien Responsable est doté d'une position statutaire régie par les articles R 5124-34 et R 5124-36 du Code de Santé Publique. En effet, il dispose de responsabilités plus étendues que celles de la Personne Qualifiée définies à l'échelle de l'Europe (voir figure 6). Ces responsabilités supplémentaires couvrent de nombreux domaines puisque le Pharmacien Responsable :

- Partage la responsabilité légale avec le directeur général de la société,
- Est membre du conseil d'administration de la société,
- Possède une responsabilité pénale : il est reconnu par les autorités de santé comme étant l'interlocuteur privilégié en cas de problème sanitaire touchant aux médicaments de l'entreprise et peut être poursuivi pénalement.
- Possède une responsabilité disciplinaire : il peut être sujet à une sanction disciplinaire s'il n'effectue pas ses missions correctement ou en cas de manquement à l'éthique.

Selon les activités du site pharmaceutique, il est également responsable de l'information médicale, de la promotion (publicité et formation à la visite médicale), il signe les demandes d'autorisation de mise sur le marché...

En cas d'absence du Pharmacien Responsable, un Pharmacien Responsable intérimaire assure ses activités.

Dans le cas où le laboratoire pharmaceutique possède plusieurs sites pharmaceutiques, un pharmacien délégué est nommé pour assurer par délégation du Pharmacien Responsable, les responsabilités pharmaceutiques sur chacun des sites. Les pharmaciens délégués sont assistés par des pharmaciens adjoints.

Si l'entreprise possède 3 entités juridiques différentes (site exploitant, site de production, site de distribution), alors il y aura autant de Pharmaciens Responsables nommés que d'entités existantes.

	EU QP	'Pharmacien Responsable'
Représentant Légal		✓
Membre du conseil d'administration de la société		✓
Responsabilité Pénale		✓
Responsabilité Civile	✓ Pour libération	✓
Responsabilité Disciplinaire		✓
Libération de Lots	✓	✓
Suivi et Rappel de Lots	✓	✓
Pharmacovigilance	✓ EU QP PV	✓
Contrôle et Formation de la Promotion		✓
Information Médicale		✓
Stockage / Transport & Distribution	✓	✓

**Figure 6. Résumé des différences entre la Qualified Person et le Pharmacien Responsable en France**

Pour en revenir aux activités de libération de lots, le Pharmacien Responsable a un rôle central dans le processus de certification : l'annexe 16. Cette annexe concerne la certification par une Personne Qualifiée à la libération des lots des BPF, liste les obligations qui lui incombent.

Le Pharmacien Responsable ne peut déléguer qu'à une Personne Qualifiée répondant aux critères d'éligibilité suivant :

- Formation universitaire adaptée,
- Pharmacien en France,
- Expérience requise pour les ph délégués,
- Inscription à l'Ordre des Pharmaciens,
- Obligation de formation continue,
- Formation à la certification des lots tracée et renouvelée : connaissance des procédures, des installations du site, des procédés de fabrications, des fournisseurs...

La Personne Qualifiée chargée de la certification du lot fini peut assumer l'entière responsabilité de toutes les étapes de production du lot. Ou alors cette responsabilité peut être partagée entre les différentes personnes qualifiées qui ont participé et confirmé le respect de l'ensemble des étapes correspondant à la fabrication et le contrôle du lot. Cela peut être le cas quand le process de confirmation est complexe et que toutes les étapes de la certification ne peuvent être réalisées par une seule personne. La Personne Qualifiée se base donc sur les confirmations des étapes antérieures.

## **2.4. Activités de certification et de libération des lots**

Les activités de certification et de libération des lots sont décrites dans les BPF, à travers l'annexe 16 au titre de « Certification par une Personne Qualifiée et libération des lots ». La dernière version de l'annexe 16 a été publiée en avril 2016 par la commission européenne et en décembre 2016 en France. Cette révision répond aux évolutions constantes que connaît l'industrie pharmaceutique.

Pour ces deux activités, le terme « Personne Qualifiée » utilisé dans les BPF concerne, selon le cas, le « Pharmacien Responsable » ou le « pharmacien délégué » ou encore le « pharmacien adjoint », par délégation du Pharmacien Responsable, formé et habilité à la certification.

### **2.4.1. La certification**

Depuis l'année 2002, tout lot de produit fini et destiné à être vendu ou cédé, dans la Communauté européenne doit être certifié par une Personne Qualifiée. C'est à la Personne Qualifiée que revient la responsabilité de cette activité. Néanmoins, certaines tâches de l'activité de certification peuvent être déléguées à des tierces personnes à condition qu'elles aient reçue la formation appropriée.

La Personne Qualifiée certifie que le lot produit et contrôlé conformément aux exigences de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), aux principes et lignes directrices des BPF. La certification est réalisée sur la base de la revue de l'ensemble de la documentation qui concerne la fabrication du lot.

La personne qui a certifié est identifiée ainsi que les enregistrements concernant le lot faisant l'objet de cette certification, de sorte qu'il soit possible de mener une investigation ou de réaliser un rappel de lot en cas de produits défectueux.

Lors de la certification d'un lot, la Personne Qualifiée doit porter une attention aux différents points détaillés ci-dessous.

### 2.4.1.1. La revue des dossiers de lots pharmaceutiques et de la documentation associée

L'activité de revue des dossiers de lot intervient avant la libération des lots pour leur distribution et consiste à vérifier les étapes critiques du process.

La revue des dossiers de lots est effectuée par la production puis par l'AQ. Pour assurer la maîtrise de cette activité, l'industrie doit disposer de procédures écrites décrivant l'ensemble des étapes permettant d'évaluer la conformité de la documentation relative à un lot par rapport aux spécifications définies

L'ensemble des données revues sont tracées sur une fiche qui est associée au dossier de lot.

La figure 7 retrace le flux du dossier de lot depuis la production et jusqu'à l'AQ et la certification du lot.



**Figure 7. Flux des dossiers de lots en production et à l'Assurance Qualité**

Le remplissage d'un dossier de lot débute avec un ordre de fabrication. Celui-ci est rempli par les opérateurs de production à chaque étape de fabrication. Une vérification croisée est effectuée par un opérateur différent de celui qui a réalisé les opérations de production et remplit le dossier de lot.

Une fois que la production d'un lot est achevée, le remplissage du dossier de lot est terminé. Son contenu est alors vérifié par un coordinateur qualité de l'équipe de production à l'aide d'une check-list. Le coordinateur qualité en production date et vise chaque point à vérifier. De cette manière, il s'engage à avoir vérifié l'ensemble des informations critiques du dossier de lot.

Le dossier de lot qui était jusqu'alors en production est transmis à l'AQ qui prend le relais.

Il est revu par un technicien Assurance Qualité (TAQ) ou un pharmacien Assurance Qualité (PAQ) à l'aide de la check-list initiée par la production. De la même façon que la production, cette checklist est datée et visée pour chaque point à vérifier. Il se peut que le dossier de lot soit renvoyé en production si des données sont manquantes ou ne sont pas claires.

Lorsqu'il est considéré comme conforme, le dossier de lot est mis en attente, le temps de revoir l'ensemble des dossiers de lots correspondants aux différentes étapes du process (formulation, remplissage, inspection et étapes du produit fini) et au reste de la documentation relative à la production du lot.

Une fois l'ensemble des composantes du dossier de lot reconstitué, les étapes de certification et de libération du lot peuvent avoir lieu.

Comme cité précédemment, un certain nombre de documents sont générés et revus en plus des dossiers de lots sous la forme de rapports. Si l'on prend l'exemple d'un site produisant des médicaments stériles, plusieurs rapports peuvent être générés de façon hebdomadaire pour s'assurer de la maîtrise des conditions aseptiques. Ils ne sont pas spécifiques à un lot. Une brève description de ceux-ci est présente ci-dessous :

- Les rapports de bionettoyage des zones de production : Le nettoyage est un processus d'élimination des risques particuliers, chimiques et microbiologiques pouvant être présents au niveau des surfaces et potentiellement contaminants pour l'activité de production.
- Les rapports lavage et stérilisation : il s'agit de rapports reprenant l'ensemble des caractéristiques des cycles lancés sur les équipements du service lavage et stérilisation. L'évaluation de ces rapports permet de s'assurer de la propreté maximale du matériel servant à la fabrication des produits pharmaceutiques stériles.
- Les rapports FMS (pour Facility Monitoring Système en anglais) : le système FMS permet de monitorer les paramètres physiques (pression, différentiel de pression, température et humidité) et particulière de l'environnement de production. Ces paramètres sont garants de la protection de chaque ZAC et de la stabilité du produit et conditionnent le développement microbien. Ces données sont récoltées toutes les semaines et compilées dans un rapport.
- Les rapports des fluides critiques (eau pour préparation injectables, vapeur pure...)
- Les rapports PEMS (pour Production Environmental Monitoring System en anglais): il s'agit de rapports constitués des résultats d'analyses des prélèvements de surface et de personnes (gants, tenue, prélèvements environnementaux)

Ces rapports sont des analyses de différents éléments : paramètres environnementaux, contrôles microbiologiques et particuliers, contrôles techniques des équipements, qualité de l'eau (etc.), éléments nécessitant une attention accrue étant donné qu'il s'agit de données libératoires.

#### **2.4.1.2. Analyse des déviations au procédé enregistrées et les causes racines identifiées**

Les déviations sont des anomalies se produisant de façon inattendue et constituant un écart par rapport au process ou aux méthodes de contrôle du produit.

Elles nécessitent la mise en place d'une investigation pour connaître l'origine de l'écart par rapport au process décrit dans le dossier d'AMM, son impact sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit et sur l'état validé du système et des équipements. Des actions robustes doivent être mises en place pour supprimer sa récurrence.

Lors de l'étape de certification, la Personne Qualifiée s'assure que les déviations décelées en cours de production sont bien clôturées.

#### **2.4.1.3. Evaluation des résultats du contrôle qualité**

Un certain nombre d'analyses est mené sur le produit en cours de fabrication et sur le produit fini au sein du laboratoire d'analyse par le département du contrôle qualité : tests microbiologiques, analyses physico-chimiques, etc.

Plusieurs rapports sont émis à la suite de ces analyses pour recenser l'ensemble des résultats.

Le personnel habilité du contrôle qualité vérifie les résultats d'analyse et déclare la conformité du produit, puis transmet les résultats à l'AQ Production sous forme de bulletin analytique papier ou électronique.

#### **2.4.1.4. Evaluation des modifications**

Une modification peut être définie comme tout changement prévu et permanent et pouvant affecter la production et le contrôle des intermédiaires et des substances actives, par rapport aux référentiels suivis. Les changements peuvent avoir lieu au niveau du processus de fabrication, des équipements, de la notice d'utilisation...

L'optimisation d'une méthode d'analyse microbiologique ou la modification d'un procédé de fabrication d'un médicament sont des exemples faisant l'objet de demandes de changements.

Ces changements peuvent intervenir tout au long de la vie du médicament. Ils sont nécessaires à l'amélioration continue de la qualité du produit. Un système de maîtrise de ces changements ou « change control » doit être obligatoirement mis en place afin de garantir la maîtrise des procédés et la qualité produit. Ce système, sous la direction de l'AQ, doit être documenté et s'appuyer sur une méthodologie approuvée.

Ces changements peuvent entraîner un impact critique, mineur ou majeur sur la qualité des produits de santé. Pendant l'étape de certification d'un lot de produits, la Personne Qualifiée se doit donc de vérifier que l'incidence de l'ensemble des changements réalisés sur la production ou le contrôle des produits à libérer a fait l'objet d'une évaluation.

#### **2.4.1.5. Décision sur le statut du produit**

Sur la base de l'évaluation de l'ensemble de ces étapes, la Personne Qualifiée statue sur l'acceptation ou non du produit. Dans le cas où le produit est approuvé, elle enregistre la certification du lot de produits sur un registre prévu à cet effet. Dans ce registre, la Personne Qualifiée certifie que le lot de médicaments produit satisfait aux dispositions de l'article 51 de la directive 2001/83/CE (décrit les responsabilités de la Personne Qualifiée pour la certification des lots) pour le lot considéré (15).

## 2.4.2. La libération des lots

L'étape de libération de lots est une disposition réglementaire issue des directives européennes. Son objectif est de s'assurer que le lot de médicaments produit est bien conforme aux BPF et aux exigences de son AMM.

La libération d'un lot de médicaments constitue la dernière étape qui autorise l'expédition des produits pharmaceutiques à des fins commerciales. Il est spécifié en annexe 16 des BPF qu'aucun lot de produits pharmaceutiques ne peut être libéré s'il n'a pas été certifié par une Personne Qualifiée. En France, la Personne Qualifiée doit obligatoirement être un pharmacien inscrit à l'ordre.

La libération est une étape dans le cycle de production du médicament qui consiste à faire passer le statut du lot de « en cours de contrôle » au statut « accepté » pour qu'il puisse être commercialisé. Il s'agit donc d'une opération informatique.

Le processus de libération d'un lot décrit dans l'annexe 16 peut être décrit à travers les trois étapes suivantes :

- « La vérification de la fabrication et du contrôle du lot conformément aux procédures de libération définies.
- La certification du lot de produit fini effectuée par une Personne Qualifiée, attestant que le lot est conforme aux BPF et aux exigences de son AMM. Cette étape représente la libération du lot.
- Le transfert dans un stock destiné à la vente et/ou à l'exportation du lot de produit fini, qui doit prendre en compte la certification effectuée par la Personne Qualifiée. Si le transfert est réalisé dans un site différent de celui dans lequel la certification a lieu, cette disposition doit alors être documentée dans un accord écrit établi entre les sites concernés. »

Un certificat de libération est généré lorsque le lot est jugé conforme, celui-ci permet la circulation du lot au sein des pays Européens ou à l'exportation.

Les deux étapes que sont la certification et la libération peuvent être déconnectées. La certification doit être faite par la Personne Qualifiée mais le transfert de statut à la libération après l'étape de certification peut être réalisée par tout employé formé et selon une procédure définie.

L'industriel est responsable du suivi du lot une fois libéré. Le numéro de lot attribué à chaque lot de médicaments produits permet, si un défaut qualité est détecté une fois le médicament mis sur le marché, de pouvoir remonter jusqu'aux différents intermédiaires ayant participé à la commercialisation du médicament depuis sa fabrication. Dans certains cas, il peut arriver d'exiger le retrait ou le rappel de lots.

---

## **Partie 3**

---

# **Application du Toyota KATA à l'optimisation de la confirmation des lots**

### 3. Application du Toyota KATA à l'optimisation de la confirmation des lots

Le *leadtime* ou cycle de production est fortement influencé par les délais de traitement de dossiers de lots. La maîtrise de la certification pharmaceutique des lots est étroitement liée aux incidents se produisant en production, aux outils documentaires employés sur le site ainsi qu'au traitement physique des dossiers. Tout l'enjeu est donc de mettre en place des solutions pour améliorer le circuit de libération des lots pour permettre de gagner du temps sur le *leadtime*.

A travers cette dernière partie, nous verrons l'application de la méthode d'amélioration continue Toyota KATA à l'optimisation de la certification des lots sur un site de production de formes stériles.

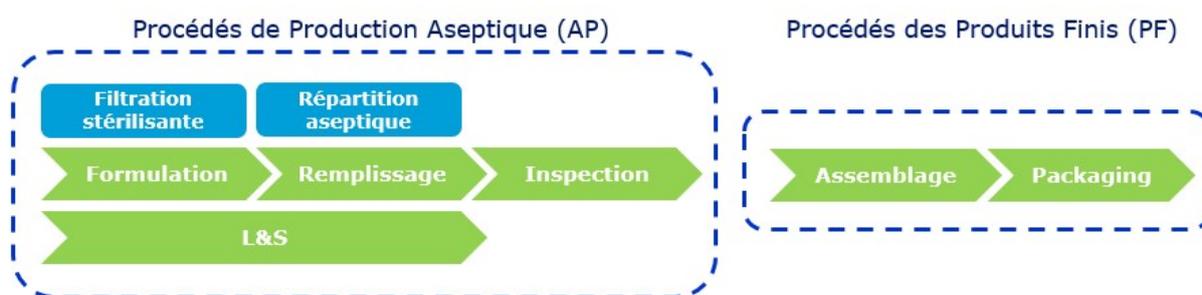
#### 3.1. Flux de certification des lots insuliniques

##### 3.1.1. Contexte industriel : Description du process de fabrication

Novo Nordisk est un laboratoire pharmaceutique Danois, spécialisé depuis 1923 dans la production d'insuline. Il est présent sur l'ensemble des cinq continents avec notamment 16 sites de production. L'un d'entre eux est situé en France, à Chartres et c'est sur ce site de production qu'a été mené ce travail.

Le processus de production du site de Chartres est décomposé en deux grandes étapes (figure 8) :

- Procédés de Production Aseptique (AP), qui concernent l'ensemble des étapes de fabrication réalisées dans un environnement aseptique : lavage et stérilisation, formulation, remplissage et inspection.
- Procédés de production des Produits Finis (FP), qui contiennent les étapes d'assemblage et au conditionnement des produits finis.



**Figure 8 : Processus de production des produits insuliniques**

Comme introduit dans la partie 2.1. *Définition et caractéristiques des médicaments injectables*, la stérilité est donc un paramètre critique pour la production de médicaments injectables. L'insuline étant un principe actif thermosensible, la filtration stérilisante est le seul procédé de stérilisation possible. Celle-ci est réalisée lors de l'étape de formulation du produit. La stérilisation par filtration est accompagnée d'une répartition aseptique sous atmosphère contrôlée permettant de maintenir la stérilité du produit.

### 3.1.2. Flux de la revue et de libération des dossiers des lots

Comme détaillé en partie 2, son remplissage débute dès la première étape du process de fabrication d'un lot de médicament. Il est rempli par les opérateurs de production à chaque étape de fabrication.

Une fois que la production d'un lot est achevée, le remplissage du dossier de lot est terminé. Il passe alors par une première étape de revue en production.

Le dossier de lot qui était jusqu'alors en production est transmis à l'AQ qui prend le relais.

Le département de L'AQ Production chez Novo Nordisk Chartres est séparé en deux :

- AQ AP pour Production Aseptique (produits SF) : qui prend en charge les process de lavage et stérilisation, Formulation, Remplissage et Inspection. Les pharmaciens réalisent la confirmation des lots de produits semi-finis.
- AQ PF pour Produit Finis : qui se focalise sur les process d'assemblage et de conditionnement. Les pharmaciens de cette équipe certifient et libèrent les lots de produits finis.

#### 3.1.2.1. Confirmation des lots de produits semi-finis

##### a) Etapes de revue

##### Dossiers de lot



**Figure 9. Rappel des process entrant dans le scope de la production aseptique**

Pour chacune des étapes du process AP ci-dessus en figure 9 (étapes identifiées en vert), un dossier est généré et revu par la production. Une fois arrivé en AQ, le dossier de lot est revu une fois de plus selon une checklist par un agent de revue ou un TAQ.

##### Rapports hebdomadaires

En plus des dossiers de lots, un certain nombre de documents est généré de façon hebdomadaire sous la forme de rapports. Ils ne sont donc pas spécifiques à un lot produit. Ceux-ci sont cités ci-dessous :

- Rapport de bionettoyage
- Rapport lavage et stérilisation
- Rapport FMS
- Rapports des fluides critiques PEMS

Ces rapports sont des analyses de différents éléments : environnement, personnel, qualité de l'eau... Ce sont des éléments nécessitant une attention accrue étant donné qu'il s'agit d'une production aseptique.

## **Revue des déviations, des *change control* impactant le lot et des logbooks**

Sont revus également :

- Les rapports provenant du contrôle qualité comportant des analyses physico-chimiques, microbiologiques et des tests de stérilité sur les SF (certificats d'analyse).
- Les déviations et demandes de changements afin d'évaluer leur impact sur le lot
- Les rapports sur le respect de la chaîne du froid
- La revue des logbooks contenant l'ensemble des interventions réalisées sur les équipements en cours de production

### **b) Etapes réalisées pour l'attribution du statut final du produit semi-fini**

#### Approbation pour le process suivant

Pour assurer la certification du lot, il est nécessaire d'avoir à disposition tous les documents mentionnés antérieurement. Cependant, certaines analyses prennent plus de temps que d'autres à être générées. C'est pour cela que chez Novo Nordisk il existe une étape intermédiaire : l'ANP (*Approval for Next Process* ou approbation pour le process suivant en français).

Cette étape est réalisée quand certains documents sont manquants à la libération.

Les trois principaux points bloquants de la libération des SF sont : les résultats de stérilité, les rapports environnementaux PEMS et les rapports fluides critiques (ou WFI pour Water For Injection en anglais).

Cette étape permet de faire passer le lot aux étapes suivantes de production (assemblage et conditionnement) et d'éviter ainsi des stocks volumineux de produits SF.

Evidemment, il s'agit d'une stratégie business. Il se peut que le lot vienne à être bloqué après son ANP (déviations, résultats non conformes des analyses manquantes pour l'étape de l'ANP).

L'ANP est réalisé par une personne ayant été formé. Aujourd'hui dans l'équipe, cette activité peut être réalisée par un TAQ ou PAQ.

#### Confirmation des lots produits semi-finis ou attribution du statut final des lots

Une fois l'ANP effectué et que tous les éléments qui étaient manquants sont disponibles, l'attribution du statut final du SF peut être effectué. Il s'agit d'une confirmation du SF (la vraie libération ayant lieu pour le produit fini). Celle-ci est impérativement réalisée par un PAQ.

La PAQ revoit les éléments critiques du dossier de lot et s'assure de sa conformité avant d'attribuer le statut final du SF. L'attribution du statut final se fait en changeant le statut du lot sur le logiciel informatique SAP.

### 3.1.2.2. Libération des lots de produits finis



**Figure 10. Rappel des étapes du process entrant dans le scope de la production du produit fini**

Les dossiers de lot pour les étapes de production du produit fini (figure 10), c'est-à-dire les étapes d'assemblage et de conditionnement, sont revus.

Sur une même logique que pour la libération du SF, les documents suivants sont également revus : résultats des tests du contrôle qualité, rapports FMS magasin, logbook AQ PF, change control et déviations pouvant impacter le lot, les rapports sur le respect de la chaîne du froid.

C'est à ce moment là qu'intervient la certification et la libération du lot du produit fini.

### 3.2. Interprétation d'une cartographie des chaînes de valeurs

La cartographie des chaînes de valeur est le terme francisé de Value Stream Mapping en anglais (VSM). La chaîne de valeur est la décomposition des activités d'une entreprise en une série d'étapes interdépendantes. Elle permet d'identifier les opérations présentant une valeur ajoutée entrant dans la production du produit final, comme attendu par le client.

La VSM est un outil utilisé pour identifier les sources de gaspillage d'une famille de produit donné. On parle de chaînes de valeurs individuelles. Celle-ci se construit en remontant le chemin de fabrication du produit à partir du client jusqu'au fournisseur.

Cet outil permet de visualiser :

- Les étapes de fabrication d'un produit qui sépare le fournisseur du client,
- Les flux des matières premières jusqu'aux produits finis mais également le flux d'informations qui permet à chaque process de savoir ce qui va être fabriqué dans les futures heures,
- Les tâches à valeur ajoutée tout en identifiant les différents types de gaspillages.

A l'issue de la réalisation de cette cartographie, l'idée est de se poser les bonnes questions et de cartographier la nouvelle chaîne de valeurs.

### 3.2.1. Identification des *leadtimes* actuels du site à partir de la cartographie des chaines de valeurs

Des Visual Stream Mapping (VSM) présentées ont été réalisées pour les produits insuliniques fabriqués sur le site sur l'année 2018. Celles-ci permettent d'avoir une vision globale des flux et de faire apparaître les goulots d'étranglement (« *bottlenecks* » en anglais) et définir les priorités du site pour l'année 2019.

Elles représentent l'état initial du *leadtime* du site pour une même famille de produits fabriqués sur le site de Chartres.

Le *leadtime* (temps de réalisation » en français) représente le délai s'écoulant entre le début et la fin d'un processus. Il peut correspondre au temps mis pour fabriquer un produit sur une ligne de production ou encore le temps de transport et de transit d'un produit. Cet aspect logistique est sujet à de nombreuses recherches d'optimisation afin de répondre le plus rapidement possible aux demandes des clients (externes ou internes).

La réalisation des VSM a permis d'établir un bilan concernant les performances du site de Chartres en termes de *leadtimes*.

#### a) *Leadtimes* globaux

Si l'on considère dans un premier temps le *leadtime* global, c'est-à-dire le délai s'écoulant entre le premier jour de formulation jusqu'à l'expédition du produit, il a été évalué à hauteur de 106 jours en moyenne sur l'année 2018.

#### b) *Leadtime* à l'échelle de la confirmation des lots à l'AQ AP : ANP et SF

Si l'on s'intéresse de plus près aux *leadtimes* pour la confirmation des lots de produits SF (précédée le plus fréquemment par l'ANP) :

- le *leadtime* pour l'ANP est de 24 jours et pour la confirmation du produit SF, il est à hauteur de 46 jours

#### c) *Leadtime* à l'échelle de la libération du produit fini

Le *leadtime* pour la libération du produit fini est de 100 jours en moyenne.

Une cartographie simplifiée est présente en figure 11 pour illustrer ces différents *leadtimes*.



Figure 11. Etat des lieux des performances du site pour l'année 2018

**L'état idéal vers lequel Novo Nordisk veut tendre, pour tous les sites DFP confondus :**

Novo Nordisk vise un *leadtime* global de la formulation jusqu'à l'expédition du produit finis en seulement 7 jours. A titre indicatif, actuellement le *leadtime* entre la formulation jusqu'à l'expédition se situe autour de 106 jours en moyenne pour les deux sites.

Diverses améliorations ont été identifiées pour permettre d'atteindre l'objectif d'une semaine de *leadtime* et sont résumées en figure 12.



Figure 12. L'état idéal résumé

Plusieurs champs d'action comme l'augmentation de la performance et la stabilité des machines, l'optimisation de la planification en générale, la simplification de la Supply Chain s'inscrivent dans cet état idéal. Cependant l'étendue des actions pour l'année 2019 porte sur le flux de libération des lots et les activités associées.

### 3.2.2. Présentation des objectifs du site pour l'année 2019

L'optimisation du *leadtime* de la commande du client à l'expédition représente l'un des cinq objectifs majeurs du site de Chartres pour l'année 2019. Comme cité précédemment, Novo Nordisk aspire, d'ici dix ans, à ce que ce *leadtime* global soit équivalent à 7 jours, tout produit confondu. Afin d'atteindre cet objectif, des initiatives d'amélioration vont être prises au fur et à mesure du temps par les différents départements.

Les objectifs sur lesquels l'ensemble du site doit travailler et fixés pour fin 2019 sont les suivants :

- Passer d'un *leadtime* global de la formulation jusqu'à l'expédition de 106 jours à 80 jours
- Atteindre un *leadtime* pour la clôture des déviations en 15 jours

Plus spécifiquement pour le département AQ production aseptique (figure 13) :

- Atteindre un *leadtime* pour l'ANP de 21 jours
- Atteindre un *leadtime* pour la confirmation du produit SF en 30 jours



**Figure 13. Objectifs de leadtime pour la confirmation des lots à l'assurance qualité production aseptique d'ici fin 2019**

### 3.3. Leviers d'actions pour l'optimisation de la confirmation des lots de produits semi-finis pour contribuer à la réduction du *leadtime* du site

La cartographie présentée en figure 13 permet de se rendre compte que le temps de stockage des produits semi-finis entre la certification du produit semi-fini ou ANP et l'assemblage est non négligeable, il a été estimé à 46 jours sur l'année 2018 en moyenne, soit environ 60% du *leadtime* global du site.

Cette période de stockage important de produits semi-finis peut s'expliquer par différents facteurs :

- Les résultats d'analyse du contrôle qualité sont parfois retardés (certaines analyses nécessitent 14 jours d'incubation, sans compter les temps de lecture, d'identification et de revue avant d'être remis à l'AQ),

- L'ANP est une étape sensible. On fluctue entre 15 et 30 jours pour l'ANP donc grande variabilité et la certification AP, pour arriver à terme aux 7 jours de *leadtime* global, il faut que cette variabilité soit la plus faible possible pour que la logistique ait confiance dans la disponibilité des produits et réduire au maximum les stocks.

- L'ANP est une étape complexe car elle englobe la gestion de 13 flux en parallèle, chacun contribuant aux objectifs de *leadtime*.
- Cette variabilité dépend des problèmes qui peuvent se produire en production, c'est-à-dire, la gestion des déviations. Au plus tôt on découvre le problème, au plus vite il sera traité et corrigé. Il s'agit de l'élément le plus contributeur de la variabilité de l'ANP.

Un état des lieux des *leadtimes* des 13 flux intervenant dans l'ANP et la confirmation du semi-fini est décrit à travers la figure 14. Celui-ci a été réalisé fin mars avant le lancement de boards KATA.

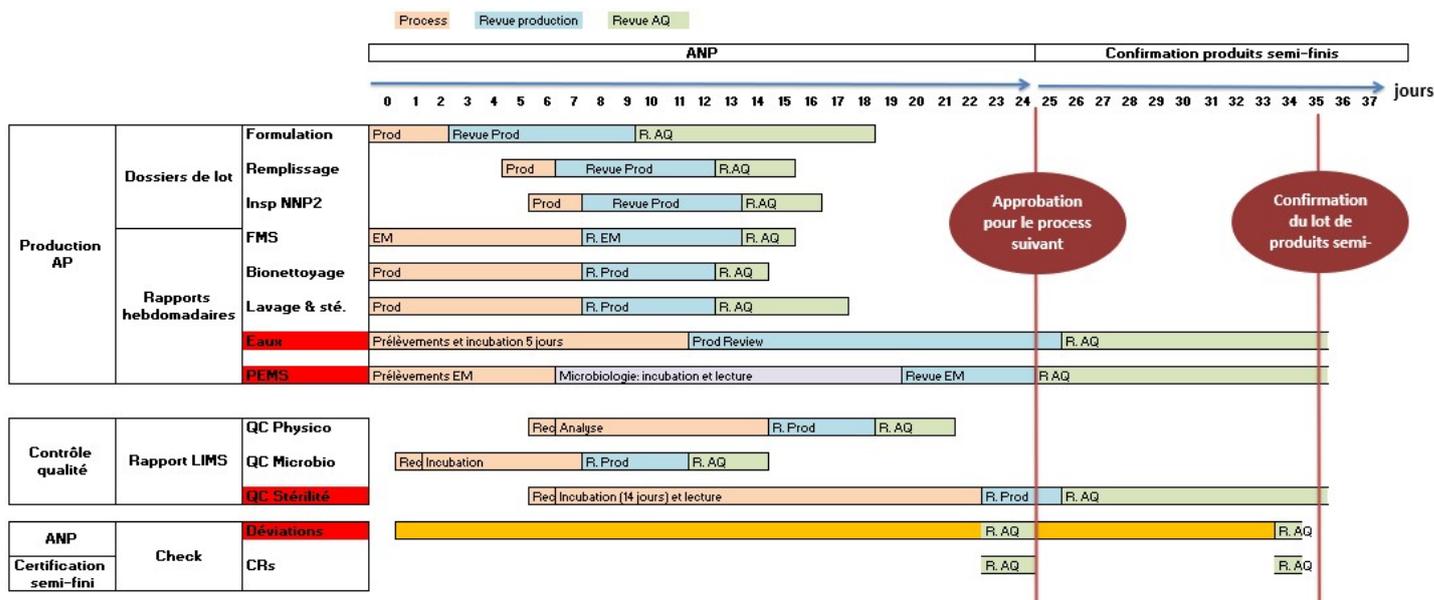


Figure 14. Etat des lieux du *leadtimes* des 13 flux intervenant dans la certification des lots de produits semi-finis en mars 2019

A partir de ce graphique, nous pouvons constater que les rapports des fluides critiques (CQ WFI sur le graphique) et les rapports PEMS sont les documents de production dont le délai de revue est le plus important.

### 3.4. La méthode Toyota KATA : un exemple d'outil *lean*

KATA est un terme issu du japonais signifiant « manière de faire les choses » et utilisé dans le domaine des arts martiaux. En effet, le KATA est une forme codifiée répétée à de nombreuses reprises par les pratiquants d'arts martiaux japonais.

Le fait de répéter le même mouvement permet au fur et à mesure de le réaliser avec moins d'effort physique et mental.

Le Toyota KATA a été introduit par Mike Rother, chercheur reconnu à l'international comme étant le spécialiste du *lean*. Ce dernier a développé cet outil pour aider les entreprises à appliquer les méthodes Toyota à l'amélioration continue au quotidien. Mike Rother a démontré que l'amélioration continue permet d'avancer quotidiennement et de s'améliorer petit-à-petit par des apprentissages simples. « I learn every day what i need to know to do tomorrow's work » est une citation de Mike Rother qui illustre bien la thématique du KATA (16).

Deux types de KATA sont à distinguer : le KATA d'amélioration et le KATA de coaching. Le kata d'amélioration destiné à développer cette compétence par le personnel, et le kata de coaching s'adressant à ceux qui ont déjà cette compétence pour amener les autres à la développer.

L'objectif principal est d'obtenir des équipes engagées qui pratiquent l'amélioration continue chaque jour.

### 3.4.1. Principe de la méthode

Le kata d'amélioration est un outil qui consiste à apporter des initiatives d'améliorations ciblant un obstacle à la fois.

Cette méthode comporte quatre phases répétées inlassablement par les équipes afin que l'amélioration continue fasse partie de leur quotidien (17).

Les quatre phases sont les suivantes :

- 1. Comprendre le challenge, la vision d'ici 10 ans et le défi à réaliser (souvent défi à réaliser sur une période de 1-3 ans environ),
- 2. Saisir la condition actuelle,
- 3. Etablir la prochaine situation cible à atteindre d'ici 3 mois,
- 4. Tester un changement à la fois avec les cycles PDCA.

La méthode KATA peut être résumée sous la forme du schéma suivant (figure 15).

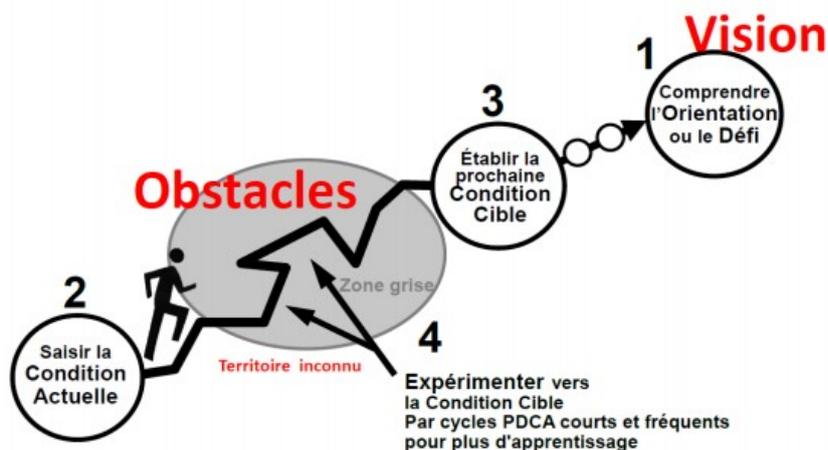


Figure 15 : culture KATA

Cet outil prend vie sous la forme d'un board Kata (figure 16) construit à partir des étapes détaillées ci-dessous.

<i>Focus Process : (process visé)</i>	<i>Challenge : (défi)</i>	
<i>Target Condition (Condition cible)</i>	<i>Actual condition (Condition actuelle)</i>	<i>PDCA (Expérimentations)</i>
		<i>Obstacles / Parking Lot (Obstacles)</i>
		<i>Kata Practice tracking form (Formulaires de suivi)</i>
<small>Storyboard Kata</small>		<small>PDCA Rev 11.0</small>

**Figure16. Trame de story board KATA**

### **Etape 1 : Comprendre la vision à long terme et le défi à relever**

La vision à long terme est l'objectif le plus ambitieux de l'organisation considérée. Pour illustrer ce concept, nous pouvons reprendre l'exemple cité dans le guide de Mike Rother : la vision d'un constructeur automobile pourrait être « *L'amélioration des transports pour plus de gens* ». Etant donné que la vision à long terme est trop vague si l'on veut mettre en place des petites améliorations quotidiennement, il est nécessaire de définir un défi.

Le défi à relever doit décrire une situation vers laquelle l'équipe souhaite tendre dans un horizon de 6 mois à 3 ans.

Un défi se rapporte très souvent à plusieurs processus dans une organisation. Il est donc nécessaire de mener différents KATA au sein des processus et définir pour chacun d'eux une condition cible permettant à l'organisation de s'approcher le plus possible du défi.

### **Etape 2 : Définir la situation actuelle**

Elle décrit le schéma de travail actuel (étapes, séquences, durées). La situation actuelle peut inclure aussi des graphiques du paramètre du process à l'état actuel.

### **Etape 3 : Définir la situation cible**

La condition cible consiste en une description d'un ensemble d'attributs de performance que l'on aimerait atteindre avant une date buttoir qui correspond souvent à une période de trois mois. La situation cible doit être alignée avec le challenge à relever. Une bonne condition cible doit se situer au-delà des connaissances actuelles des participants. En effet, l'atteinte de la condition cible nécessite la réalisation d'expérimentations et l'obtention de nouveaux résultats.

#### **Étape 4 : Expérimentations via la réalisation de cycles PDCA**

Une fois que la condition cible a été définie, les membres du KATA vont pouvoir commencer à identifier des obstacles à surmonter et les noter sur le board.

L'équipe va essayer de pallier un obstacle à la fois. Par conséquent, un certain nombre d'expérimentations sont lancées sous la forme de cycles PDCA. Chaque cycle est reporté dans un formulaire de suivi recensant l'ensemble des cycles réalisés.

L'ensemble de ces expérimentations permet d'acquérir une meilleure connaissance du process visé et de mettre en place petit à petit des actions pour atteindre au plus près possible la condition cible.

Les KATA boards sont en général animés tous les jours de la semaine. Chaque réunion dure une quinzaine de minutes. Elle permet de faire le point sur l'action d'amélioration proposée à la réunion précédente et d'en définir une nouvelle dans les fiches PDCA. L'outil KATA consiste donc à utiliser le cycle d'amélioration continue PDCA de façon répétée jusqu'à atteinte de la condition cible.

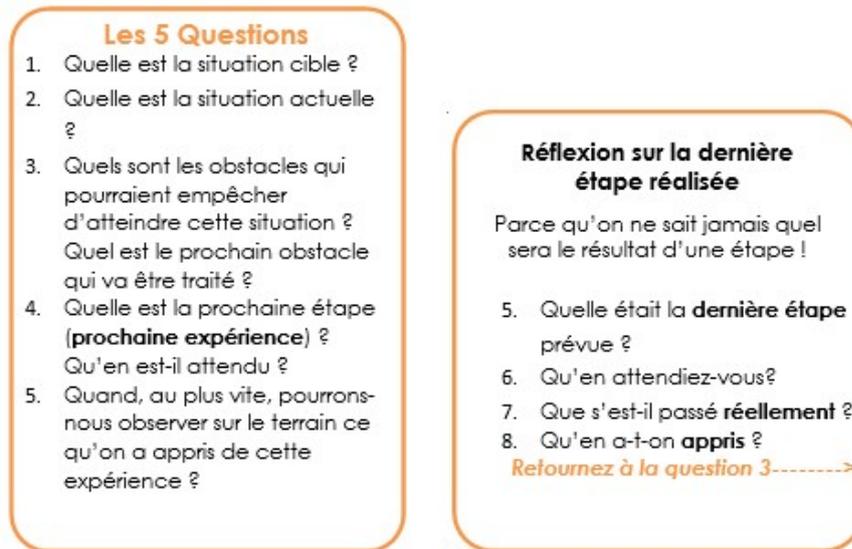
#### **3.4.2. Rôles attribués aux participants du board**

La KATA d'amélioration fait intervenir trois rôles :

- Le « learner » ou apprenant en français est chargé de pratiquer régulièrement le KATA d'amélioration avec le soutien de son équipe et des coachs. Il doit tout d'abord comprendre le challenge à relever, saisir la condition actuelle et la situation cible puis tester des changements un par un en utilisant des cycles PDCA afin de surmonter les obstacles rencontrés.
- Le coach conseille et challenge l'apprenant sur la manière dont il aborde les obstacles à surmonter. Il est chargé de guider l'apprenant et son équipe afin qu'ils atteignent au plus possible la situation cible.
- L'équipe, est quant à elle, chargée de participer avec les apprenants aux boards KATA et à la recherche de solutions pour surmonter les obstacles identifiés.

#### **3.4.3. Les cinq questions de coaching du KATA**

Pour chaque cycle PDCA, le coach challenge l'apprenant et son équipe sur le cycle PDCA qui vient d'être réalisé. Cinq questions sont posées par le coach à l'apprenant afin qu'il réfléchisse sur la dernière étape réalisée (figure 17).



**Figure 17. Questions posées lors de la réalisation des cycles PDCA**

### **3.5. Application de la méthode Toyota Kata à l'optimisation du flux de la revue des rapports des fluides critiques et à l'ouverture des déviations**

Les principales initiatives d'amélioration utilisées sur le site sont réalisées via l'application de la méthode KATA.

A l'AQ, la méthode KATA a été utilisée en 2019 à travers deux thématiques :

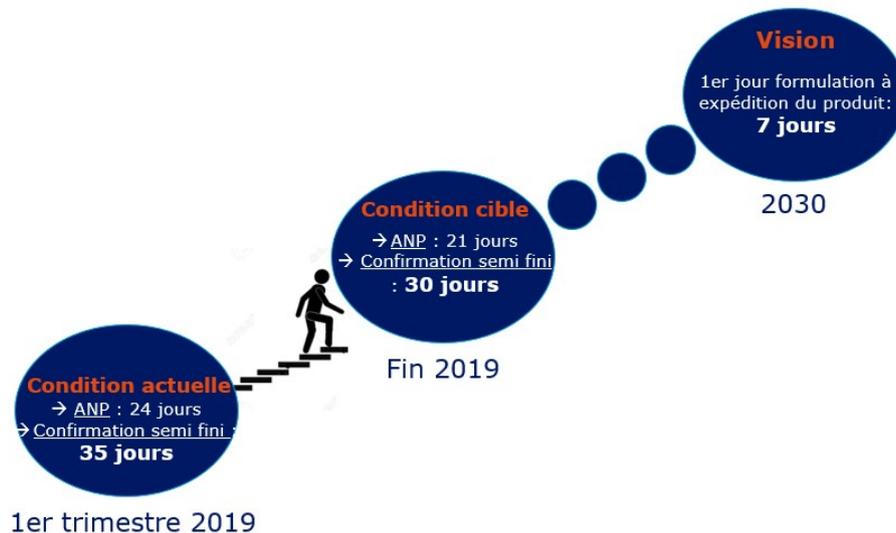
- Un board KATA sur la revue AQ des rapports sur les fluides critiques, impactant sur le *leadtime* final de la libération du SF, comme évoqué précédemment.

Le délai s'écoulant entre la création et la revue des rapports des fluides critiques constitue le deuxième *leadtime* le plus important, juste derrière les rapports PEMS. Etant donné qu'un board KATA a déjà été initié en décembre 2018 sur le *leadtime* des rapports PEMS, il a été décidé de poursuivre avec cette méthodologie pour travailler sur la réduction du *leadtime* des rapports des fluides critiques.

- Un board KATA sur le délai d'ouverture des déviations, impactant également sur le *leadtime* global de la libération du SF. Les déviations ont un rôle clé dans la libération d'un lot pharmaceutique. Celles-ci doivent toutes être clôturées pour pouvoir libérer le lot.

Les deux boards KATA qui ont fait l'objet d'initiatives d'améliorations partagent une vision et un défi communs qui sont les suivants (voir figure 18) :

- Vision : atteindre les 5 jours pour la certification du semi-fini 10 ans,
- Condition cible : réduire le *leadtime* pour l'ANP à 21 jours et du semi-fini à 30 jours d'ici fin 2019.



**Figure 18. Etapes de la méthodologie KATA appliquée aux challenges du site de Novo Nordisk Chartres**

### 3.5.1. Board KATA sur le *leadtime* de revue des rapports des fluides critiques

#### 3.5.1.1. Contenu des rapports des fluides critiques

On distingue deux types de fluides : les fluides critiques et les fluides non critiques. Les fluides non critiques, comportant l'eau de ville, l'eau prétraitée et l'eau de laboratoire, sont sans impact sur la qualité du produit car non utilisés en production. Les fluides critiques comprenant l'Eau PPI et la vapeur pure présentant quant à eux potentiellement un impact direct sur la qualité du produit.

Des bilans sur les fluides critiques utilisés sur le site de Chartres sont générés de façon hebdomadaire. Ces fluides critiques sont les suivants : eau pour préparations injectables (EPPI), vapeur d'eau et air process. Ces bilans ont une double fonction : ils permettent d'assurer un suivi de la qualité des fluides pour chacun des sites (cartouches et flacons) et de réaliser la libération des lots SF correspondants. Ainsi, on distingue un bilan distinct pour chacun des sites.

#### Contenu et flux des bilans des fluides hebdomadaires :

Les bilans correspondent à une semaine de production et sont composés de deux parties :

- Une première partie du bilan contient des rapports constitués par le contrôle qualité
- Une seconde partie contient des rapports générés par les utilités

Pour chacune des semaines, les rapports suivants sont édités et constituent le bilan hebdomadaire final. Ceux-ci sont détaillés en figure 19.

Nom du rapport	Type de fluide	1) Constitué par	2) Revu par	3) Approuvé par
Analyses Physico-chimiques	Eau PPI Vapeur pure	Technicien ou personne du CQ habilitée	Technicien ou personne du CQ habilitée	Technicien assurance qualité
Analyses microbiologiques				
Température		Technicien Utilités	Technicien ou management Utilités	
TOC (analyse en ligne)				
Conductivité (analyse en ligne)				
Pression	Eau PPI Vapeur pure Air process			
Point de rosée (°C)	Air process			

**Figure 19. Bilan des fluides critiques**

Des prélèvements sont effectués sur différents points des boucles d'eau, selon une fréquence déterminée afin de contrôler la qualité de l'eau sur le site depuis l'alimentation en eau potable jusqu'à son utilisation en production aseptique. Le type d'analyse à effectuer à chaque point est défini et paramétré selon un planning annuel dans LIMS (base de données informatique rassemblant toutes les analyses CQ).

Les prélèvements microbiologiques pour les EPPI et la vapeur d'eau ainsi que les prélèvements physico-chimiques suivent une rotation prédéfinie. Ainsi, chaque jour de la semaine, le système LIMS génère automatiquement la liste des points qui doivent être prélevés. Ces prélèvements sont réalisés selon des séquences préalablement définies.

### 3.5.1.2. Compréhension et schématisation du flux des rapports des fluides critiques

Chaque jour de la semaine :

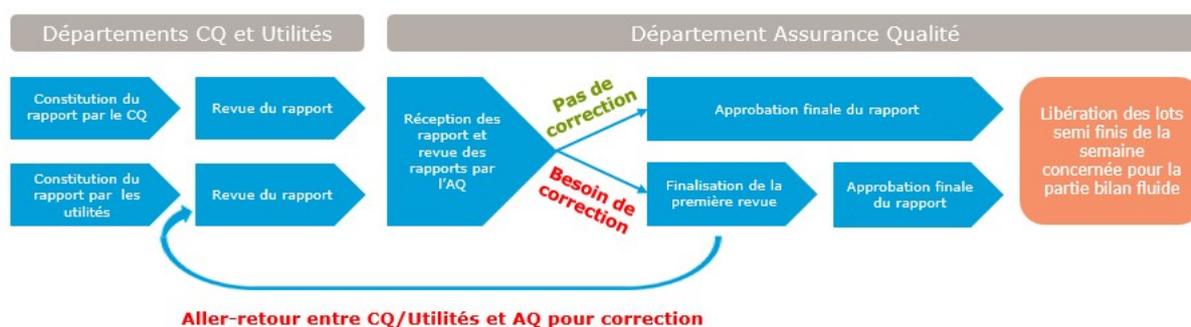
- Une partie de ces prélèvements est destinée au laboratoire CQ pour analyses physico-chimiques et microbiologiques. Les prélèvements en zone bleue sont effectués par le département Environmental Monitoring (EM), ceux effectués en zone rouge au niveau des utilités sont réalisés par le CQ. L'ensemble des prélèvements est analysé par le CQ. Un contrôle des résultats par rapport aux spécifications dans LIMS est effectué. Par la suite, un rapport BI (biological indicator) est généré.
- Une seconde partie des analyses est gérée par les utilités. Les conductimètres, les TOCmètres en ligne, pression et température sont contrôlés par une supervision type SCADA et ensuite évalués via des rapports de tendance.

Une fois ces rapports constitués, ceux-ci sont revus une fois par un technicien ou une personne habilitée dans les services concernés (contrôle qualité ou utilités).

Ensuite, ces rapports sont envoyés par le département des utilités et du contrôle qualité au service AQ. Cinq TAQ sont chargés des revues et approbations des bilans des fluides critiques. Les techniciens de l'AQ rassemblent les rapports pour constituer le bilan des fluides final et sont chargés de sa revue. L'étape de revue est suivie de deux scénarios possibles.

- Soit le bilan est conforme (résultats d'analyses conformes aux spécifications et présence de justifications et évaluations d'impact en cas de résultats non conformes) et dans ce cas, le TAQ peut l'approuver.
- Soit le bilan nécessite des corrections identifiées par le TAQ. Le rapport concerné est alors retourné à l'agent de laboratoire/techniciens des utilités qui l'a constitué pour corriger les erreurs.

Etant donné que ces rapports sont générés de façon hebdomadaire, ils ne sont pas spécifiques à un seul lot. En résumé, tous les mois, les TAQ doivent revoir huit rapports CQ et huit rapports utilités (correspond à un rapport par service par semaine et par site). Un résumé du flux des rapports sur les fluides critiques est disponible en figure 20.



**Figure 20. Flux des rapports sur les fluides critiques**

Les rapports relevant des utilités sont remis au service AQ deux semaines après avoir été générés tandis que les rapports émis par le CQ sont remis à l'AQ trois semaines plus tard, le temps d'obtenir les résultats des analyses microbiologiques.

### 3.5.1.3. Définition de l'état actuel

Une extraction des données a permis d'établir un bilan sur les six mois précédant le début de ce board (octobre 2018 à mars 2019). A partir de celle-ci, des graphiques ont pu être établis. Ceux-ci représentent :

- Le délai s'écoulant entre la date de réception du rapport à l'AQ et la date de finalisation de la première revue
- Le délai s'écoulant entre la date de réception du rapport à l'AQ et la date d'approbation du rapport.

La figure 21 reprend les moyennes de ces délais pour chacun des deux départements.

	<b>Délai entre réception et finalisation première revue (mesure en jours)</b>	<b>Délai entre réception et approbation finale rapports fluides (en jours)</b>
<b>CQ</b>	2,4	2,8
<b>Utilités</b>	7,5	8,4

**Figure 21. Présentation des données représentant l'état initial**

Etant donné que le flux des rapports des fluides critiques fait intervenir plusieurs services, il est intéressant de travailler sur ces deux délais.

#### **3.5.1.4. Définition de la condition cible**

Une fois que le bilan des performances sur les six derniers mois a été établi pour les deux délais présentés dans la partie 3.4.1.3. *Définition de l'état actuel* effectués, la prochaine étape pour la construction du board a consisté à définir la condition cible.

Il a été décidé avec l'équipe et le coach du board de définir la condition cible suivante : Revue et approbation des rapports des fluides critiques le jour de réception à l'AQ par les utilités et le CQ.

Cette condition a évolué au fur et à mesure de l'avancée du board. Elle a même fait l'objet d'une clarification lors d'un PDCA courant mai et a été modifié sous l'appellation suivante : Revue (finalisation première revue) du rapport dès réception à l'AQ par utilités et le CQ.

#### **3.5.1.5. Définition des points bloquants**

Au début et au fur et à mesure de l'évolution du board, plusieurs éléments bloquant l'atteinte de la condition cible ont pu être identifiés par l'équipe. Ils sont listés ci-après :

- Clarification de la situation actuelle,
- Prise en charge de la revue des rapports réalisée de façon aléatoire par l'AQ,
- Manque d'informations sur la disponibilité des rapports,
- Pas de standard fixé pour la réception des rapports,
- Pas d'anticipation des rejets points non prélevés.

#### **3.5.1.6. Détails organisationnels du board**

Le board a été animé à la fréquence d'une fois par semaine durant quatre mois.

A chaque session, deux « apprenants » étaient présents pour piloter le kata d'amélioration avec les autres membres de l'équipe.

Deux coachs étaient également présents chaque semaine pour poser les questions fondamentales présentées en figure 5 et challenger les apprenants sur les cycles PDCA mis en place et les actions associées afin de s'approcher au fur et à mesure du temps du plus près possible de la condition cible.

### **3.5.1.7. Mesure de l'efficacité des cycles PDCA réalisés sur l'atteinte de la condition cible**

Une quinzaine de cycles PDCA ont été réalisés durant toute la période du board KATA.

Ceux-ci ont permis, dans un premier temps, de clarifier le flux des rapports des fluides critiques car il n'y avait pas de standard pour la réception des rapports par les départements du CQ et des utilités à l'AQ.

Les analyses des prélèvements des points d'eau prennent un certain temps. Mais en partant du constat qu'il s'agit toujours du même type d'analyse chaque semaine, l'intervalle de temps entre les prélèvements et la remise des rapports à l'AQ devrait être similaire semaine après semaine.

Or, il a été identifié que certains rapports étaient remis à un intervalle de semaines fluctuant.

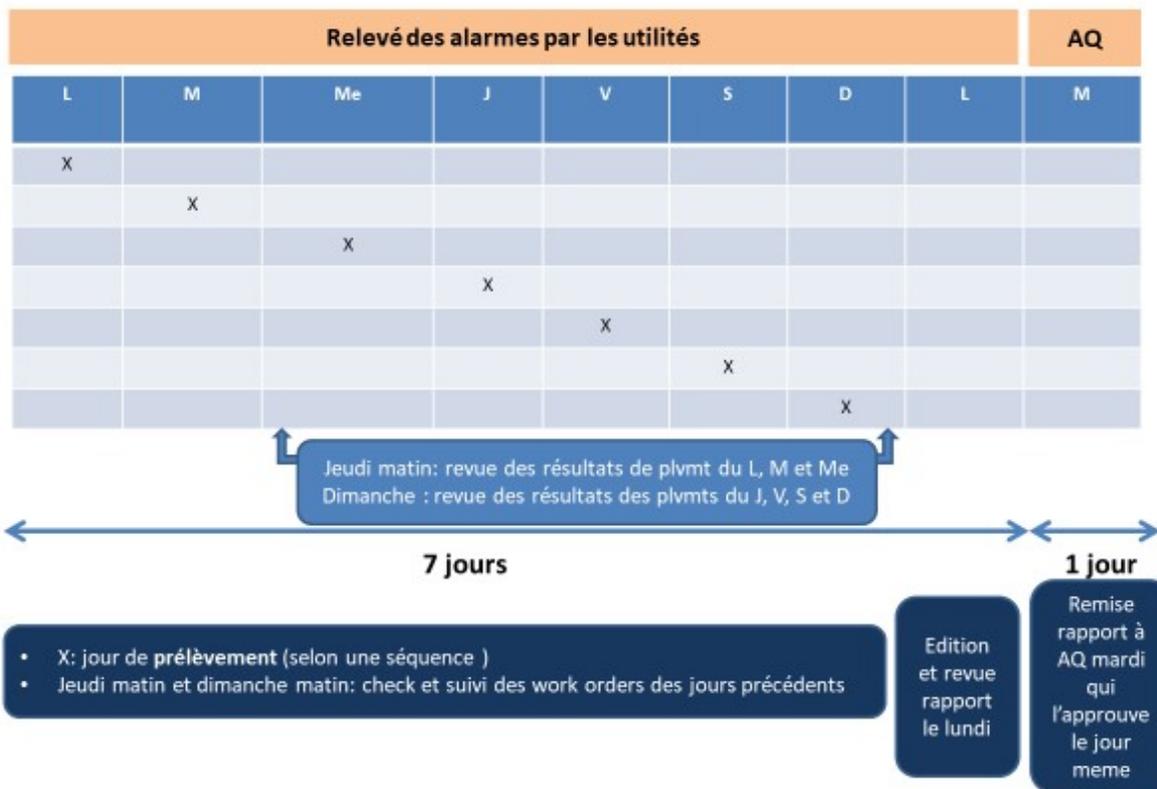
Afin de gagner du temps sur le *leadtime*, il a été considéré comme judicieux de mieux comprendre le flux des rapports au CQ et utilités et de se mettre d'accord sur des jours pour la remise des rapports.

Un workshop avec des membres des équipes du CQ et des utilités ont permis de mieux comprendre la façon dont sont réalisés les prélèvements, le délai d'obtention des résultats d'analyses, l'établissement et la revue des rapports des fluides critiques.

Des schémas retraçant le flux des rapports dans les deux services ont été établis et sont disponibles en figure 22.

Ces informations nous ont été précieuses pour comprendre quels étaient les temps sur lesquels il était possible de travailler. Elles nous ont également permis de trouver un accord sur le jour de dépôt des rapports pour les deux services. Il a été convenu pour le CQ que les rapports soient remis en semaine S-3 le vendredi et pour les utilités, en semaine S-1 et remis le mardi.

### Flux rapports eaux utilisés



### Flux rapports eaux CQ

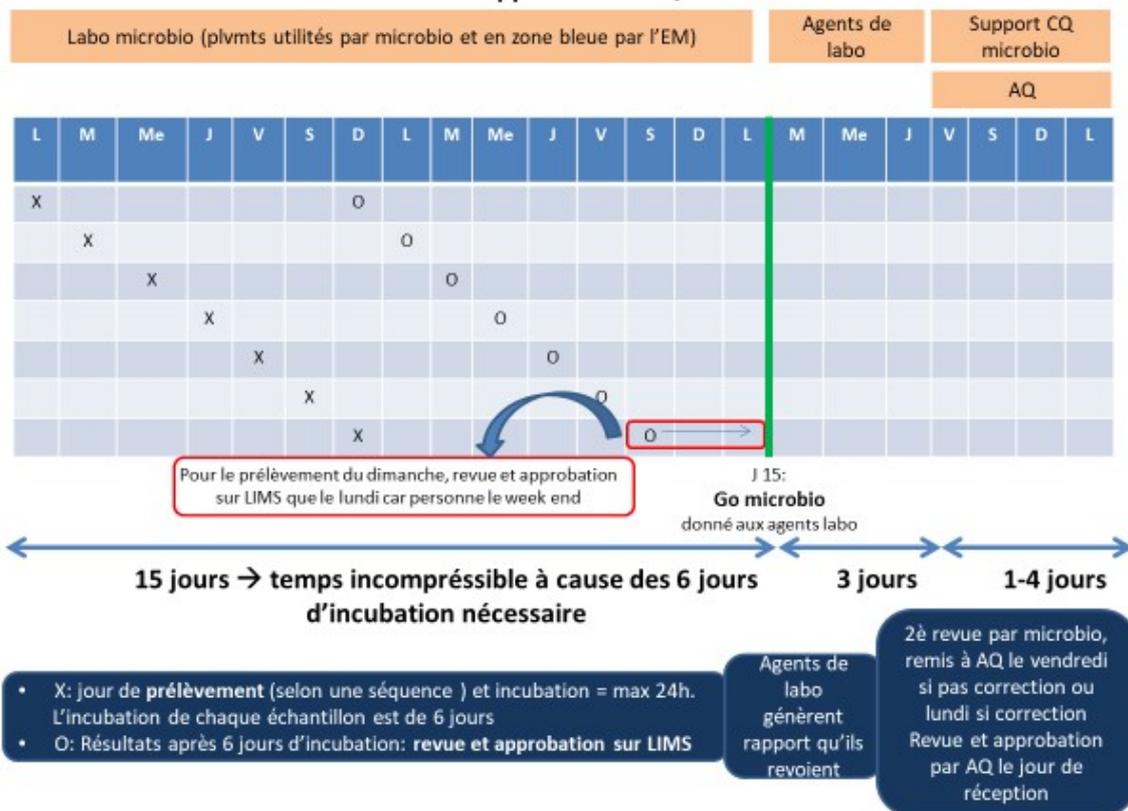


Figure 22. Clarification du flux des rapports des fluides critiques

Dans un deuxième temps, les cycles PDCA ont permis de mettre des outils en place pour simplifier l'organisation de la revue de ces rapports au sein de l'AQ.

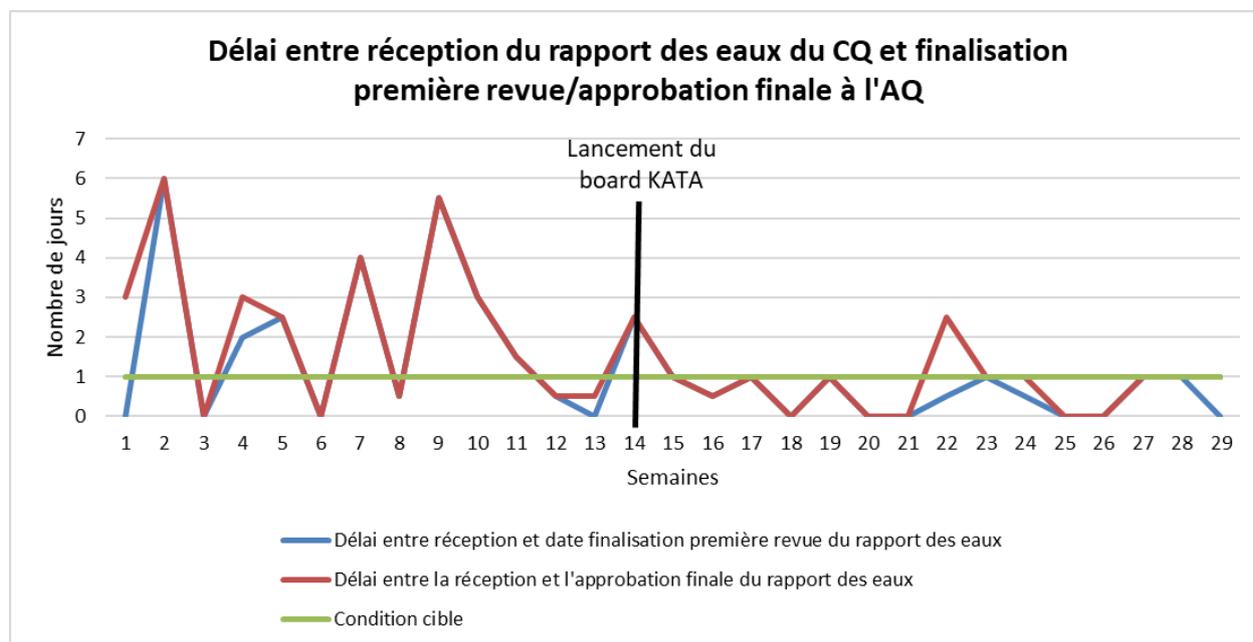
A titre d'exemple, l'un des obstacles à l'atteinte de la condition cible identifié par l'équipe était le problème de prise en charge de la revue des rapports aléatoire par les membres de l'équipe AQ.

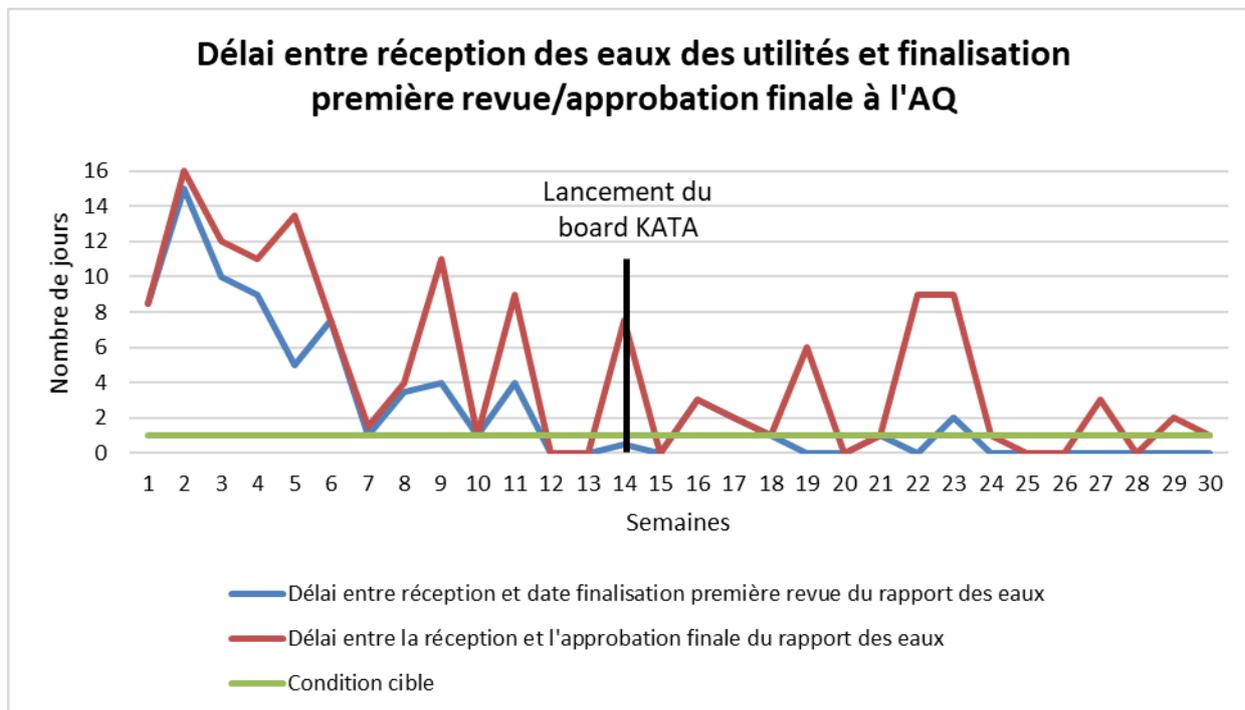
Afin de pallier à ce problème organisationnel, un planning de revue des rapports des fluides critiques incluant également les autres rapports hebdomadaires à revoir a été construit. Désormais, toutes les semaines, chaque membre de l'équipe est responsable de la revue d'un certain type de rapport.

La mise en place d'un roulement hebdomadaire pour la revue et l'approbation des rapports a été appréciée par toute l'équipe. Cela a permis de prendre en charge la revue des rapports de manière anticipée et en temps voulu.

La réalisation de l'ensemble de ces PDCA a permis d'atteindre la condition cible fixée début avril. Les graphiques présentés en figure 20 nous permettent de voir l'évolution du *leadtime* représentant le délai entre la date de réception et la date de finalisation de la première revue des rapports pour les deux départements.

Si l'on réalise une analyse plus fine par département, nous constatons que le *leadtime* pour la finalisation de la revue des rapports des fluides critiques du CQ a fortement diminué (voir graphique 1 en figure 23). En effet, celui est passé de 2,4 jours en moyenne sur la période octobre 2018 - mars 2019 à 0,5 jours en moyenne sur le dernier mois du board. Nous pouvons donc considérer que la condition cible qui est était de revoir le rapport le jour de sa réception est atteinte. Si l'on se penche également sur le *leadtime* de l'approbation finale des rapports, celui-ci a également diminué et passe de 2,8 jours à 0,75 jour en moyenne sur les quatre dernières semaines. La condition cible a donc été atteinte avec succès.





**Figure 23. Bilan sur le *leadtime* de la revue des rapports des fluides critiques**

Si l'on se penche à présent sur les rapports générés par les utilités, nous constatons que la condition cible est également atteinte avec en moyenne un délai entre la réception et la finalisation de la première revue de 0 jour (cela signifie que les rapports sont revus le jour de dépôt à l'AQ) contre 7,5 jours sur la période entre octobre 2018 et mars 2019 (graphique 2 figure 23).

Il reste encore à travailler sur le délai entre la réception et l'approbation finale des rapports qui est en moyenne de 1,5 jours sur les quatre dernières semaines du board contre 8,4 jours en moyenne sur les six mois précédant le début du board KATA. Ces résultats sont moins bons que pour le CQ mais peuvent être expliqués. En effet, le service des utilités a connu beaucoup de turn-over ces derniers temps. La revue dans le service a été réalisée par des personnes employées en tant qu'intérimaires. Ces dernières ont de moins bonnes connaissances des activités englobant les rapports des fluides critiques que le service du CQ.

Au terme de cette analyse, nous pouvons donc conclure que la condition cible qui consistait à réaliser une finalisation de la première revue le jour de réception des rapports, est atteinte pour les deux services.

### 3.5.2. Récapitulatif des résultats à l'issue des deux boards KATA

Le board KATA concernant la réduction du délai d'ouverture des déviations a été conduit selon la même logique que celui présenté ci-dessus. Un résumé des deux boards KATA est présent en figure 24.



Figure 24. Résumé des résultats obtenus à l'issue des deux boards KATA

---

## **Partie 4**

---

### **Discussion**

## 4. Discussion

La conduite de ces deux boards KATA d'amélioration a permis de mettre en place des actions visant à participer à la réduction du *leadtime* global du site.

Il a été intéressant de travailler sur ces deux boards qui se sont révélés être très différents dans la manière de procéder.

### 4.1. Difficultés rencontrées et prise de conscience des points clés pour la réussite d'un projet d'amélioration continue

#### Définir la condition cible dans un board KATA

La première difficulté rencontrée a été celle de la définition de la condition cible. Celle du board KATA sur *leadtime* du rapport des fluides a été définie au départ comme étant le délai pour la revue et l'approbation des rapports des fluides critiques le jour de réception à l'AQ par les utilités et le CQ. Au fur et à mesure des premières semaines, l'équipe a été amenée à modifier cette condition cible. En effet, nous nous sommes rendus compte que nous avions du mal à cibler nos PDCA par rapport à la condition cible qui était trop globale. Le délai entre la première finalisation de la première revue et l'approbation finale dépend en grande partie des utilités et du CQ. Il est donc difficile d'optimiser ce temps car nous avons peu d'impact sur celui-ci. La condition cible a donc été renommée de la façon suivante : délai de la revue (finalisation première revue) du rapport dès réception à l'AQ par utilités et le CQ.

#### Savoir appréhender un board KATA par rapport à l'envergure de la condition cible

Tout au long du board KATA sur le *leadtime* pour l'ouverture des déviations, il a été compliqué pour l'équipe de rester motivée. Pour rappel, la situation cible était celle d'obtenir 90% des déviations ouvertes dans les 24h suivant la découverte de l'évènement. Cet objectif concerne l'ensemble des départements du site de production de Chartres.

Le début du board a tout de suite été très challengeant avec l'établissement du flux pour l'ouverture des déviations, les investigations sur le terrain, la découverte du système InfoPath. Petit à petit, il a été difficile de dégager des actions à mettre en œuvre pour améliorer le délai d'ouverture des déviations.

Nous avons beau réaliser des cycles PDCA quatre fois par semaine, le sentiment de ne pas avancer s'est vite fait ressentir. Le suivi des KPI n'a pas donné des résultats aussi probants que pour le board sur les rapports des fluides critiques. Ceci peut s'expliquer par le fait que la majorité des PDCA réalisés consistait à générer de la connaissance du process et non la mise en place de changements.

Nous avons régulièrement eu besoin d'être challengé par les coachs pour pouvoir dégager des idées pour les nouveaux PDCA.

#### La gestion du changement

L'intégration de nouvelles méthodes de travail est souvent source de stress pour les équipes.

La réussite d'une transformation repose sur une bonne communication et sur une relation de confiance entre les personnes initiant le changement et les personnes concernées par celui-ci.

En effet, dans le cadre du board KATA sur la gestion de l'ouverture des déviations et plus précisément, l'une des stratégies a consisté à supprimer un système de fiche récapitulative sur les incidents envoyée par mail à l'équipe support et uniquement utilisé par le service l'assemblage. Cette suggestion a été proposée aux équipes avant même de leur avoir exposé l'enjeu du board KATA.

Les équipes supports se sont tout de suite montrées réfractaires à ce changement. Elles utilisent ce système depuis longtemps et ne s'imaginaient plus travailler sans. Inviter certains membres de l'équipe process de l'assemblage au board a permis de leur exposer les enjeux du site.

Il a fallu leur expliquer que ce changement avait un double intérêt :

- Le développement des compétences du personnel,
- Le gain de temps sur l'ouverture des déviations.

Un compromis a pu être trouvé pour la gestion de découverte des incidents.

Cette expérience a permis de comprendre l'importance d'informer et de communiquer avec l'équipe impactée par le changement. Elle a également permis de se rendre compte qu'il est primordial de savoir faire comprendre un changement et d'exposer ses intérêts.

### **Savoir intégrer les interlocuteurs dans un projet d'amélioration continue**

De nombreux PDCA ont nécessité d'aller sur le terrain et de réaliser des réunions avec des personnes travaillant sur le process concerné par le projet d'amélioration continue.

- C'est le cas par exemple du board KATA sur les rapports des fluides, board pour lequel il a fallu travailler de concert avec les équipes utilités et CQ.
- Concernant le board KATA sur l'ouverture des déviations, il a été plus difficile de toucher efficacement les bons interlocuteurs étant donné qu'il s'agit d'un KATA à l'échelle du site.

Le dialogue avec les personnes impactées pour un projet est primordial !

D'une part, ces interlocuteurs sont les mieux placés pour en connaître davantage sur le process étudié et collecter un maximum de données fiables. Les rencontrer physiquement est plus efficace qu'un simple échange de mail.

D'autre part, il est également important de bien communiquer avec elles et de les impliquer dans le projet s'il l'on veut leur faire accepter un changement. En effet, il est mieux d'éviter toute formulation du type « nous avons créé un nouveau standard » et de privilégier « nous travaillons sur un projet de nouveau standard qui sera testé et évalué par l'équipe prochainement ».

Pour se faire, il a fallu faire en sorte de trouver les bons interlocuteurs au bon moment. Ceci est compliqué car chacun est occupé avec ses tâches quotidiennes. Il a été difficile de leur demander de dégager du temps de leur emploi du temps à plusieurs reprises pour travailler sur notre board. En les contactant, il a donc été important de leur rappeler qu'ils étaient impliqués dans les objectifs du board.

## 4.2. Ressenti personnel sur l'efficacité du KATA

Un résumé des avantages et inconvénients est proposé en figure 26. Celui-ci a été réalisé suite aux travaux effectués et résumés dans le présent rapport.

KATA	
<b>Avantages</b>	Acquisition de nombreuses connaissances sur les process
	Mise en place de petits changements qui sont acceptés plus facilement par les équipes
	Mise en place de petites actions qui nécessitent peu d'investissements et sont peu engageantes
	Méthode efficace pour faire ancrer une culture d'amélioration continue au quotidien dans une équipe
<b>Inconvénients</b>	Outil qui nécessite un investissement quotidien, le fait de devoir mobiliser l'équipe participant au board tous les jours peut être contraignant
	Manque d'implication et de formation des équipes opérationnelles

Figure 26. Ressenti sur les méthodes KATA

## 4.3. Bilan sur les résultats obtenus et proposition d'axes d'amélioration

Le bilan concernant le board KATA sur le délai de revue des rapports des fluides critiques est très positif. L'objectif de 1 jour pour la revue de ces rapports dès leur réception l'AQ a été atteint et s'est stabilisé grâce à l'ensemble des cycles PDCA réalisés tout au long de la vie du board. Même si le board a été clôturé début août, il est important de continuer à suivre le KPI afin de s'assurer que les actions mises en place sont efficaces et permettent de pérenniser ces résultats. Une suggestion d'amélioration serait de travailler dans un second temps avec la production sur le délai qui s'écoule entre la finalisation de la première revue et l'approbation finale. En effet, ce délai mérite une attention particulière car il a été identifié comme étant encore compressible.

Etant donné que les boards KATA qui ont été lancés pour les rapports PEMS et les rapports sur les fluides critiques ont montré des résultats très satisfaisants, il a été convenu avec les équipes Amélioration Continue et AQ de lancer un nouveau board KATA à la rentrée sur l'optimisation du délai de revue d'un autre type de document entrant dans le scope des données libératoires. Le sujet reste encore à définir.

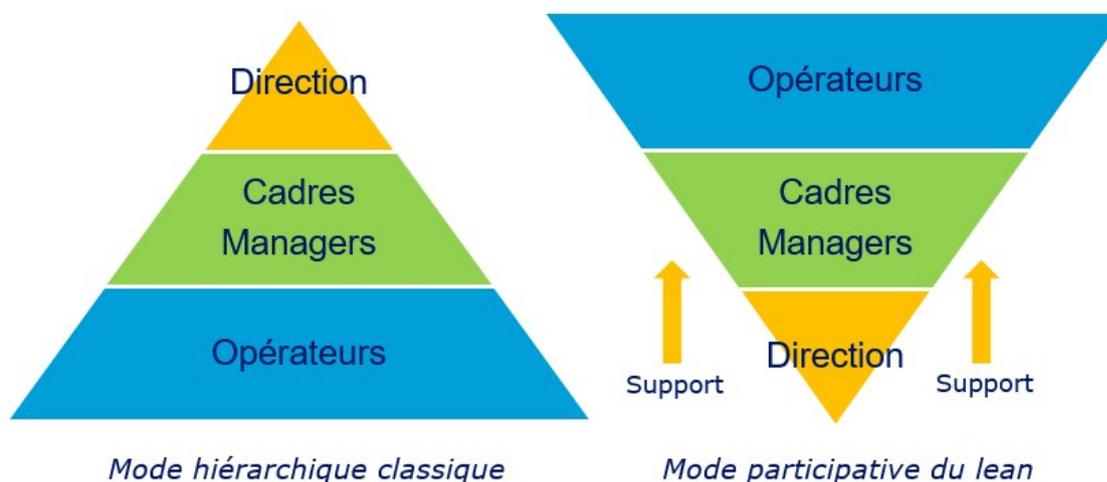
Il apparaît plus difficile de prendre du recul sur les résultats du board KATA sur le délai d'ouverture des déviations. La condition cible était celle d'ouvrir 90% des déviations dans les 24h suivant la détection de l'évènement. A ce jour, nous pouvons d'ores et déjà affirmer que l'objectif n'est pas encore atteint même si des progrès ont été identifiés. Deux points peuvent être soulignés pour expliquer ce fait. D'une part, les learners du board dépendaient tous du service AQ. Or, la plupart des déviations sont gérées par la production. L'AQ est présente pour l'accompagner et intervient en tant que support et conseiller.

Afin de mettre en place des actions de manière plus efficace et d'obtenir des résultats plus probants, il aurait sans doute fallu nommer des personnes travaillant en production en tant que membres de l'équipe du board. Cela souligne l'importance de bien définir son groupe de travail.

D'autre part, étant donné qu'il s'agit d'un board touchant l'ensemble du site, peut-être qu'il aurait été plus efficace de mener des boards KATA à l'échelle de chaque process. De cette façon, chaque process peut travailler au quotidien sur le sujet et le learner reporte une fois par semaine à un board KATA plus global à l'échelle du site afin de mettre en commun les actions réalisées. Il s'agit là que d'une supposition mais il apparaît clairement qu'un board d'amélioration continue touchant plus de 1200 personnes et conduit par une équipe de cinq personnes seulement et issues d'un seul service semble ambitieux, surtout si l'on veut obtenir des résultats rapidement.

La dernière remarque qui peut être faite concerne la stratégie du site sur la formation à la méthode KATA. En effet, il a été constaté que les dirigeants et cadres étaient formés en priorité avant les membres des équipes. Ce qui est dommage car ce sont derniers qui réalisent et connaissent le mieux les activités au plus près des chaînes de production. Ce sont donc les mieux placés pour proposer des solutions, des améliorations pour faciliter leur quotidien.

La clé pour réussir une transformation *lean* est de privilégier un modèle participatif où les employés prennent de l'autonomie sur la résolution de problématiques, la direction et la gestion vont les accompagner dans leurs réalisations et dans le développement de leurs compétences (figure 27).



**Figure 27. Inversement de la pyramide managériale**

#### 4.4. La quatrième révolution industrielle, un vecteur d'opportunités d'améliorations industrielles

L'approche KATA est intéressante car accessible et compréhensible par tous sur le site mais son application, même si déployée à travers l'ensemble des départements ne suffira pas pour relever le défi des 7 jours.

Un bon nombre de solutions émergentes vont sans doute fortement contribuer en parallèle de ces initiatives à atteindre ces 7 jours.

##### - L'industrie 4.0

L'industrie 4.0 désigne une nouvelle manière de penser les moyens de production. Cette nouvelle révolution industrielle doit répondre au défi de proposer des solutions de personnalisation et des délais de réponse aux clients de plus en plus réduits. La connexion des besoins des clients au cœur de la production se fera via le recours à de nouvelles technologies telles que la Réalité Augmentée l'Intelligence Artificielle, les Cobots mais aussi de logiciels...

En effet, les sites industriels s'équipent peu à peu de logiciels leur permettant une meilleure maîtrise des processus. Des exemples sont cités en figure 28.

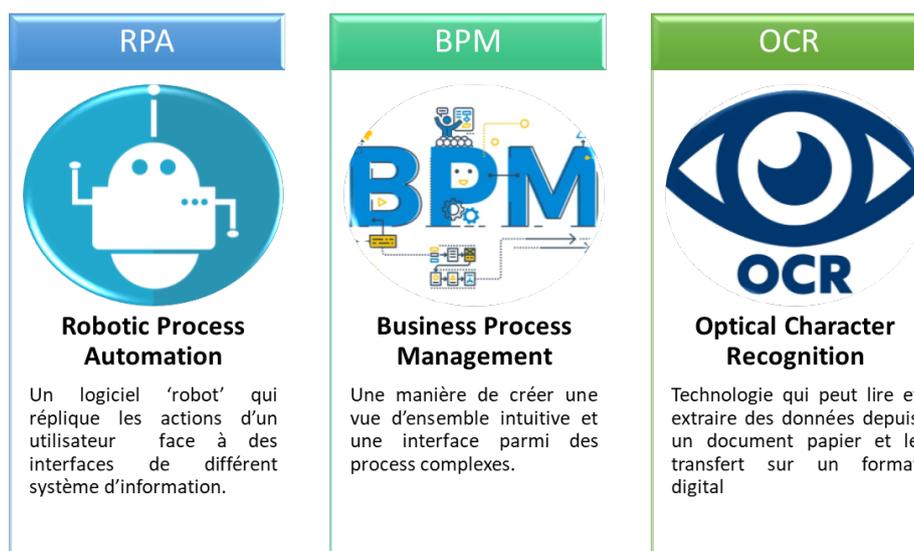


Figure 28. Technologies

Le RPA est capable de manipuler un grand nombre de données relatives à un lot de produits et disponibles à travers différents systèmes d'informations (SAP : gestion de la production assistée par ordinateurs, LIMS : gestion des résultats de laboratoire, système de gestion des déviations et demandes de changements...). Cela permet de réduire le temps alloué à la revue de l'ensemble de la documentation relative à un dossiers de lot et donc plus généralement à la certification des lots. A tendre vers la digitalisation de plus en plus accrue du processus de certification des lots, nous pouvons nous interroger sur la pertinence du rôle du pharmacien pour la certification des lots. Les missions du pharmacien à l'AQ risquent sans doute d'évoluer et d'être différentes de celles dans l'état actuel.

### - Des technologies pour éviter l'intrusion de l'humain

Pour faire écho au KATA lancé sur la réduction du temps attribué à la gestion des déviations, notamment sur les process en production aseptique, les isolateurs sont des solutions pour réduire le nombre de déviations sur les process de production aseptique (figure 29). En effet, il s'agit de solutions efficaces de fabrication pour assurer le confinement des produits fabriqués et s'affranchir des contaminations issues du milieu de production. Chaque entrée d'un opérateur en ZAC représente un risque de contamination et donc de déviation. A titre d'information, le nombre d'entrées par jour en ZAC de classe A et B, classes de ZAC les plus critiques est estimé à 150 sur le site.



**Figure 29. Exemple d'isolateur (18)**

### - L'optimisation des délais de réalisation des tests en microbiologie

Les tests de stérilité des produits sont également un autre exemple sur lequel il est intéressant de se pencher. En effet, la réalisation de ces tests permet de valider le processus de fabrication aseptique. La réalisation de ces tests requiert du temps (14 jours d'incubation), du personnel et est composée de nombreuses étapes manuelles.

Afin de répondre à ces contraintes en production industrielle et au sein du laboratoire d'analyses ; des nouvelles technologies sont développées et mises sur le marché. Celles-ci sont plus rapides que les méthodes traditionnelles, à savoir plus simples, une grande partie des étapes est automatisée, ce qui évite les erreurs humaines, (19) et surtout plus rapides : certains microorganismes sont détectables en seulement 3 heures.

Ce ne sont donc pas les exemples qui manquent pour illustrer les nouvelles technologies proposées au sein des industries pharmaceutiques pour optimiser leurs process et réduire leurs *leadtimes*. Une chose est sûre, le développement et l'implémentation de ces technologies innovantes sera la clé pour les industriels pour répondre aux challenges de *leadtimes* dans le futur.

#### **4.5. Le *lean* et ses limites dans l'industrie pharmaceutique**

Comme nous l'avons déjà évoqué précédemment, les laboratoires pharmaceutiques sont confrontés à une concurrence de plus en plus forte. Les industriels mettent en pratique une démarche *lean* pour améliorer leurs performances.

Nous pouvons prendre l'exemple de la production en flux tendu. Cet outil *lean* vise à réduire les stocks pour faire des économies.

Mais ce mode de production chez les industriels ne serait pas sans conséquence en cas d'incident de production, de problème d'approvisionnement de matières premières, de fermeture d'une usine, etc.

En effet, depuis quelques années, les tensions d'approvisionnement et les ruptures de stock n'ont cessé de se multiplier et ceux-ci présentent un risque grave pour les patients, notamment pour ceux bénéficiant de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.

L'enquête du Leem de 2018 (20) a montré que toutes les classes médicamenteuses peuvent être touchées par des problèmes de rupture de stocks dont la durée moyenne est de 52 jours.

Le mode de production en flux tendu nécessite donc d'avoir une bonne coordination entre tous les acteurs intervenant dans la production des médicaments pour pallier aux imprévus.

Le concept de l'amélioration continue est donc de mise pour rester compétitifs sur le marché pour les sites de productions pharmaceutiques mais son utilisation doit être maîtrisée tout en gardant en tête la santé du patient.

## Conclusion

La libération sur un site de production de médicaments injectables fait intervenir une documentation très importante. Il a été décidé de travailler sur certaines des composantes les plus chronophages de cette documentation afin de participer à la réduction du *leadtime* global du site : la revue des rapports des fluides critiques et le temps pour l'ouverture des déviations. Afin d'optimiser le temps passé sur ces deux facteurs les plus contributeurs, un outil d'amélioration continue a été sélectionné : le KATA.

Cette méthode s'est révélée être efficace pour acquérir une meilleure connaissance des flux de ces deux processus et a permis de mettre en place des outils efficaces pour gagner du temps sur la prise en charge de ces deux composantes intervenant dans la confirmation des produits semi-finis. Tout l'enjeu est de pérenniser les gains obtenus grâce à l'implémentation des actions.

Le chemin est encore long pour arriver à atteindre l'objectif des 7 jours de *leadtime* global. Les initiatives d'améliorations ne cessent de se multiplier au sein de l'ensemble des départements du site afin de rester compétitif et de pouvoir répondre aux attentes des patients qui veulent avoir des produits de bonne qualité et avec la durée de vie restante la plus longue possible.

L'émergence de l'industrie 4.0 et la digitalisation des activités nouvelles technologies pour l'industrie pharmaceutique sont très attendues pour répondre à ce challenge.

Si de prime abord, il apparaît que la réduction du *leadtime* d'un site de production est réservé aux équipes de la supply chain, ces exemples d'initiatives d'améliorations prouvent que tous les départements d'un site ont un rôle à jouer, y compris l'assurance qualité.

En guise de conclusion, l'amélioration continue est effective si elle s'appuie sur les quatre piliers que sont le travail en équipe, la communication, l'utilisation efficiente des ressources et l'élimination des gaspillages. Un dernier élément clé pour la réussite d'une démarche d'amélioration continue et la bonne conduite du changement sans laquelle un changement ne peut être mis en place de façon pérenne.

## Bibliographie

1. Liker J. The Toyota Way : 14 management principles from the World's Greatest Manufacturer. 2ème édition. Tata McGraw-Hill; 2003.
2. Lajili par S. Les 5 zéros du « juste à temps » [Internet]. ISlean consulting. 2018 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://islean-consulting.fr/fr/excellence-operationnelle/les-5-zeros-du-juste-a-temps/>
3. Krafcik J. Triumph of the Lean Production System. Sloan Management Review. 1988;(41–52).
4. Boyer R, Freyssenet M. Le monde qui a changé la machine Synthèse: des travaux du GERPISA, 1993-1999. Actes du GERPISA. 2001;33.
5. Beauvallet G, Houy T. L'adoption des pratiques de gestion lean. Revue française de gestion. 2009;n° 197(7):83-106.
6. Lean, quelle définition ? [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/les-basiques-du-lean/73-lean-quelle-definition->
7. Smith S. Muda, Muri and Mura. ASQ Six Sigma Forum Magazine. févr 2014;13(2).
8. Font F, Grua H. Lean Construction : Optimiser coûts, qualité, sécurité et délais en mode collaboratif. Dunod. 2018. 224 p. (Fonctions de l'entreprise - Performance industrielle).
9. Les 7 Gaspillages [Internet]. Le Lean Manufacturing. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <http://leleanmanufacturing.com/les-7-gaspillages/>
10. Lean Thinking [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/les-basiques-du-lean/55-lean-thinking>
11. Hoshin Kanri, la matrice en X [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/lean-management/223-hoshin-kanri-la-matrice-en-x>
12. ISO 9000:2015 [Internet]. ISO. 2015 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/04/54/45481.html>
13. Agence Nationale de Sécurité du Médicament – ANSM. Bonnes pratiques de fabrication. Paris : DFAS, 2014. - 282p. – (Bulletin officiel N° 2014/ 1 bis).
14. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.
15. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Official Journal L 311, 28.11.2004, p 67 - 128).
16. Rother M. Toyota Kata: Managing People for improvement, adaptiveness and superior results. New York: McGraw-Hill; 2009. 400 p.

17. Rother M. The Toyota Kata Practice Guide: Practicing Scientific Thinking Skills for Superior Results in 20 Minutes a Day. New York: McGraw-Hill; 2017. 320 p.
18. Nouvelle L. YposKesi, futur leader industriel des produits de thérapie génique - L'Usine Santé. 4 nov 2016 [cité 7 févr 2020]; Disponible sur:  
<https://www.usinenouvelle.com/article/yposkesi-futur-leader-industriel-des-produits-de-therapie-genique.N459732>
19. Tordjman-Valency L. Défi du dénombrement microbien dans l'industrie pharmaceutique : les nouvelles méthodes alternatives sont-elles appliquées ? :93.
20. Leem. Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem. 19 févr 2019;

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom :** BONDU  
**Prénom :** Bertille

**Titre du mémoire / thèse :**

Amélioration continue à l'assurance qualité : Exemple de l'outil KATA appliqué à l'optimisation de la confirmation de lots de produits semi-finis sur un site de production de médicaments injectables

**Mots-clés :**

Amélioration continue – production - *leadtime* – confirmation des lots

---

**Résumé :**

Depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique évolue dans un contexte en pleine mutation et de plus en plus concurrentiel. Pour répondre à ces contraintes, les sites de production se doivent d'être de plus en plus performants, réactifs et rentables.

Le *leadtime* est un exemple d'indicateur pertinent pour travailler sur la réduction du temps de production d'un médicament et sur sa période de stockage.

L'optimisation du *leadtime* est possible tout au long du parcours du médicament au sein d'un site de production.

Cette thèse illustre l'application d'un outil d'amélioration continue, le Toyota KATA, sur l'optimisation du circuit de certification pharmaceutique des lots sur un site de production de formes stériles. En effet, la maîtrise de la certification pharmaceutique des lots est étroitement liée aux incidents se produisant en production, aux outils documentaires employés sur le site ainsi qu'au traitement physique des dossiers. Tout l'enjeu est donc de mettre en place des solutions pour améliorer le circuit de certification des lots pour permettre de gagner du temps sur le *leadtime* global d'un site de production.

---

**Membres du jury :**

**Président, Directeur de thèse :**

Madame Florence SIEPMANN, Professeur de Pharmacotechnie industrielle, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Lille.

**Membres extérieurs :**

Monsieur Nicolas RENAULT, Associate manager, département Lavage et Stérilisation, Novo Nordisk, Chartres.

Madame Laura RENNESON, Associate manager, département contrôle qualité, Novo Nordisk, Chartres.