

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

**Soutenue publiquement le
Par M. Marc Melin**

**Amélioration de la performance des lignes de conditionnement
dans un atelier de formes semi-solides**

Membres du jury :

Président : Karrout Youness, Dr en Pharmacie, MCU Pharmacotechnie Industrielle, UFR3S-Pharmacie Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Karrout Youness, Dr en Pharmacie, MCU Pharmacotechnie Industrielle, UFR3S-Pharmacie Université de Lille

Assesseur(s) : Gervois Philippe, Dr en Pharmacie, MCU Biochimie, UFR3S-Pharmacie Université de Lille

Membre extérieur : Laoudedj Mohamec, Responsable Qualification/Validation

Membre extérieur : Hamrit Aurélien, Dr en Pharmacie, Pharmacien en Assurance Qualité Opérationnelle

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85
----	---------	-----------	------------------	----

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

TABLE DES MATIERES

1	Introduction	16
2	Préparations semi-solides pour application cutanée.....	17
2.1	Définition :.....	17
2.2	Historique des formes semi-solides	18
2.2.1	Le savon	18
2.2.2	Pommade	19
2.2.3	Crème.....	19
2.2.4	Gel	19
2.2.5	Dentifrice.....	19
2.3	Formulation des formes semi-solides	21
2.3.1	Les Pommades.....	21
2.3.2	Crèmes.....	22
2.3.3	Les Gels.....	25
2.3.4	Les Pâtes.....	26
2.3.5	Dentifrices, pâtes ou gels ?	27
2.4	Fabrication.....	30
2.4.1	Matériel	30
2.4.2	Fabrication en cuves séparées	32
2.5	Conditionnement	33
2.5.1	Le conditionnement des formes semi-solides dans l'histoire.....	33
2.5.2	Définition du conditionnement.....	34
2.5.3	Rôle du conditionnement	35
2.5.4	Conditionnement des formes semi-solides	38
2.5.5	Organisation d'une zone de conditionnement de médicament selon les BPF	38
3	Lean management : L'amélioration des performances par la réduction du gaspillage au service du client.....	40
3.1	Définition et objectif du Lean	40
3.2	Les origines du Lean management.....	40
3.2.1	L'amélioration continue moteur de l'humanité.....	40
3.2.2	Du taylorisme au toyotisme en passant par le fordisme	41
3.3	Les 5 fondements du Lean Mangement.....	45
3.4	Présentation des concepts Lean	46
3.4.1	Le standard de travail	46
3.4.2	Le Kaizen ou l'amélioration continue	47
3.4.3	La production lissée (Heijunka).....	50
3.4.4	Le juste à temps (JAT)	50
3.4.5	Le jidoka.....	52
3.4.6	Élimination des gaspillages	53
3.5	Les outils lean	56
3.5.1	Un système documentaire standardisé	56
3.5.2	Le Genba	56
3.5.3	Le 5S	57
3.5.4	Le management visuel	57
3.5.5	La méthode SMED.....	62
3.5.6	La maintenance productive totale.....	63
3.5.7	Golden Zone.....	65
3.6	indicateurs de performance	65
3.7	Le management du personnel	67

4	Optimisation de deux lignes de conditionnements de formes semi-solides au moyen du lean management	68
4.1	Présentation de l'entreprise.....	68
4.2	projet d'amélioration continue de l'unité des formes pâteuses	70
4.2.1	Contexte.....	70
4.2.2	Objectifs	70
4.2.3	Présentation de l'atelier de conditionnement de l'unité des formes pâteuses ou C4.	71
4.2.4	Analyse de l'existant grâce au GENBA	72
4.3	Actions mises en place suite à l'analyse des données	77
4.3.1	Système documentaire :.....	77
4.3.2	Amélioration de l'espace de travail.....	78
4.3.3	Optimisation de l'armoire échantillons	79
4.3.4	Remise au standard du système Andon défectueux.....	82
4.3.5	Réduction des pertes de matière	83
4.3.6	Réduction des pertes de temps	88
4.4	La contrepartie	96
4.5	Proposition d'optimisation des campagnes.....	96
4.6	Maintenance préventive	97
5	Conclusion et perspectives.....	98
6	Bibliographie	102
7	ANNEXES	109

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Fusidate de Sodium Pierre Fabre(17).....	22
Figure 2 : Dexeryl Crème(19).....	25
Figure 3 : Elgydium Anti-plaque(25).....	29
Figure 4 : Arthrodont Protect Gel(26).....	29
Figure 5 : Elgydium clinic sensileave(27)	29
Figure 6 : Mélangeurs planétaires(28,29)	30
Figure 7 : Agitateur à hélice (30)	31
Figure 8 : Homogénéisateur (30).....	31
Figure 9 : Broyeur coloïdal(32).....	32
Figure 10 : Broyeur à trois cylindres (Lisseuse)(33).....	32
Figure 11 : Publicité de tubes en étain	34
Figure 12 : Mentions retrouvées sur la face recto d'une boîte de médicament(39)	36
Figure 13 : Mentions retrouvées sur la face verso d'une boîte de médicament(39)	37
Figure 14 : Production de Jeeps pour l'armée américaine en 1941(54)	43
Figure 15 : Ligne de production chez Toyota, où chaque travailleur est responsable de plusieurs machines(60)	44
Figure 16 : La maison du Lean	46
Figure 17 : Roue de Deming ou approche PDCA(65).....	48
Figure 18 : Flux poussé (a).....	51
Figure 19 : Flux poussé (b).....	51
Figure 20 : Flux tiré (a)	51
Figure 21 : Flux tiré (b)	52
Figure 22 : Chaîne d'assemblage sans et avec Jidoka(68)	53
Figure 23 : Muri, Muda, Mura(74).....	54
Figure 24 : Les 7 mudas(68)	55
Figure 25 : Solution au 7+1 mudas(74)	55
Figure 26 : Atelier avant et après le 5S(79)	57
Figure 27 : Ex de VSM(80)	59
Figure 28 : Le rapport A3(82).....	60
Figure 29 : Le poka-yoke(68)	61
Figure 30 : Andon : un système d'alerte visuelle et auditive (83)vert ok, orange et rouge Non ok..	62
Figure 31 : Les piliers de la TPM(88).....	64
Figure 32 : La golden zone	65
Figure 33 : Comprendre les causes de non-TRS(95)	67
Figure 34 : Branches et activités de l'entreprise	69
Figure 35 : Répartition et effectifs de l'entreprise	69
Figure 36 : Flux de conditionnement de l'unité de production	72
Figure 37 : Environnement de travail sous la hotte de la remplisseuse	73
Figure 38 : Cuve de transfert.....	74
Figure 39 : Sacle Chep® vide.....	74
Figure 40 : Sacle Chep® rempli dans son container Chep®.....	75
Figure 41 : Container basculé	75
Figure 42 : Essoreuse manuelle utilisée actuellement.....	76
Figure 43 : Armoire consommable non organisée au standard 5S.....	78
Figure 44 : Armoire consommable organisée au standard 5S	78
Figure 45 : Armoire format non organisée au standard 5S	79

Figure 46 : Armoire format organisée au standard 5S	79
Figure 47 : Armoire pour stockage échantillons QC non organisée au standard 5S	80
Figure 48 : Armoire échantillon organisée au standard 5S	81
Figure 49 : Valeurs seuils ergonomiques pour la manutention des charges.....	81
Figure 50 : Schéma des pièces servant à raccorder le container à la remplisseuse	84
Figure 51 : Utilisation de la maryse	85
Figure 52 : Automate de la remplisseuse	86
Figure 53 : Essoreuse Pusa Pack (prototype 1) non fixée au container	87
Figure 54 : Essoreuse Pusa Pack (prototype 1) fixée au container.....	87
Figure 55 : Passage de la saché à travers les rouleaux	87
Figure 56 : Opérateur portant les lunettes avec caméra intégrée (121)	92
Figure 57 : Vue de l'opérateur une fois les lunettes mises.....	92
Figure 58 : Logiciel permettant de découper les différentes tâches et de les organiser pour obtenir le meilleur processus	93
Figure 59 : Diagramme spaghetti opérateur expérimenté	93
Figure 60 : Diagramme spaghetti opérateur en formation	94
Figure 61 : Suivi du temps de changement de format OPA.....	95
Figure 62 : Ligne de Fabrication de formes semi-solides	110
Figure 63 : Cuve détaillée de la phase aqueuse	110
Figure 64 : Remplissage de la cuve de la phase aqueuse.....	111
Figure 65 : Remplissage de la cuve de la phase aqueuse.....	111
Figure 66 : Agitation du mélange en chauffant à 75°C	111
Figure 67 : Cuve détaillée de la phase huileuse	112
Figure 68 : Agitation de la phase huileuse à 75°C.....	112
Figure 69 : Cuve principale détaillée.....	113
Figure 70 : Transfert de la phase aqueuse vers la cuve principale	113
Figure 71 : Transfert de la phase huileuse vers la cuve principale.....	114
Figure 72 : Ajout des matières premières ne nécessitant pas de préparation en cuves séparées	114
Figure 73 : Mélange des phases avec recirculation interne et homogénéisation pour réduire la taille des particules	115
Figure 74 : Agitation pour obtenir le mélange homogène souhaité	115
Figure 75 : Refroidissement progressif de la cuve	116
Figure 76 : Transfert vers la cuve mobile pour amener le produit en ligne de conditionnement ou en zone de stockage.....	116

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Principes clefs de l'approche Kaizen(66)	49
Tableau 2 : Tableau de données des pesées et des calculs liés aux pesées	84
Tableau 3 : Résultats des pertes calculées par ligne	85
Tableau 4 : Moyenne des pertes des saches Chep et Pusa Pack (PP)	88
Tableau 5 : Tableau variabilité temps de changement de format 75mL vers 50mL	88
Tableau 6 : Format possible de l'encaisseuse	89
Tableau 7 : Format encaisseuse du 75mL au 50mL	90
Tableau 8 : Plan d'action établi pour donner suite au SMED	94

Abréviations

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

C4 : Nom de l'atelier de l'unité des formes pâteuses sur le site de Gien

CF : changement de format

DM: Dispositif Médical

GMP: Good Manufacturing Practices

LD : Ligne Directrice

LM : Lean Management

MAJ : Mise à jour

PP : Pusa Pack

PSO : Produit Semi-Ouvré

R&D : Recherche et Développement

SMQ : Système de Management de la Qualité

TMS : Troubles Musculo-Squelettiques

TQM : Total Quality Management

UP : Unité de Production

Remerciements

Au Dr Youness Karrout, Maître de Conférence de Pharmacotechnie industrielle à l'UFR3S de Pharmacie de Lille, qui nous fait l'honneur de présider ce jury de thèse, et qui a accepté également d'en assurer la direction. Je tiens à vous exprimer ma plus profonde reconnaissance pour votre relecture, votre aide inestimable, vos conseils avisés et votre soutien qui furent précieux tout au long de la rédaction de ce travail. Vos enseignements m'ont permis de découvrir et d'apprécier la galénique, surtout lors des séances de travaux pratiques, c'est un plaisir pour moi de vous avoir comme évaluateur final de mon dernier travail universitaire,

Au Dr Philippe Gervois, Maître de conférences en Biochimie à l'UFR3S de Pharmacie de Lille, qui nous fait l'honneur de participer à ce jury, et d'accepter d'évaluer ce travail. Pour la pédagogie de votre enseignement qui m'a permis d'apprécier votre discipline, soyez assuré de toute ma sympathie et de ma sincère gratitude,

A Mohamed Laouedj, Responsable Qualité de la Qualification/Validation chez Minakem, qui nous fait l'honneur d'être présent en la qualité de membre extérieur. Ce titre ne permet pas de refléter l'étendue de tes connaissances dans le monde pharmaceutique. J'ai beaucoup apprécié être ton collègue et travailler dans ton équipe, merci d'avoir accepté de juger la pertinence de mes travaux,

Au Dr Aurélien Hamrit, Pharmacien en Assurance Qualité Opérationnelle chez Baxter, qui nous procure la chance d'obtenir un autre regard avisé en sa qualité de membre extérieur également. Nous nous sommes connus à la fac, et j'ai entièrement confiance dans ton expérience pour évaluer ce présent rapport, merci d'avoir accepté de te joindre à nous,

A ma mère, toutes les lettres de cette thèse ne suffiraient pas à exprimer ma reconnaissance,

A mon père et mon grand-père, pour vos conseils et sacrifices qui m'ont permis d'être là aujourd'hui,

A ma femme, je ne sais pas où commencer tellement je lui suis redevable,

A mes enfants, pour vos sourires et votre joie,

A mes deux sœurs, Sylvie et Valérie, pour toutes nos bêtises, nos fous rires, nos parties de jeux, qui m'ont aidé à passer les hauts et les bas de l'enfance et l'adolescence,

A ma grand-mère, pour ton amour et nos balades à vélo,

A toute ma famille de France et du Maroc, pour tous les bons moments passés ensemble,

A tous mes amis de Châtelet, Omar, Khalil, Nizar, Alex, Hashmee, Cheikho, Yé, mention spéciale pour la team Cari Gros Pois : Yann et Raza, pour avoir rendu la vie universitaire plus joyeuse, et pour le soutien dans cette aventure épique que sont les études,

A Djavad et Ali, pour nos débats sans but et nos histoires sans fin,

Aux oiseaux libres David et Sylvain, seuls survivants de nos parties de Risk à Mont St Oué,

A mes amis de promo Rudy, Alexandre et Rémi, pour nos réflexions philosophiques entre deux cours,

A tous ceux, amis et famille qui ne sont pas cités mais qui ne sont pas oubliés,

A tous mes collègues, spécialement mon collègue et ami le Dr Ansoumane Condet, pour son aide tout au long de cette thèse et durant nos collaborations,

A l'ensemble du corps professoral de la primaire à l'enseignement supérieur, en particulier les enseignants de la filière industrie de Lille, du M2 PIF2P de Grenoble, mes tuteurs et les équipes de Pierre Fabre, de l'INSERM et du CHR, ainsi que mes différents employeurs, qui m'ont permis d'avoir mon niveau de connaissances actuel,

A Mesdames Halle et Danjou, ainsi que tous leurs collègues du service social des CROUS de Lille et de Grenoble, pour leur aide et leur investissement au service de la réussite des étudiants,

A tous ceux qui m'ont aidé tout au long de cette thèse et pour la relecture,

Et enfin à tous les auteurs que j'ai pu lire, de Araki à Xénophon en passant par Camus et Tolkien, pour avoir développé mon imagination, ma réflexion, ma curiosité, mon esprit critique et surtout, mon amour pour la lecture qui m'a permis de m'évader durant le périple étudiantin.

1 Introduction

Le conditionnement pharmaceutique fait référence à toutes les étapes par lesquelles passe une forme pharmaceutique ou un vrac avant qu'il ne devienne le produit fini libéré sur le marché. C'est une étape intermédiaire entre la production et la distribution, dont la tâche principale est de protéger le produit des influences extérieures (physiques, chimiques, mécaniques).

Également, tous les éléments notifiés dans les notices et sur les boîtes, ainsi que la sérialisation, permettent de protéger les patients et les professionnels de santé et de participer au bon usage des médicaments et à la sécurisation de la chaîne de distribution.

Les équipements et procédés supportant les opérations de conditionnement pharmaceutique doivent répondre à des exigences techniques et à des réglementations strictes. Il est donc aisé de comprendre que si ces procédés ne sont pas correctement maîtrisés, le nombre de rebuts par production ne permettrait pas d'être rentable. Ceux-ci doivent donc être maîtrisés par un système de qualité robuste et respectueux des bonnes pratiques de fabrication (BPF).

L'industrie pharmaceutique n'est pas seulement un domaine impliquant des questions techniques et juridiques. Longtemps riche et florissante grâce aux blockbusters qui assuraient ses revenus, l'industrie pharmaceutique voit progressivement ses profits se réduire. Des coûts de R&D et de production qui s'envolent avec le développement des biotechnologies, des processus de mise sur le marché laborieux et aléatoires, la concurrence des génériques, des réglementations drastiques, la montée de la contrefaçon... Autant de facteurs qui poussent les laboratoires, et toute la filière pharmaceutique, à des remises en cause.

Face à cette concurrence et au développement du marché pharmaceutique, les entreprises doivent formuler des stratégies pour assurer la compétitivité tout en garantissant la qualité des médicaments à toutes les étapes de la fabrication. Par conséquent, le lean management jusqu'alors parent pauvre de cette industrie, devient une arme stratégique incontournable pour maintenir les marges, tout en augmentant la performance et la flexibilité des systèmes de production.

Dans ce processus d'amélioration des performances et de réduction des coûts, l'implémentation du lean management pour piloter deux lignes de conditionnement de formes semi-solides est un processus clé. Elle permet de limiter la perte de matières premières et de réduire le coût de fabrication des produits tout en améliorant la qualité de santé des employés sur ligne.

Suivant cette introduction, l'objectif de cette thèse sera dans un deuxième temps, de présenter quelques formes semi-solides produites en industrie pharmaceutique ainsi que leur conditionnement.

La troisième partie s'articulera autour des concepts et des techniques inhérents au Lean management.

La quatrième partie détaillera le déroulement d'un projet d'implémentation de plusieurs concepts et outils lean sur lignes de conditionnement de formes semi-solide.

Cette mission fut effectuée sur le site de production des Laboratoires Pierre Fabre à Gien, et s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la performance. Elle permet d'illustrer de manière concrète la relation étroite et synergique entre la production pharmaceutique et le Lean management.

Pour résumer cette thèse s'articulera donc sous 5 parties :

- Introduction ;
- Présentation des formes semi-solides ;
- Présentation du lean management ;
- Optimisation de deux lignes de conditionnements de formes semi-solides au moyen du lean management ;
- Conclusion et perspectives.

2 Préparations semi-solides pour application cutanée

2.1 DEFINITION :

D'aspect homogène, les préparations semi-solides pour application cutanée sont destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses afin d'exercer une action locale ou transdermique de principes actifs (action émolliente et/ou protectrice).

Elles sont constituées d'un excipient pouvant être simple ou composé, servant à dissoudre ou disperser, un ou plusieurs principes actifs, libérés selon la composition de cet excipient.

Les excipients utilisés sont :

- Des substances d'origine naturelle ou synthétique
- Constitués d'un système monophasique ou à plusieurs phases.

Les propriétés hydrophiles ou lipophiles de la préparation peuvent dépendre de la nature de l'excipient.

Les agents antimicrobiens, les antioxydants, les agents stabilisants, émulsifiants ou épaississants, sont des excipients pouvant rentrer dans la formulation des préparations. (1)

Les formes semi-solides, appelés également systèmes pâteux, sont des formes galéniques dans un état physique intermédiaire entre un matériau solide et un liquide. En effet, au repos elles ont des propriétés proches des formes solides. Cependant, sous l'action d'une contrainte mécanique suffisante, elles peuvent passer à l'état de liquide visqueux, ce qui leur permet d'être manipulées, déformées et étalées pendant leur utilisation. Un système pâteux peut être alors défini comme un matériau auto-supporté à l'état visqueux, c'est-à-dire un matériau solide pouvant subir des déformations.

Par leurs deux propriétés fondamentales, déformables et adhérentes, les formes semi-solides sont des formes galéniques de choix pour l'administration topique de substances actives pharmaceutiques et cosmétiques.

Quatre familles permettent les différentes formulations possibles :

- Les pommades
- Les crèmes
- Les pâtes, suspensions concentrées de particules solides
- Les gels (2)

2.2 HISTORIQUE DES FORMES SEMI-SOLIDES

L'histoire des formes semi-solides est liée à l'utilisation de différents produits en application directe sur la peau, ainsi qu'à la découverte progressive du principe d'émulsion. Nous allons donc exposer différentes formes qui ont permis d'acquérir nos connaissances actuelles.(3)

2.2.1 Le savon

La galénique des formes semi-solides doit beaucoup au savon et au principe d'émulsion. Pour cette raison, nous en parlons ici.

Premières traces au Moyen-Orient

La plus ancienne évocation de la réaction de saponification remonte au début du III^e millénaire av. J.-C. dans les royaumes de Babylone et de Sumer. En effet, des cylindres d'argile, les cylindres de Gudea, ont été retrouvés remplis d'une substance savonneuse, l'un d'entre eux, portant des inscriptions cunéiformes et révélant ainsi une recette où étaient bouillies des graisses animales mélangées à de la cendre, dont l'effet est proche du savon :

« Ainsi, il me purifie avec l'eau, ainsi, il nettoie avec la potasse, ainsi se fait le mélange de l'huile pure et de la potasse... »

Les Égyptiens utilisaient une substance semblable à du savon à des fins pharmaceutiques, substance qui était obtenue par un mélange de graisses animales ou végétales avec du sulfate de plomb ou de carbonate de sodium.(4)

Traces plus tardives en Europe

Selon Pline une invention gauloise : « Un autre remède est employé (pour la guérison des écrouelles), c'est le savon, inventé dans les Gaules pour rendre les cheveux blonds ; on le compose avec du suif et des cendres. Le meilleur est fait avec des cendres de hêtre et de suif de chèvre. Il y en a 2 sortes, épais et liquide. »

Nonobstant, le savon moderne diffère de celui des Gaulois. En effet, le savon, dont notre auteur romain attribue l'invention aux Gaulois, est de nos jours une substance composée essentiellement d'huile et d'alcali fixe : par sa partie saline, il est dissoluble dans l'eau, et

par sa partie huileuse, il agit sur les résines et les corps gras. On peut donc le regarder comme une espèce de dissolvant universel. (5)(6)

2.2.2 Pommade

Au Moyen-Âge, les moines ont préservé des Romains un peu de savoir, et cultivent des arbres fruitiers dans leurs monastères avec pour objectif d'utiliser les pommes comme support aux pommades, d'où l'expression « se pommader ». En effet, la pulpe de la pomme est réduite en purée et étalée sur les plaies afin de cicatriser rapidement. Par la suite, les riches Italiennes l'ont mélangée à l'axonge et se sont rendu compte que cette « pommata » était un soin dermatologique hors norme. Le mot a évolué avec le temps et sa signification s'est élargie, mais pommade vient bien du mot pomme. (7)

Parmi les plus célèbres, décrites dans les Codex depuis le XVII^e siècle : la pommade mercurielle (antisyphilitique), le cérat de Galien, les emplâtres vésicatoires et basilicum, tenant leur succès grâce à leur fabrication facile : un simple mélange dans un mortier suffit. La lanoline, la cire blanche, la vaseline, l'axonge et le suif, sont les excipients les plus utilisés.(8)(9)

2.2.3 Crème

Guerlain, en 1904, crée la première crème hydratante à partir de la recette de la crème fouettée, nommée *Secret de Bonne Femme*, de longue conservation mais ne supportant pas les voyages en avion.(10)

Par chance, en 1911, le Dr Isaac Lifschütz avait achevé de mettre au point une découverte importante, un nouvel émulsifiant, qui fut nommé Eucerit.

Cet ingrédient permet de mélanger l'eau et les lipides pour obtenir un mélange extrêmement soyeux et stable. Le Dr Oscar Troplowitz, pharmacien et cofondateur de Beiersdorf, comprit que l'émulsion eau dans huile constituerait une base idéale pour une crème cosmétique, et développa la « mère de toutes les crèmes ». L'émulsion étant d'un effet d'un blanc immaculé, il la nomma NIVEA du latin « nix, nivis », ce qui signifie « neige », traduit « blanche comme neige ». (11)(12)

2.2.4 Gel

Selon SciFinder®, la première référence sur l'hydrogel est apparue en 1894. Depuis, le terme « hydrogel » est utilisé pour décrire un réseau tridimensionnel de polymères naturels hydrophiles et de gommes dans lequel le réseau se forme chimiquement ou physiquement. L'hydrogel de compréhension actuelle pour une utilisation biologique fut développé pour la première fois par Wichterle et Lim en 1960. (13)

2.2.5 Dentifrice

Egypte Antique

La première utilisation d'un dentifrice remonte à l'Égypte antique. Dans le « papyrus Ebers » figure une recette de dentifrice utilisée 4000 ans avant notre ère et composée de miel, poudre de fruit de palmier, et de terre de plomb verte. On y trouve également les traces

d'une préparation faisant office de dentifrice durant cette période, composée d'un mélange de cendres et d'argile de foulon, appelée « Sonabou ».

Grèce Antique

Hippocrate (v. 460-370 av. J.-C.) fut le premier à préconiser l'utilisation d'un dentifrice, surtout pour les personnes avec des problèmes gingivaux et une mauvaise haleine. Il évoque dans l'un de ses traités une poudre appelée « médicament indien », composée de : poudre de corne calcinée de cerf, corps de souris, miel, vin blanc pur, mastic, sel ammoniacal (notion d'agents abrasif). Ce mélange appliqué sur un tissu entourant le doigt, faisant office de brosse à dents, permettait le nettoyage des dents.

D'autres auteurs grecs, comme Galien et Esculape, proposaient des dentifrices contre la mauvaise haleine, à base de gingembre ou d'hellébore noir. Galien (131-201 ap. J.-C.) a inventé de nombreux dentifrices et poudres à partir de racine de plantes, de corne de cerf brûlée, et de cendre d'écailles d'huîtres.

Epoque Romaine

A l'époque romaine, on retrouve mention du dentifrice dans des ouvrages faisant référence à l'hygiène bucco-dentaire qui se sont faits de plus en plus nombreux. Par ailleurs, durant cette période, le mot dentifrice ou « dentifricum » a trouvé ses racines, de « dens » : dent et « fricare » : frotter. La notion de dentifrice était née.

Pline l'Ancien (23-79 ap. J.-C.), quant à lui, donnait des recettes à base de natron (carbonate naturel hydraté de sodium cristallisé). Ce dernier pouvait être élaboré en collutoire (préparation médicamenteuse destinée à être appliquée sur les muqueuses de la cavité buccale) de différentes façons :

- Avec du poivre dans du vin afin de réduire les maux de dents
- Bouilli avec des poireaux
- Brûlé afin de rendre leur couleur aux dents noircies.

Ainsi dans « Histoire Naturelle », Pline évoquait des poudres dentifrices à base de : charbon, poudre d'os calciné, coquillages, pierre ponce (qui sont tous des agents abrasifs). A cette époque, les croyances étant encore très ancrées dans les esprits : des pouvoirs mystiques étaient conférés à la présence d'animaux calcinés dans les préparations des dentifrices.(14)

Au Moyen-Orient

Le Prophète de l'Islam (pbsl) (vers 570-632) préconise dans les ahadiths d'utiliser le « fouhk » et de s'en frotter les dents. Celui-ci se compose d'écorce de noyer, de chaux, de tanins et de fer. Il est appliqué à l'aide du « siwak », racine de l'arbuste *Salvadora persica*, faisant office de brosse à dents. (15)

Avicenne (980-1037), médecin et philosophe iranien, recommandait de se frotter les dents avec une poudre composée d'écume de mer, de sel, de gypse et de coquilles d'escargots brûlées afin d'en retirer le tartre.(14)

2.3 FORMULATION DES FORMES SEMI-SOLIDES

2.3.1 Les Pommades

Définition

Les pommades sont élaborées à partir d'une base monophasique dans laquelle des substances liquides ou solides peuvent être dispersées. Nous pouvons distinguer :

- Les pommades hydrophobes (ou lipophiles) ne pouvant généralement absorber qu'une petite quantité d'eau. Les substances les plus couramment utilisées pour formuler de telles pommades sont la paraffine, la paraffine liquide, la vaseline, les huiles végétales ou les graisses animales, les cires, les polyalkylsiloxanes liquides et les glycérides synthétiques.
- Les pommades absorbantes pouvant absorber l'eau en proportion plus importante. Leurs excipients sont identiques à ceux d'une pommade hydrophobe à la différence que des émulsifiants eau-dans-huile comme des esters de sorbitane, la graisse de laine, des alcools de graisse de laine, des alcools gras ou des monoglycérides y ont été incorporés.
- Les pommades hydrophiles qui sont des préparations contenant des excipients miscibles à l'eau, généralement des macrogols (liquides et solides), permettant une absorption appropriée d'eau.(2)(1)

Matières premières

Cires

On désigne par cire les esters d'acide gras et d'alcool à longue chaîne d'origine animale (cire d'abeille, lanoline), végétale (cire de carnauba), fossile (cire de paraffine) ou synthétique.

Hydrocarbures

Les paraffines et la vaseline sont également très utilisées dans les pommades, cette dernière en particulier présente une consistance adéquate.

Glycérides et autres excipients

Les alcools gras utilisés dans les pommades sont identiques à ceux utilisés dans les crèmes: alcool cétylique (hexadécanol), alcool stéarylique, alcool cétostéarylique. Les huiles végétales sont parfois introduites dans les pommades (huile d'amande douce dans les cérats, huile de sésame...).

Polyéthylènes glycols (PEG ou macrogols)

Utilisés comme agent de consistance. (1)(2)(16)

Exemple de produit : FUSIDATE DE SODIUM PIERRE FABRE (Fig.1)

Famille du médicament : Antibiotique à usage local

Indication : Ce médicament contient un antibiotique de la famille des fusidanines, particulièrement actif sur les staphylocoques. Il est utilisé pour traiter les infections de la peau dues aux staphylocoques ou aux streptocoques (ex : Impétigo)

Composition :

- Substance active : Acide fusidique sel de Na
- Excipients : Alcool cétylique, Lanoline, Paraffine liquide, Vaseline blanche (17)



Figure 1 : Fusidate de Sodium Pierre Fabre(17)

2.3.2 Crèmes

Définition

Pour la Pharmacopée, les crèmes sont des préparations multiphasiques constituées d'une phase hydrophobe et d'une phase hydrophile incluant :

- Les crèmes hydrophobes dont la phase externe est hydrophobe, sont formulées à l'aide d'émulsifiants « eau dans huile » comme la lanoline, des monoglycérides, les esters de sorbitan.
- Les crèmes hydrophiles dont la phase externe est aqueuse, sont formulées à l'aide d'émulsifiants « huile dans eau » comme les alcools gras sulfatés, les savons de sodium, des polysorbates, des esters d'acides gras, des esters d'alcools polyoxyéthylénés, éventuellement en association avec un émulsifiant « eau dans huile ». (1)(2)

Petit aparté sur l'émulsion :

Du latin « emulgere » (signifiant traire), terme désignant un système qui comprend au minimum deux liquides non miscibles, l'un étant dispersé dans l'autre sous une forme plus ou moins stable. Selon l'aspect thermodynamique, une émulsion est instable, mais en pratique on peut constater des stabilités pouvant atteindre plusieurs années. La stabilité du

Le système est dépendant de l'énergie dépensée permettant de disperser un liquide dans l'autre, et de l'expérience du formateur pour les stabilisants choisis.

Les différents ingrédients se doivent d'être compatibles afin que le mélange puisse ne pas entraîner de démixtion durant son utilisation (manipulation, administration). L'une des techniques les plus courantes consiste à émulsionner une phase dans une autre à l'aide d'une agitation mécanique d'une part et de composés émulsifiants d'autre part.

La formulation obtenue, qui est une émulsion, peut être décrite comme la dispersion en gouttelettes de l'une des phases dans l'autre phase. On distingue donc une phase dispersée (les gouttelettes) et une phase continue (permettant la diffusion des gouttelettes).

On distingue deux types d'émulsion :

- Huile dans eau H/E (émulsion directe) : la phase continue est constituée d'un liquide polaire associé (généralement l'eau ou une solution aqueuse, ou un liquide comme le formamide pouvant jouer ce rôle)
- Eau dans huile E/H (émulsion inverse) : la phase continue est une phase grasse. (1)(2)(18)

Matières premières

Phase grasse des émulsions :

Hydrocarbures, dérivés du pétrole et d'origine animale ou végétale

Les hydrocarbures sont des mélanges raffinés obtenus à partir de la distillation du pétrole. Cette classe contient divers excipients tels que la paraffine solide, l'huile de paraffine, le squalane et la vaseline.

Silicones

Les silicones utilisées dans les préparations semi-solides pour usage cutané sont des alkylméthylpolysiloxane. L'huile de silicone la plus souvent rencontrée est la diméticone.

Huiles végétales et dérivés

Les huiles végétales sont des triglycérides. Ces huiles végétales sont, pour certaines d'entre elles, des substances actives car elles renferment des actifs. Ex : les huiles de germes de graminées comme l'huile de bourrache renferment des acides gras insaturés essentiels tels que l'acide linoléique et l'acide linoléique.

Alcools gras

Les alcools gras utilisés dans les crèmes sont des alcools gras à longue chaîne saturée utilisés comme facteur de consistance. Ex : l'alcool cétylique encore appelé hexadécanol.

Acides gras

Il s'agit essentiellement de l'acide stéarique qui est un acide gras saturé en C18. Il est employé comme agent de consistance pour épaissir les émulsions et leur conférer la viscosité désirée. Il peut également être utilisé comme émulsionnant.

Esters

On trouve principalement dans cette catégorie les esters de glycérol et d'éthylène glycol. Certains comme le monostéarate de glycérol sont utilisés comme émulsionnant E/H ou comme co-émulsionnant.

Conservateurs antioxydants

Les excipients huileux contenant des chaînes alkyles insaturées comme les triglycérides sont sujets à l'oxydation, ce qui peut remettre en cause la stabilité et l'innocuité des formulations. Pour éviter ce phénomène, des antioxydants lipophiles sont ajoutés dans la phase grasse des émulsions. Ex : les dérivés de la vitamine E ou tocophérol. (1)(2)(16)

Phase aqueuse des émulsions

Dans les émulsions, la phase aqueuse contient de l'eau purifiée et souvent des polyols ou des glycols comme le propylène glycol qui confère à la préparation des propriétés hydratantes. L'excipient le plus utilisé est la glycérine.

Eau purifiée

Selon la Pharmacopée (PE 01/2009 : 0008), l'eau purifiée est définie comme servant à la préparation de médicaments autres que ceux devant être apyrogènes et stériles, sauf exception autorisée et justifiée.

Glycérol

La glycérine est un polyol dont le nom commun est le glycérol ou le propanetriol. Elle est très utilisée pour son pouvoir solvant et pour son caractère hygroscopique (elle peut absorber jusqu'à 25% de son poids à l'air libre). Cette propriété lui permet d'éviter la dessiccation des préparations, comme dans le cas des pâtes dentifrices par exemple. C'est aussi un excipient actif qui confère des propriétés hydratantes aux formules.

Conservateurs

Des conservateurs antioxydants et antimicrobiens sont ajoutés en phase aqueuse pour garantir la conservation des propriétés de la crème. Ils sont introduits à la concentration minimale permettant d'inhiber la croissance bactérienne. Il s'agit majoritairement des acides faibles comme l'acide sorbique ou benzoïque, des esters de l'acide parahydroxybenzoïque, des générateurs de formaldéhyde, des dérivés chlorés, de sulfite ou bisulfite de sodium. (1)(2)(16)

Tensioactifs

Les émulsionnants sont des excipients extrêmement nombreux qui appartiennent à des classes chimiques différentes. Ils sont répertoriés en quatre classes selon la charge électrique qu'ils portent : tensioactifs anioniques, cationiques, amphotères (zwitterioniques) et non ioniques. Les trois premières classes sont majoritairement réservées à la fabrication de formulations moussantes comme les produits d'hygiène ou les shampooings. Il convient de souligner que, dans la classe des tensioactifs cationiques, on rencontre les sels d'ammonium quaternaire qui sont des conservateurs antimicrobiens.

Les tensioactifs les plus souvent retrouvés dans les préparations semi-solides pour usage cutané sont les éthers de PEG, les esters de PEG et les esters de sorbitan. (1)(2)(16)

Exemple de produit : Dexeryl Crème (Fig.2)

Dispositif médical indiqué dans le traitement d'appoint des états de sécheresse cutanée et de certaines affections de la peau telles que l'eczéma atopique, les états ichtyosiques, psoriasis(19)



Composition détaillée :

Glycerol. vaseline. paraffine liquide. monostearate de glycerol. acide stearique. diméthicone. macrogol 600. trolamine. acrylamide/acryloyl-diméthyltaurate copolymère. isohexadécane. polysorbate. pentylène glycol. éthylhexylglycérine. carbomère. eau purifiée.

Figure 2 : Dexeryl Crème(19)

2.3.3 Les Gels

Définition

Les gels sont constitués par des liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés. Les gels sont, soit des systèmes thermodynamiquement stables constitués d'une phase dans laquelle des agents gélifiants contrôlent les propriétés rhéologiques, soit des systèmes multiphasiques où les propriétés rhéologiques sont assurées par la coagulation en un réseau tridimensionnel de la phase dispersée liquide (émulsions) ou solide (dispersions). Ils sont caractérisés par :

- Un comportement rhéologique viscoélastique.
- Une certaine rigidité.
- Un liquide est emprisonné entre les mailles du réseau.
- On distingue les gels hydrophiles, appelés hydrogels, des gels hydrophobes, appelés oléogels. Les gels hydrophiles monophasiques comportent un réseau formé de macromolécules hydrophiles qui emprisonne des solutions aqueuses, hydroalcooliques ou glycoliques. Ils contiennent 80 à 98 % d'eau.

Les gels hydrophobes : Les gels hydrophobes (oléogels) sont des gels dont les excipients sont habituellement constitués de paraffine liquide additionnée de polyéthylène, d'huiles grasses gélifiées par de l'oxyde de silicium colloïdal ou de savons d'aluminium ou de zinc.

Les gels hydrophiles : Les gels hydrophiles (hydrogels) sont des gels dont les bases sont habituellement l'eau, le glycérol et le propylène-glycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que la gomme adragante, l'amidon, des dérivés de la cellulose, des polymères carboxyvinyliques ou des silicates de magnésium–aluminium. (1)(2)

Matières premières

On distingue deux types d'agents utilisés pour structurer le gel :

– les agents épaississants qui présentent des propriétés épaississantes quand ils ne peuvent s'associer fortement entre eux ; l'augmentation de la viscosité est alors liée à la concentration en macromolécules et à leur masse molaire.

Ex : Éthers cellulosiques

– les agents gélifiants qui présentent des propriétés gélifiantes avec la formation d'un réseau tridimensionnel grâce aux molécules qui interagissent pour former des zones de jonction ; la solidité et le nombre de zones de jonction déterminent la rigidité et la réversibilité des gels.

Ex : Carbomère, poloxamères (1)(2)(16)

2.3.4 Les Pâtes

Définition

Les pâtes sont des préparations semi-solides contenant de fortes proportions de solides dispersés dans la base (jusqu'à 50 %, voire supérieur). Les pâtes comme les pommades peuvent être hydrophobes ou hydrophiles selon la base utilisée, mais bien souvent hydrophobes, sauf dans le cas des pâtes à l'eau. Compte tenu de la forte teneur en particules solides, les pâtes présentent une structure assez rigide, en raison des interactions entre particules et de l'adsorption des liquides à la surface des particules. Cependant la forte teneur en particules leur confère un toucher moins gras que les pommades(1)(2).

Matières premières

Les matières premières formant les pâtes sont les mêmes que celles utilisées pour les pommades.

Les principales poudres dispersées dans les pâtes sont l'oxyde de zinc (principe actif émoullissant, anti-inflammatoire, antimicrobien des pâtes et pommades à l'oxyde de zinc), le talc, la silice, le carbonate de calcium, l'amidon, le dioxyde de titane. (1)(2)(16)

2.3.5 Dentifrices, pâtes ou gels ?

Définition

Le dentifrice est un produit d'hygiène conçu pour nettoyer les dents et les gencives afin de s'assurer de leur bonne santé. Il complète le brossage des dents, pouvant s'effectuer sans dentifrice. En effet, par rapport aux effets mécaniques procurés par le brossage, le dentifrice n'a qu'une action secondaire sur la santé bucco-dentaire.(20)

Il est le plus souvent proposé sous deux formes galéniques distinctes :

- La pâte dentifrice, suspension à très forte teneur en poudre (> 50%).
- Le gel, pâte dont toutes les parties abrasives ont été retirées pour devenir un mélange d'eau et d'agent gélifiant.

Matières premières

*« Pour formuler un dentifrice, il ne faut pas être timide... **BASHFUL** (en anglais) ». Professeur Yannick de Roeck-Holtzauer, fondatrice du laboratoire de Pharmacie industrielle et de Cosmétologie de la Faculté de Pharmacie de Nantes*

B pour Binder (Liant)

Les liants : Gélifiants dérivés de la cellulose, des alginates, de la gomme xanthane, etc. Leur fonction principale est d'ajuster la viscosité de la formulation et de pousser facilement la bande de dentifrice hors du tube.

A pour Abrasive (Abrasif)

Les abrasifs : Poudres sélectionnées pour leur action nettoyante, résultante de l'action mécanique entre la dent et la pâte, qui permet l'élimination de la plaque dentaire.

Ex : le bicarbonate de sodium, le carbonate de calcium, les silices hydratées, le phosphate dicalcique, le pyrophosphate de calcium, la perlite et l'alumine.

Le mélange se doit d'être efficace tout en n'entraînant aucune altération de l'émail, ainsi l'effet abrasif recherché est sous contrôle (ISO 11609).

S pour Sudser (Tensioactif nettoyant)

Le tensioactif : Son effet détergent permet le nettoyage des dents mais il stabilise également la formule. En effet, une pâte est en réalité une suspension de poudre dispersée dans un solvant qui est stabilisé par un ou plusieurs tensioactif(s). En permettant la production de mousse, liée dans notre inconscient à l'hygiène, il est un atout marketing important.

H pour Humectant

L'agent humectant : Molécule hygroscopique servant à retenir l'eau dans la formule pour empêcher que la pâte durcisse, mais aussi adjuvant technologique qui permet au gélifiant de se disperser. La formulation d'une pâte débute toujours par la dispersion du gélifiant dans l'humectant.

Ex : PolyoxyEthylèneGlycol (PEG), sorbitol, glycérol

F pour Flavour (Arômatissant)

Arômatissant : Dissimule le goût de certains ingrédients pour rendre plus agréable le brossage.

Ex : saccharine

U pour Unique (Additif)

L'unique additif : il s'agit de l'actif, pas nécessairement unique ; il peut s'agir d'une association de plusieurs actifs.

Ex :

- Les sels fluorés, essentiels pour lutter contre la carie dentaire : on retrouve les fluorures minéraux (fluorure d'étain, monofluorophosphate de sodium, fluorure de sodium) et organiques (fluorinol, olaflur) constituant les actifs indispensables.(21)
- Des antiseptiques, comme la chlorhexidine ou le citrate de zinc pour une combinaison d'effets anti-érosion, anti-sensibilité et/ou anti-plaque.
- Des agents anti-sensibilité tel que les sels de strontium ou le nitrate de potassium pour permettre de soulager les douleurs suite au dénuement de la dentine.

L pour Liquid (Liquide)

Eau: Agit comme véhicule dans lequel diverses matières premières sont dissoutes ou en suspension.

Néanmoins il faut rajouter deux catégories :

Les agents antimicrobiens : assurent la conservation du milieu

Les adaptateurs de pH

Les colorants : exemple le dioxyde de titane pour l'obtention d'une pâte très blanche.

Nb : Pour le gel, on formule avec les mêmes ingrédients en enlevant les abrasifs.(16)(22)(23)(24)

Exemples de produits :

- ELGYDIUM Antiplaque – dentifrice sous forme pâte (cosmétique) (Fig.3)



Composition :

Eau (aqua). Carbonate de calcium. Glycérine. Silice hydratée. Saveur (arôme). Carraghénine. Lauryl glucoside. Taurate de méthyle cocoyle sodique. La gomme de cellulose. Digluconate de chlorhexidine. Limonène. Propionate de sodium. Saccharine sodique

Figure 3 : Elgydium Anti-plaque(25)

- Arthrodont Protect Gel - dentifrice sous forme Gel (cosmétique) (Fig.4)



Composition :

Hydrolysate d'amidon hydrogéné. Eau (aqua). Silice hydratée. Lauryl sulfate de sodium. Bleu 1 (ci 42090). La gomme de cellulose. Saveur (arôme). Acide glycyrrhétinique. Limonène. Alcool nicotinylique hf. Peg-12. Peg-12 allyl éther. Peg-12 diméthicone. Le carbonate de sodium. Propionate de sodium. Saccharine sodique. Jaune 5 (ci 19140)

Figure 4 : Arthrodont Protect Gel(26)

- Elgydium clinic sensileave gel dents sensibles (Dispositif Médical) (Fig.5)



Composition :

Eau (aqua), hydrolysate d'amidon hydrogéné, nitrate de potassium, silice hydratée, arôme (arôme), gomme de cellulose, 693508-M (CI 42051), 693905-M (CI 47005), limonène, linalol, alcool nicotinylique HF, carbonate de sodium, chlorure de sodium, laurylsulfate de sodium, saccharine sodique, sulfate de sodium.

Figure 5 : Elgydium clinic sensileave(27)

2.4 FABRICATION

2.4.1 Matériel

Dans l'industrie, les appareils les plus couramment utilisés sont surtout les mélangeurs–malaxeurs à mouvement planétaire et racloir, munis d'un jeu de pales de formes diverses qui sont choisis en fonction de la consistance de la forme semi-solide (Fig.6 & 7).

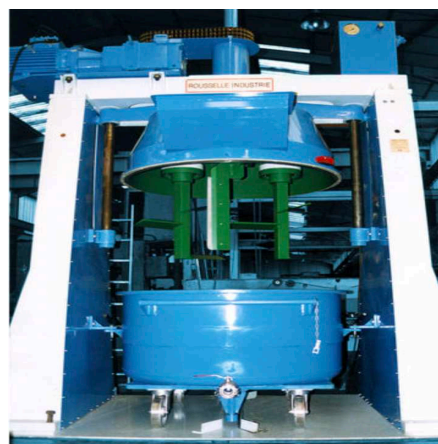


Figure 6 : Mélangeurs planétaires(28,29)

Il faut, dans la mesure du possible, éviter l'inclusion de bulles d'air dans la masse. Pour cela, on doit plonger les pales à une profondeur suffisante dans la masse et régler convenablement la vitesse mais le mieux reste d'effectuer le malaxage sous vide.

L'enceinte de ces mélangeurs est munie d'une double enveloppe dans laquelle on fait circuler un fluide chaud pendant le mélange, ensuite un fluide froid pour assurer un refroidissement suffisant. La température doit être maîtrisée parfaitement.

On peut également utiliser des agitateurs à hélices (Fig.7).



Figure 7 : Agitateur à hélice (30)

Ces différents mélangeurs suffisent dans la plupart des cas, mais il faut parfois parfaire l'homogénéité (31) :

- Pour les émulsions, on a recours soit à l'homogénéisateur (Fig.8), soit au broyeur colloïdal (Fig.9).



Figure 8 : Homogénéisateur (30)

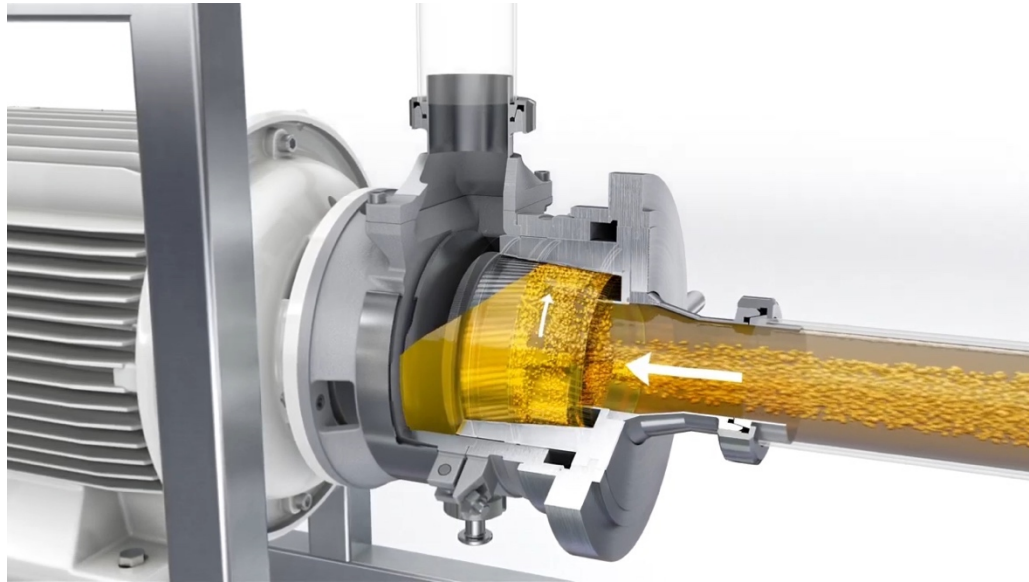


Figure 9 : Broyeur colloïdal(32)

- Pour les pommades contenant des poudres, on peut utiliser soit le broyeur colloïdal (Fig.9), soit le broyeur à trois cylindres ou lisseuse (Fig.10). Ce dernier a l'inconvénient d'avoir un faible rendement, tandis qu'avec le broyeur colloïdal, il y a toujours à craindre l'échauffement.

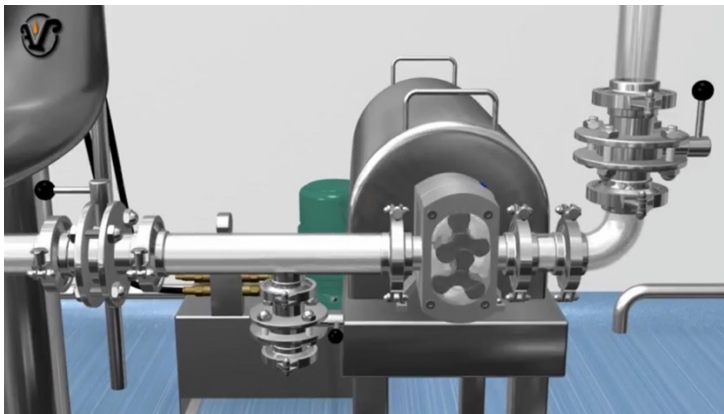


Figure 10 : Broyeur à trois cylindres (Lisseuse)(33)

2.4.2 Fabrication en cuves séparées

Le process en Annexe II présente le protocole de fabrication d'une crème cosmétique standard. (34,35)(23)

Une ligne de fabrication de formes semi-solides peut se présenter en trois cuves distinctes fixes : une cuve pour la préparation séparée de la phase aqueuse, une pour la phase huileuse et une pour le mélange ; et d'une à plusieurs cuves mobiles pour le transport de la préparation vers la zone de conditionnement ou de stockage.

Etape 1:

Remplissage de la cuve de la phase aqueuse et agitation en chauffant à 75°C.

Etape 2 :

Remplissage de la cuve de la phase huileuse et agitation à 75°C.

Etape 3 :

Transfert de la phase aqueuse et de la phase huileuse vers la cuve principale.

Ajout des matières premières ne nécessitant pas de préparation en cuves séparées.

Mélange des phases avec recirculation interne et homogénéisation pour réduire la taille des particules.

Agitation pour obtenir le mélange homogène souhaité.

Refroidissement progressif de la cuve.

Etape 4 :

Transfert vers la cuve mobile pour amener le produit en ligne de conditionnement ou en zone de stockage.

Nb : Introduction des principes actifs

- S'ils sont solides et insolubles dans les excipients : d'abord les pulvériser aussi finement que possible, puis les tamiser avant de les malaxer avec les excipients.
- S'ils sont solubles : commencer par les dissoudre dans les excipients fondus en prenant soin de n'introduire les produits volatils que juste avant le début du refroidissement.
- Cas des émulsions : on dissout les produits liposolubles dans la phase huileuse et les produits hydrosolubles dans la phase aqueuse avant de faire l'émulsion dans des conditions bien déterminées d'agitation et de température. (36)
- Pour les autres constituants : colorants, conservateurs, émulsionnants..., on opère de même.

2.5 CONDITIONNEMENT

2.5.1 Le conditionnement des formes semi-solides dans l'histoire

L'usage des tubes souples pour le conditionnement va permettre le développement de l'utilisation des formes semi-solides, à l'instar des pommades et du dentifrice.

Historiquement, des pots correctement fermés permettaient le conditionnement des pommades pour éviter les altérations. La pommade était prélevée à la spatule, le prélèvement direct avec les doigts étant proscrit. En 1841, John Goffe Rand, peintre

londonien, remplaça les boyaux de porc en déposant un brevet concernant des tubes de peinture souples fermés grâce à une pince. Lefranc, chimiste français, à l'aide d'un bouchon à pas de vis, améliore la fermeture en 1859. Au moyen d'une simple pression, le contenu sort pour obtenir juste la quantité souhaitée en préservant le produit restant d'une source de contamination extérieure.

Avant la Première Guerre mondiale, les tubes sont fabriqués en étain ou en plomb, pour ensuite être en plomb laqué d'étain après la fin de celle-ci, puis en aluminium revêtu d'étain ou verni, pour finir en plastique et métalloplastique, afin de diminuer les coûts.

Krieg et Zivy, la société française la plus importante, reprise par Péchiney, fabriquent des tubes de forme cylindriques, abandonnés progressivement pour des formes coniques (Fig.11).



La parfumerie Moderne 1908

Figure 11 : Publicité de tubes en étain

Après la fin de la Seconde Guerre mondiale, les tubes sont fabriqués par filage, une seule frappe permettant d'obtenir un tube fini avec des presses d'une cadence de 3.500 tubes à l'heure. (9)

2.5.2 Définition du conditionnement

C'est l'étape permettant d'obtenir un médicament commercialisable. Il inclut tous les éléments faisant partie de l'emballage du produit fini. Il existe trois types de conditionnement (37):

Le conditionnement primaire :

Désigne la phase où le produit vrac va être placé dans son contenant (blister, flacon, tube, seringue). Ce contenant est appelé emballage primaire. Cet emballage est en contact direct avec le produit, aussi une attention particulière est apportée à sa qualité.

Le conditionnement secondaire :

Correspond à l'étape durant laquelle l'emballage primaire va être mis dans un étui en carton (emballage secondaire) avec la notice et si nécessaire des accessoires (cuillère, verre doseur, compte-gouttes...). Contrairement à l'emballage primaire, celui-ci n'est pas en

contact direct avec le produit. Cependant, il comporte d'autres éléments critiques comme les mentions réglementaires variables (date d'expiration, numéro de lot, code barre, etc.)

Le conditionnement tertiaire :

Il s'agit des caisses américaines et des palettes permettant le transport en grande quantité des étuis.

2.5.3 Rôle du conditionnement

Rôle de protection

Les conditionnements primaires et secondaires vont jouer le rôle d'une barrière protectrice du médicament contre :

- Les dommages physiques ;
- Les agressions extérieures : humidité, air, lumière ;
- Les contaminations biologiques.

Les matériaux utilisés doivent être inertes vis-à-vis du principe actif et de ses excipients. Il est donc important de déterminer la compatibilité des différents composés entre eux et de prendre en compte leurs propriétés physiques et chimiques critiques. Le rôle de protection va permettre au médicament de ne pas s'altérer lors du transport, des manipulations ou au cours du temps.

Rôle fonctionnel

Le patient est au centre des préoccupations des entreprises pharmaceutiques. La prise d'un médicament n'est pas un geste anodin. C'est pour cela que tout est mis en œuvre au niveau de sa présentation pour faciliter son administration et permettre un dosage précis.

L'observance est un enjeu majeur de santé publique. C'est la capacité des patients à respecter les traitements prescrits par les médecins : leur durée, leur fréquence de prise et leur dosage. Selon **l'organisation mondiale de la santé (OMS)**, « *L'observance insuffisante est la raison principale pour laquelle les patients ne retirent pas tous les bienfaits qu'ils pourraient attendre de leurs médicaments. Elle entraîne des complications médicales et psychosociales, diminue la qualité de vie des patients, augmente la probabilité de développer des pharmacorésistances et provoque un gaspillage des ressources* ». (38)

En conséquence, la conception de l'emballage primaire et secondaire est toujours pensée pour s'adapter au mieux au patient cible et à sa maladie.

Rôle d'identification, d'information et de sécurité

Au niveau international, **les lignes directrices** « *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use* » et national, **article R. 5121- 138 du CSP**, stipulent les règles d'étiquetage, les mentions devant figurer sur le conditionnement extérieur et la manière dont elles doivent être appliquées.

L'étiquetage du conditionnement primaire et secondaire d'un médicament doit porter de manière lisible, compréhensible et indélébile certaines mentions :

- Le nom du médicament ou du produit ;
- Le dosage ;
- La forme pharmaceutique ;
- Si nécessaire, la mention du destinataire (« nourrissons », « enfants » ou « adultes ») ;
- Si le médicament est composé au maximum de trois substances actives, sa/leur dénomination(s) commune(s) internationale(s) (DCI) doivent être mentionnées ;
- Le nom du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament ou produit ;
- Le numéro du lot de fabrication ;
- La date de péremption.

Les mentions obligatoires (Fig. 12 & 13) figurant sur l'emballage secondaire (étui) des formes orales solides sont :

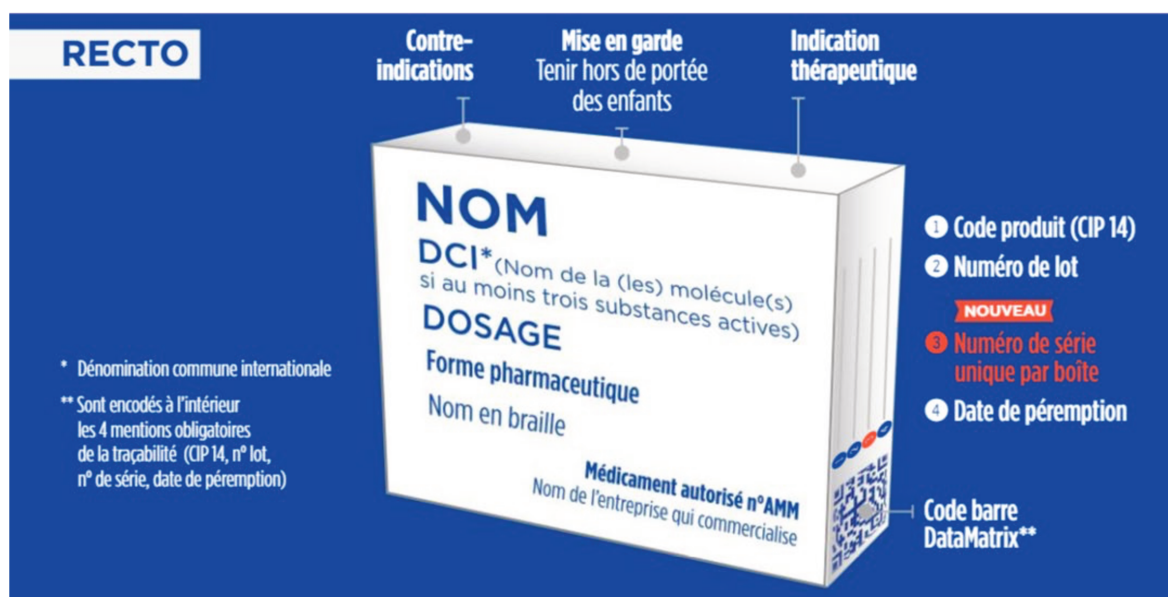


Figure 12 : Mentions retrouvées sur la face recto d'une boîte de médicament(39)

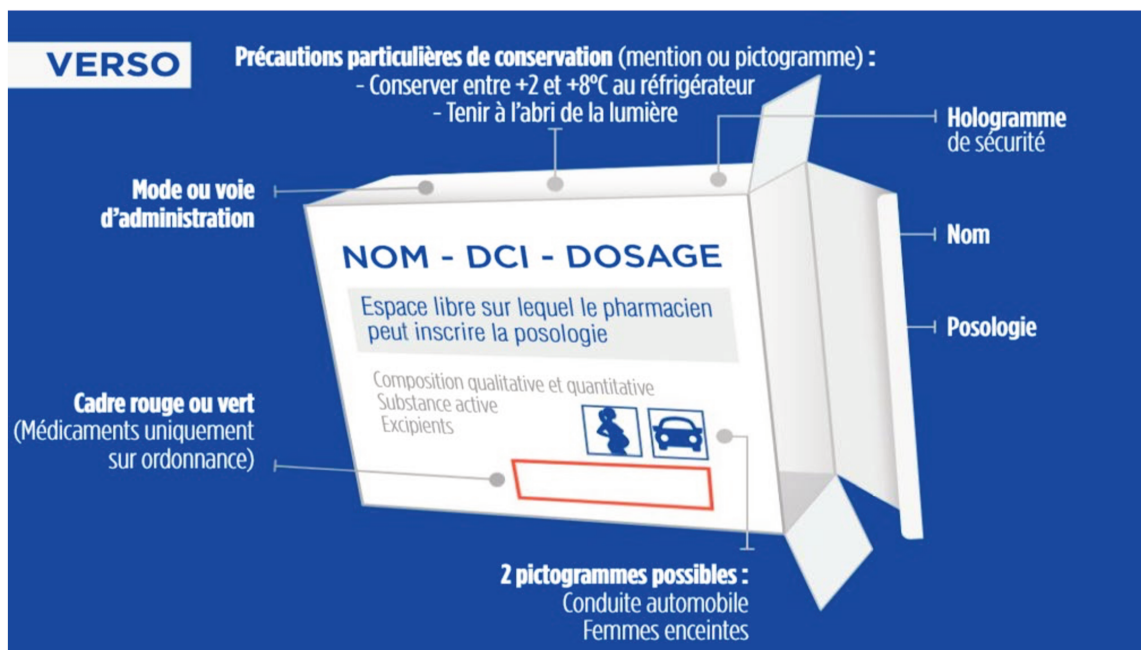


Figure 13 : Mentions retrouvées sur la face verso d'une boîte de médicament⁽³⁹⁾

Tous ces dispositifs permettent d'identifier précisément le médicament et ses dosages afin d'éviter des confusions au moment de sa délivrance à la pharmacie ou lors de son utilisation par le patient. Les informations portées sur l'étui sont reprises dans la notice avec des données supplémentaires comme les effets indésirables.

Les médicaments contrefaits présentant de graves risques pour la santé, l'institut international de recherche anti-contrefaçon de médicament estime qu'environ 10% des médicaments sur le marché mondial relèvent de la contrefaçon, ce chiffre tendant à la hausse (40).

Afin de résoudre cette problématique et de sécuriser les chaînes de distribution du médicament, l'EMA a mis en place trois systèmes de lutte contre la contrefaçon : les étiquettes d'inviolabilité, la sérialisation et l'agrégation. Ces dispositifs sont adoptés depuis le 6 novembre 2019.

La pose d'étiquettes d'inviolabilité est une méthode qui va permettre aux fabricants, grossistes, pharmaciens, médecins et infirmiers de savoir si la boîte du médicament a été ouverte ou non. Ces étiquettes d'inviolabilité sont des étiquettes autocollantes transparentes que le patient ou le professionnel de santé devra sectionner pour pouvoir ouvrir la boîte. Elles sont présentes de chaque côté de l'étui et leur effraction constitue la preuve que celui-ci a déjà été ouvert auparavant.

La sérialisation des médicaments consiste à imprimer un numéro de série unique sur chaque boîte de médicament conditionnée. Ce numéro de série est imprimé par l'industriel, puis chargé dans le système européen d'authentification des médicaments, qui est une base de données européenne dont le fonctionnement est décrit dans le règlement européen sur la sérialisation du médicament entré en vigueur le 9 février 2019. Lors du chargement des numéros de série dans la base de données, l'industriel doit préciser la destination de ces numéros de série. Ces derniers seront ensuite répartis dans les répertoires nationaux

en fonction de la destination du produit concerné. Les différents acteurs de la chaîne du médicament devront alors se connecter au répertoire national qui les concerne et scanner les produits afin de vérifier leur authenticité. Si le numéro de série du produit scanné n'est pas dans le répertoire ou s'il a été désactivé, le médicament ne sera pas délivré au patient.

L'agrégation rend possible aux entreprises pharmaceutiques de tracer leurs produits depuis leur production selon le principe parents-enfant:

- Dès lors qu'un tube est mis dans un étui (enfant), son code de sérialisation est scanné.
- Etape suivante, on assemble les étuis en fardeau (parent) et leur numéro de série y est rattaché.
- Ensuite, plusieurs fardeaux sont agrégés (enfant) et reliés à une caisse d'expédition (parent).
- Pour finir, cette caisse d'expédition (enfant) est liée à une palette (parent) qui possédera elle-même son propre numéro). (41)

2.5.4 Conditionnement des formes semi-solides

Les préparations semi-solides peuvent être conditionnées en pots, mais le conditionnement en tube permet de diminuer les risques de souillures entre les diverses applications.

Pour le remplissage en tubes, des machines travaillent à haut rendement, plusieurs milliers par heure, sont utilisées. Celles-ci réalisent ensuite la fermeture du tube par pliage en marquant le numéro de lot en relief en effectuant le dernier pli, les tubes pouvant être en aluminium nu ou verni ou en plastique.

Les tubes en matières plastiques ont l'inconvénient de reprendre leur forme initiale après une pression entraînant une rentrée d'air dans le tube après chaque prélèvement, ce qui nuit à la conservation du contenu et rend plus difficile les derniers prélèvements.

Également, il peut y avoir des problèmes d'incompatibilité entre la matière plastique et le contenu car certains excipients sont capables d'extraire les plastifiants ou d'autres adjuvants des matières plastiques.

Dans ces conditions, on préfère l'aluminium recouvert intérieurement d'un vernis cuit isolant le métal du contenu (1,9).

2.5.5 Organisation d'une zone de conditionnement de médicament selon les BPF

Le personnel d'une zone de conditionnement

Une partie des BPF est consacrée aux règles s'appliquant au personnel de l'industrie pharmaceutique. Il est noté que « le fabricant doit disposer d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent » (37).

En effet, tous les membres du personnel opérant doivent être formés aux BPF, posséder la qualification, la formation et l'expérience nécessaire pour exercer les fonctions attribuées.

Le niveau de formation du personnel est suivi dans un système spécifique de gestion de formation. Ce système permet d'attribuer à chaque membre du personnel un plan de formation adapté à chaque poste, aux besoins de l'entreprise et de l'opérateur. Il comprend :

- Une formation initiale avec, par exemple, la prise de connaissance des procédures, une formation GMP et une formation EHS (lorsqu'il s'agit d'un site de production) ;
- Et une formation continue, avec notamment un rappel des BPF régulier ou la prise de connaissance d'une procédure et/ou réglementation lorsqu'elle est mise à jour après une remarque post-audit.

Le plan de formation est une exigence réglementaire. Ce document spécifique à chaque poste décrit les étapes théoriques et pratiques permettant à un employé de travailler en autonomie. Il fournit également la preuve que le personnel est qualifié conformément aux BPF et peut ainsi être vérifié à tout moment lors d'une inspection ou d'un audit. Une personne ne peut pas pénétrer dans une zone gradée sans y avoir été formée. Dans le cas contraire, il y a un risque tant pour le produit (contamination) que pour l'opérateur non formé (sécurité), ainsi que pour l'entreprise (coût).

Les locaux et le matériel d'une zone de conditionnement

Le chapitre 3 des BPF est relatif aux locaux et matériels. Il dicte les règles générales devant être mises en place afin d'assurer la qualité de l'environnement dans une zone de production. La conception des zones de conditionnement doit être adaptée à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et prendre en compte avec une attention particulière les risques de contamination croisée, de mélange ou de substitution. Le risque de confusion lors du conditionnement doit être limité par une séparation physique ou spatiale entre les zones avec des activités distinctes. Concernant les conditions environnementales, il est établi de façon générale que « l'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur production et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel. » (37)

« Les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) » (37). Cette définition dégage les points critiques à considérer pour axer la conception et la qualification de l'environnement de production.

3 Lean management : L'amélioration des performances par la réduction du gaspillage au service du client

Dans le contexte économique et concurrentiel actuel, les entreprises pharmaceutiques mettent en place de nouvelles stratégies dans le but de garantir leur succès et leur pérennité. L'objectif est d'augmenter leur performance tout en gardant un niveau de qualité élevé. Pour répondre à ces enjeux, les industriels agissent sur différents leviers. Le plus important d'entre eux est aussi le moins coûteux : c'est la réduction des gaspillages. Le concept de réduction des gaspillages le plus connu est le Lean management, méthode inspirée de l'industrie automobile Japonaise. Dans cette partie nous présenterons les origines du Lean, ses principes majeurs et nous verrons comment l'instaurer.

3.1 DEFINITION ET OBJECTIF DU LEAN

Développé à partir du système de production Toyota, le Lean Manufacturing est un ensemble de principes et de méthodes visant à accroître l'efficacité de la production en réduisant ou en éliminant les « gaspillages » ou les processus qui n'ajoutent pas de valeur. Composante cruciale du Lean, la démarche « d'amélioration continue » vise à impliquer tous les employés, en particulier les opérateurs qui sont étroitement exposés aux sources de déchets. Le Lean, souvent traduit par « lean manufacturing » en français, est désormais perçu comme le modèle de référence concernant la performance économique dans l'industrie. Par exemple, en 2007, Toyota était le plus grand constructeur automobile au monde en termes de volume de ventes. Au milieu de la crise économique actuelle, l'utilisation du Lean comme prémisses pour la survie de l'organisation se répand non seulement dans le secteur des soins et des services, mais aussi dans d'autres industries.(42)

3.2 LES ORIGINES DU LEAN MANAGEMENT

3.2.1 L'amélioration continue moteur de l'humanité

« Comme l'hiver, dans l'Arsenal des Vénitiens, la poix tenace bout pour calfater les vaisseaux endommagés, et au lieu de naviguer ce qu'ils ne peuvent faire, celui-ci remet sa coque à neuf et celui-là étoupe les bords du bâtiment qui a fait de nombreux voyages. Qui de radouber la proue, qui la poupe ; L'un prépare les avirons, Et l'autre tord des haubans ; Ou encore il répare les voiles de misaine et celles d'artimon. Ainsi, non par le feu, Mais grâce à un art divine Bouillait en ce bas-fond, Une poix épaisse qui engluait la rive de toutes parts. »

Chant XXI La Divine Comédie (43)

L'Arsenal de Venise impressionnait déjà au XV^e siècle, par sa production en masse de bateaux, à une vitesse dépassant toutes les constructions navales dans le monde. Grâce à un flux d'opérations continues et à une standardisation des tâches, des outils et du design, jusqu'à une galère par jour y était assemblée. On retrouve déjà l'idée de la production en ligne continue dans les chantiers de construction de galères de guerre, avec cette méthode de travail séquentiel, les charpentiers sont capables de construire un bateau en une heure.

En France, il faudra attendre près d'un siècle pour qu'une telle opération, bien qu'inédite, soit réalisée en un temps se rapprochant plus d'une semaine(44) .

Mais on peut remonter encore plus loin dans le temps, car depuis l'Antiquité nous constatons que l'homme utilise les notions du lean management.

Commençons par la Grèce Antique. Sur la beauté formelle des œuvres grecs, Jacqueline de Romilly avait une théorie : « La très complexe méthode d'écriture de l'époque commandait une écriture définitive. La difficulté technique aurait aiguillonné le style. Il était si difficile de porter une phrase sur le papyrus avec le pinceau qu'il fallait la ciseler parfaitement avant même de la coucher. Chacune se sertissait alors dans le texte comme un diamant définitif dans la couronne » (45). Nous retrouvons ici l'idée du « bon au 1^{er} coup ».

Comme souvent, nous pouvons aussi citer le domaine militaire avec Xénophon, qui a su repenser ses fantassins et ses cavaliers pour optimiser l'efficacité de la phalange grecque, et ainsi rentrer de Perse jusqu'en Grèce en subissant moins de pertes que ses ennemis en milieu hostile et sans le moindre support (46). Alexandre, bien plus tard, en mettant en pratique les techniques et tactiques de Xénophon, compilées dans son Anabase, a pu étendre la gloire grecque jusque dans la vallée de l'Indus (47)

Continuons notre voyage en France, en 1776. Jean Baptiste Vaquette de Gribeauval avait standardisé la taille et le contrôle dimensionnel des boulets et des bouches à feu, amélioré l'attelage des affûts, imaginé les caissons à munitions, il a réussi à réduire le nombre d'échecs lors des tirs au canon, à augmenter la vitesse et la puissance de tir, diminuer le nombre de servants ; ce qui permit à l'armée napoléonienne son avantage militaire sur les troupes adverses (48)

Nous pouvons voir également avec les chapitres précédents que la Pharmacie fut également un berceau de l'amélioration continue au fil des âges.

3.2.2 Du taylorisme au toyotisme en passant par le fordisme

Bien que les principes et les méthodes du toyotisme soient souvent présentés en contraste avec la production de masse, certains auteurs y voient un lien étroit avec la tradition de l'Organisation des Travaux Scientifiques (OST). Cette « meilleure méthode de production » a permis d'améliorer les performances de l'entreprise, notamment grâce à l'analyse des gestes, du rythme et de la vitesse de production. En 1930, la famille Toyoda a visité de nombreuses usines automobiles Ford en Amérique. Là, les principes OST ont été appliqués aux opérations de la chaîne de montage, des chaînes de montage mobile ont été installées et les opérations ont été standardisées pour la production de masse avec des pièces interchangeables. Aujourd'hui, le toyotisme OST trouve ses racines, entre autres, dans la division du processus de fabrication en opérations élémentaires et dans la standardisation des tâches. (42).

Taylorisme

Définie par lui et ses élèves dans les années 1880, la forme d'Organisation du Travail Scientifique (OST) porte le nom de son inventeur, l'ingénieur américain Frederick Winslow Taylor (1856-1915).

Dans un monde professionnel où la norme est déjà la division du travail, le taylorisme recommande ce qui suit pour créer les conditions d'une performance maximale au sein d'une organisation :

- Analyser en détail et rigoureusement les méthodes et techniques de production (cadences, rythmes, gestes, etc...).
- Décider de la « meilleure façon » (best way en anglais) pour produire (définir, fixer et hiérarchiser les tâches).
- Introduire des meilleures conditions de rémunération (49)

À partir de 1913, L'Humanité dénonce le taylorisme comme une simple généralisation du travail à la pièce utilisé par les employeurs pour diminuer les salaires et spoiler les travailleurs. Le travail répétitif est certainement aliénant et cause parfois des problèmes de santé et d'attention à ces derniers.(50)

Dès les années 1960, les protestations se sont multipliées et l'absentéisme a augmenté. Marre des emplois qui ne laissent aucune place à l'initiative et à la créativité, les travailleurs les plus éduqués et les plus pauvres se rebellent. Sans place pour l'imprévu, les opérateurs évoluent dans un système de dépendance.

Dans son célèbre film *Les Temps Modernes*, Chaplin se moque de cette façon de travailler qui laisse peu de place à l'humain. Les employés sont désormais métamorphosés en machines, exécutant les mêmes gestes tout le temps, chronométrés et licenciés lorsqu'ils ne sont plus assez productifs.(50)

Le taylorisme permet de démontrer scientifiquement que répéter indéfiniment les mêmes tâches peut entraîner :

- Des troubles musculo-squelettiques (TMS)
- Un affect du moral possible, dans certains cas, il peut même s'étendre à des dommages psychologiques plus graves liés à l'absence de perspectives de développement. (51,52)

Fordisme

L'histoire du LM à proprement dit, commence au 20^e siècle avec le constructeur automobile Henry Ford. Sur les bases du Taylorisme, l'américain met en place une nouvelle organisation du travail (Fordisme), centrée sur le "Flux". En effet, Henry Ford repense tout le processus industriel, de la matière première jusqu'au moment de l'achat du véhicule par le client, vers trois principes simples (53):

- La standardisation des modèles de produit, des pièces associées et aussi des tâches de production ;

- La réduction des pertes, notamment les mouvements des opérateurs, en minimisant le nombre de tâches à accomplir ;
- L'augmentation du salaire des employés, pour stimuler la demande de biens, en augmentant la consommation tout en luttant contre les démissions.



Figure 14 : Production de Jeeps pour l'armée américaine en 1941(54)

Ce modèle a permis à l'entreprise Ford de se développer de manière exponentielle. Cependant, il existe deux inconvénients à ce système :

- L'impossibilité d'apporter des variations à un processus de production uniquement dédié à la fabrication en masse d'un seul modèle de produit ;
- La perte de qualification des ouvriers, dont le travail devient répétitif et monotone.

Le fordisme montre vite ses limites lors du Choc pétrolier en 1970. En effet, la crise économique entraîne une récession et une diminution de la consommation des ménages. Les entreprises basées sur ce modèle se retrouvent alors incapables d'adapter et de diversifier leur production face à leurs concurrents japonais qui fonctionnent sur un autre modèle, le Toyotisme (53).

Le Toyotisme

Le toyotisme a pu se développer grâce à la culture japonaise qui trouve ses racines dans le féodalisme nippon et le bushido (55). Cette doctrine provenant du code éthique des samourais fut développée par Miyamoto Musashi dans son traité des cinq roues (56). Loin des combats endiablés du cinéma et des mangas, tout son art se basait sur la recherche de la victoire en un seul coup de sabre pour obtenir le « bon au premier coup ». Egalement, la pensée du travail traditionnelle nipponne est fortement influencée par la pensée confucéenne. Tout ceci permet de bâtir le kyōchōkai (harmonie industrielle), fin du XIX^e siècle, qui hérita des valeurs telles que l'importance de la hiérarchie sociale, la supériorité

du groupe sur les individus, la gratitude, l'intégrité, la recherche de la perfection(57). Aussi, Deming accompagna l'armée américaine pour la reconstruction du Japon (58). Toyota eut donc la chance d'avoir un peuple prêt à l'émergence de son mode de pensée qui devint le lean plus tard.

Grâce à tout cela, le Toyotisme a pu émerger au lendemain de la seconde guerre mondiale au Japon, pays totalement dévasté sur le plan matériel, économique et humain. Les Nippons étaient très en retard sur les autres grandes puissances économiques et s'étaient alors fixé pour objectif de rattraper les Etats-Unis en moins de trois ans. C'est dans ce contexte que Taiichi Ohno, ingénieur industriel chez Toyota, fut à l'origine des concepts qui deviendront la base du Lean management. Face au constat du retard accumulé, Taiichi Ohno invente un système de production totalement différent de celui du modèle américain. Il met en place une production basée sur de petits lots et sur l'implication des employés(Fig.15) dans la résolution des problèmes au sein de l'entreprise (59).

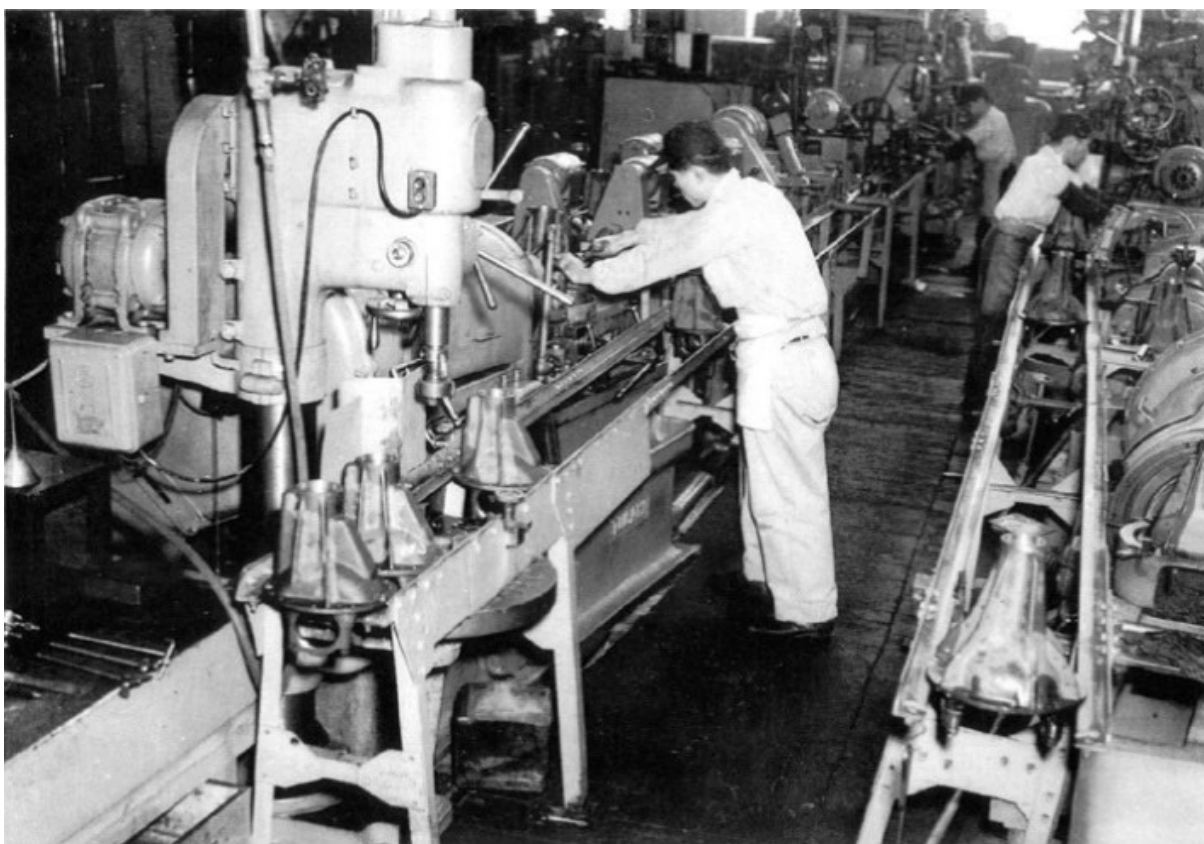


Figure 15 : Ligne de production chez Toyota, où chaque travailleur est responsable de plusieurs machines(60)

Le toyotisme se base sur ces trois fondements :

- Le maintien de la qualité sur tout le cycle de production ;
- La réduction des stocks et des productions de masse et l'adaptation des lots de production en fonction de la demande du marché. C'est le principe du juste à temps, ou Kanban ;

- L'implication des ouvriers dans le diagnostic des problèmes et leur résolution. Ce système a permis le découplage des fonctions au sein de l'entreprise Toyota. Par ailleurs, l'implication des ouvriers dans la prise de décision leur a donné une reconnaissance psychologique. Dans les années 1990, trois chercheurs, Jim Womack, Daniel Roos et Dan Jones du MIT, travaillent sur les systèmes de production mis au point par les constructeurs automobiles. Dans le livre *The Machine That Changed the World*, ils expliquent les raisons de la supériorité du modèle japonais. Partant de ce constat, ils élaborent une nouvelle méthode de management sur la synthèse de leur recherche. Ils sont ainsi les premiers à formaliser le nom et la démarche « Lean », qui sont aujourd'hui utilisés au quotidien dans nos industries (41)

3.3 LES 5 FONDEMENTS DU LEAN MANGEMENT

C'est dans l'ouvrage *Lean Thinking*, publié en 1996, que les chercheurs Jim Womack et Dan Jones définissent les cinq étapes de réflexion et les principes à adopter pour la mise en œuvre d'un processus Lean. Ces cinq étapes se définissent ainsi (61) :

1. Spécifier la valeur : La valeur est la caractéristique/fonction ou le service du produit qui répond aux besoins du client et pour lequel le client est prêt à payer. Le concept de « valeur » par rapport aux déchets est défini comme une action ou une procédure qui est essentielle dans un système lean et que les clients sont prêts à payer. L'identification des actions ou des processus nécessaires pour transformer un produit afin d'obtenir le produit (ou service) final se fait en définissant une cartographie des flux de valeur. Le processus d'amélioration se poursuit ensuite en éliminant les processus "sans valeur ajoutée" au sein de cette chaîne de valeur ajoutée(42).
2. Identifier les flux de valeur : Un flux de valeur est l'ensemble des différentes activités requises pour concevoir et fabriquer un produit. Dans cette étape, l'objectif global est d'utiliser la valeur du client comme point de référence et de localiser les domaines qui correspondent à ses valeurs. Toutes les activités et tous les processus qui n'apportent pas de valeur ajoutée au client final sont considérés comme du gaspillage. Le gaspillage peut être divisé en deux catégories : sans valeur ajoutée/nécessaire et sans valeur ajoutée/inutile. Cette dernière catégorie est un pur gaspillage et doit être éliminée, tandis que la première doit être réduite autant que possible.
3. Favoriser l'écoulement des flux : Après avoir éliminé les « déchets » identifiés, l'action suivante consiste à s'assurer que le flux des étapes restantes se déroulera sans interruption ni retard.
4. Instaurer un flux tendu : Le stockage est l'un des plus grands gaspillages dans une installation de production. Le système de production doit être tiré par l'aval, c'est-à-dire que chaque étape de production « amont » est exécutée sur la demande de l'étape « aval », afin de permettre au maximum des stocks limites d'encours.

5. Tendre vers la perfection : L'amélioration continue comme moyen d'atteindre la perfection est fondamentale pour la pensée Lean. Ce principe d'amélioration continue devrait être l'apanage de toute culture d'entreprise.

Ces cinq principes visent l'excellence opérationnelle. Le but est de promouvoir des comportements qui facilitent le bon fonctionnement des systèmes et du management.

3.4 PRESENTATION DES CONCEPTS LEAN

La méthodologie Lean comprend un ensemble de principes, pratiques, outils et techniques destinés à éliminer les causes de mauvaise performance opérationnelle, résumés dans "la maison TPS"(Fig.16). Cette structure englobe les fondations, les piliers, les éléments entraînant une dynamique de progrès et le toit constitué des objectifs (62). Le but de cette allégorie est de faire comprendre rapidement en toute simplicité, comment fonctionne le système lean aux employés et fournisseurs.

Représenter le TPS comme une maison avec deux piliers, un toit et une fondation est aussi un symbole de stabilité. Ce choix de représentation reflète largement les particularités culturelles des écoles japonaises, où l'idée de foyer renvoie à l'organisation familiale traditionnelle dans laquelle ancêtres et descendants partagent un même toit. Il fait également référence à l'autorité patriarcale à laquelle tous les membres doivent obéir sans poser de questions. Le terme permet ainsi de mieux comprendre la place au sein de l'organisation des salariés qui deviennent des membres de la famille à vie. (55)

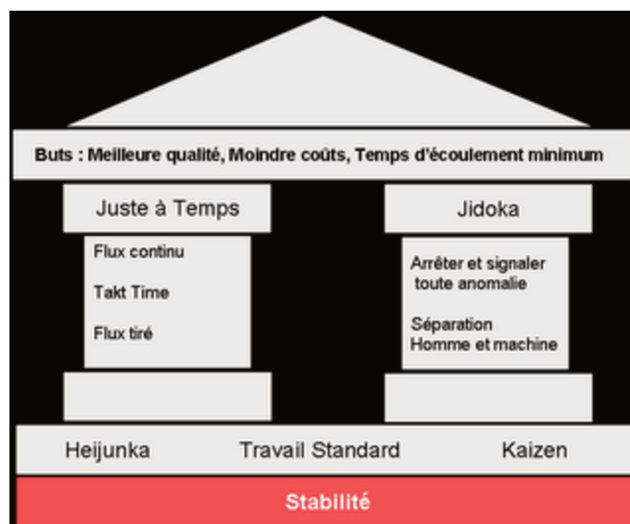


Figure 16 : La maison du Lean

3.4.1 Le standard de travail

Le standard de travail est l'exécution d'une tâche selon la meilleure façon de procéder. Cet outil vise à garantir la reproductibilité des opérations par les opérateurs et ainsi à éliminer les variations qui pourraient diminuer les performances. Il est utilisé pour qu'une tâche soit toujours réalisée de la même manière quel que soit l'opérateur. Au-delà de l'amélioration des performances, le standard de travail peut optimiser la qualité des produits car il réduit les variations au sein d'une opération ou d'un processus en standardisant le mode

opérateur. Même lorsqu'un seul opérateur réalise une tâche, il est bénéfique d'utiliser le standard de travail surtout lorsque la tâche est complexe ou peu fréquente. Cet outil peut être utilisé pour améliorer l'efficacité du travail ou pour faciliter la mise en place de nouvelles tâches afin d'éviter toute dérive dans l'exécution de celles-ci.

Le standard de travail décrit les étapes du travail et toutes les actions que doit suivre l'opérateur pour réaliser une tâche. Le processus de déploiement du standard de travail implique les opérateurs et s'organise de la façon suivante :

- Analyser le travail en le découpant en étapes au sein desquelles il faut étudier les positions et les mouvements des opérateurs ainsi que le temps de réalisation de l'action ;
- Ordonner les étapes de façon logique en prenant en compte les déplacements des opérateurs et la disposition du poste de travail ;
- Allouer un temps de réalisation pour chaque étape ;
- Etablir le mode opératoire et prouver son efficacité (graphiques, plans, photographies) ;
- Intégrer le standard de travail aux procédures ;
- Former les opérateurs à l'utilisation du standard de travail.

Pour être sûr que les opérateurs comprennent eux-mêmes les standards opératoires, l'un des principaux objectifs est de les impliquer dans leur rédaction, car ils ciblent principalement les travailleurs inexpérimentés, les qualifiés s'occupant de gérer les machines. (42)

Le standard de travail ne peut être atteint, surtout en industrie pharmaceutique, que par un système qualité tendant vers la perfection.

3.4.2 Le Kaizen ou l'amélioration continue

Le terme Kaizen, correspondant à la juxtaposition de deux notions, « Kai » (changement) et « Zen » (bien au sens de Mieux), peut être traduit ainsi : « amélioration continue reposant sur la responsabilisation de chacun pour le culte du mieux » (63)

Depuis sa création, Toyota s'est engagé à mobiliser le savoir-faire des employés du Groupe Kaizen visant à améliorer la productivité, la qualité, la sécurité et le prix de profit pour assurer la pérennité financière de l'entreprise.(42)

C'est une approche graduelle et douce, par opposition à une réforme brutale. Par conséquent, l'approche d'amélioration est initialement basée sur la roue de Deming ou l'approche PDCA (Plan : Planifier, Do : Faire, Check : Vérifier, Act : Agir)(64) (Fig.17).

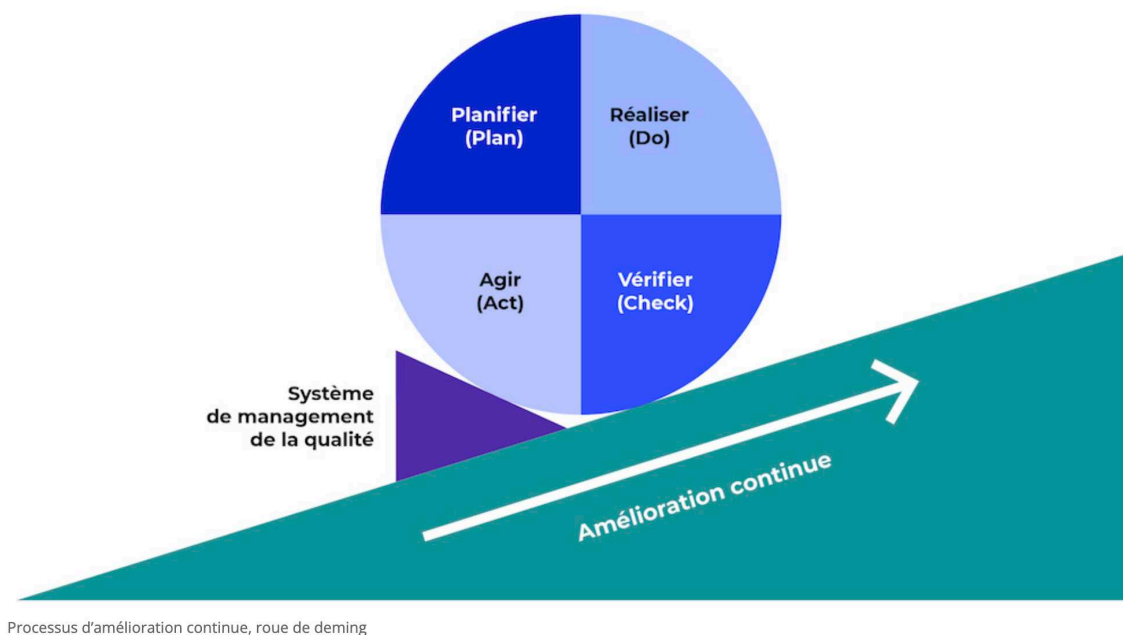


Figure 17 : Roue de Deming ou approche PDCA(65)

La roue symbolique de Deming est répartie en quatre phases :

- Plan : planifier les actions à mener, définir les objectifs et les échéanciers à atteindre,
- Do : faire, mise en œuvre de la solution choisie,
- Check : Vérifier si les objectifs ont été atteints ou les problèmes ont été résolus,
- Act : Agir en considérant d'autres améliorations, pour une résolution des problèmes progressive et revenir ensuite à la phase « Plan ». (66)

Nb : Le triangle violet bloquant la roue symbolise les processus standardisés.

Tableau 1 : Principes clefs de l'approche Kaizen(66)

N°	Principe	Définition
1	Casser les paradigmes	La culture, les habitudes et les façons de faire forment dans l'entreprise des paradigmes qui peuvent sembler immuables. Avec Kaizen, il s'agit de penser différemment, et cela quitte parfois à remettre en cause des évidences, en évitant de penser systématiquement que tout problème récurrent n'a pas de solution.
2	Travailler les processus autant que les résultats	Traditionnellement, les acteurs d'un processus focalisent davantage sur les résultats à atteindre que sur la manière d'y parvenir. L'approche Kaizen recommande donc à ces acteurs de travailler sur leurs processus de manière à améliorer le niveau de qualité et d'homogénéité des résultats.
3	Évoluer dans un cadre global	Avec Kaizen, les capacités individuelles des acteurs doivent être exploitées dans le but d'améliorer la productivité globale de l'organisation. Les objectifs d'efficacité définis pour les acteurs d'un même processus doivent donc être mis en cohérence, et ces acteurs doivent prendre conscience de leur rôle dans la réalisation de l'objectif global du processus.
4	Ne pas juger, ne pas blâmer	Le respect mutuel des acteurs est un des principes clés de la philosophie Kaizen. La recherche des causes du problème doit se substituer progressivement à celle des acteurs à l'origine du problème. L'idée est de faire émerger une analyse positive des problèmes en voyant ceux-ci comme des opportunités d'amélioration.
5	Considérer l'étape suivante comme un client	Kaizen introduit la notion de client interne dans la chaîne de réalisation d'un processus. En terme de fonctionnement, cela implique que les problèmes doivent désormais être traités et remédiés là où ils apparaissent et non plus en phase terminale de réalisation du processus.
6	Faire de la qualité une priorité	La qualité doit être intégrée aux objectifs de performance du processus au même titre que le sont classiquement délais et coûts.
7	Donner une orientation du marché au changement	L'organisation doit comprendre les besoins des clients, explicitement ou implicitement exprimés, de manière à les traduire en termes d'activités à réaliser.
8	Gérer les problèmes en amont	Il s'agit d'introduire le management de la qualité le plus possible en amont du processus d'élaboration du produit, de manière à éviter l'apparition tardive de problèmes plus difficiles et plus coûteux à remédier.
9	Baser les décisions sur des données tangibles	La résolution des problèmes doit se baser sur des faits et des données, et non sur des intuitions ou des opinions, qu'il s'agit de collecter et d'en vérifier la validité.
10	Identifier les véritables causes du problème	Ce principe rappelle la nécessité de ne pas s'arrêter à la première cause visible du problème constaté (recours à l'outil "5 pourquoi"). Cela implique aussi de vérifier que la résolution d'un problème ne cause pas l'apparition de nouveaux problèmes.

3.4.3 La production lissée (Heijunka)

La production lissée (heijunka en japonais) donne l'occasion de maîtriser les flux de production. La nature de la demande est souvent imprévisible, et l'introduction directe de celle-ci pour stimuler la production équivaut à une perturbation du système, de sorte qu'un lissage de la demande doit être réalisé. En résumé le lissage est donc le lissage du programme de production à travers les volumes de production et le mix produit sur une période.

Cette approche nous permet donc de produire (chaque jour) la même quantité et la même gamme de produits. Par conséquent, cette technologie nous permet de stabiliser le processus de production et de réduire l'impact indésirable du processus d'attente de commande client. Afin de maintenir le bon déroulement de la production, il peut être nécessaire d'anticiper ou de différer les livraisons.

Par conséquent, un programme de production lissée est nécessaire non seulement pour assurer la stabilité du système, mais également pour minimiser les niveaux de stock.(67)

3.4.4 Le juste à temps (JAT)

L'un des principaux objectifs du JAT est de réduire le « Lead Time » : temps mis par un produit pour parcourir une chaîne de production. Suivant ces principes, chaque chaîne organise les pièces qu'elle produit afin que la chaîne en aval puisse accueillir les pièces dont elle a besoin. Ainsi toute chaîne "cliente" de celle en amont. Les chaînes en aval n'enlèvent donc que les pièces nécessaires au processus de production. De même, la chaîne amont ne produit que des pièces qui sont remplacées par la chaîne aval. Ce système de flux tendu, déterminé par les besoins de la chaîne en aval, contraste avec le flux poussé traditionnel, où les opérations sont déterminées par la production de la chaîne en amont. (Fig.8 & 19).

Les chaînes en aval ne prélèvent donc que les pièces nécessaires au processus de production. De même, la chaîne amont ne produit que des pièces qui sont remplacées par la chaîne aval. Ce système de flux tendu, déterminé par les besoins de la chaîne aval, contraste avec le flux poussé traditionnel, où les opérations sont déterminées par la production de la chaîne amont. (Fig.20 & 21) (42)

Aussi connu sous le nom de "juste à temps", il vise à fournir le montant requis dans les plus brefs délais à l'endroit requis. Cette méthode consiste à réduire le risque de gaspillage et d'obsolescence que constitue l'inventaire.(67)

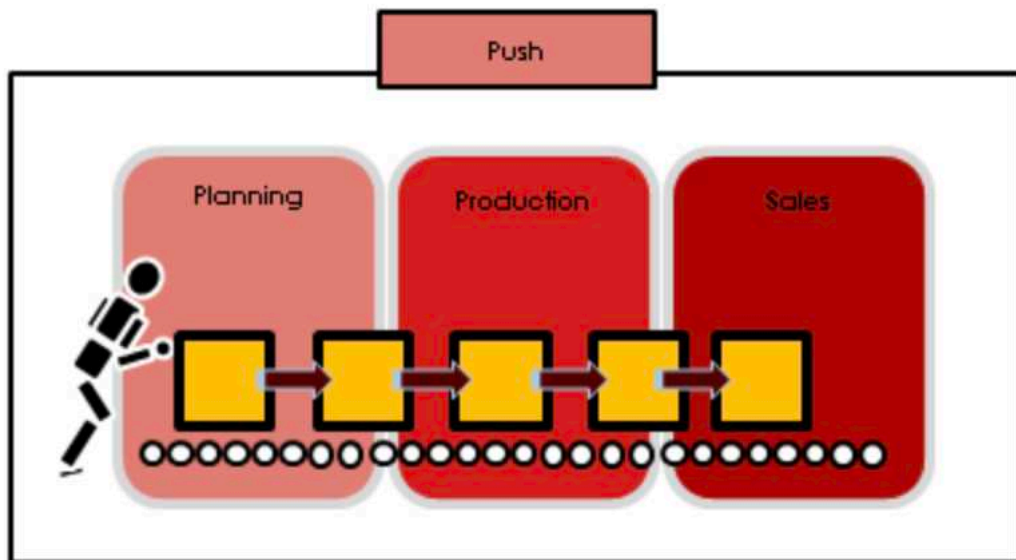


Figure 18 : Flux poussé (a)

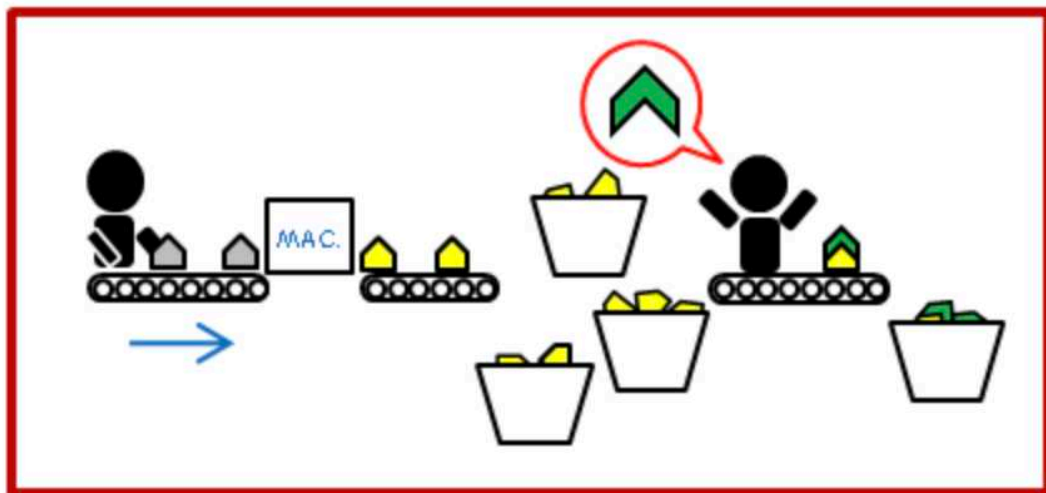


Figure 19 : Flux poussé (b)

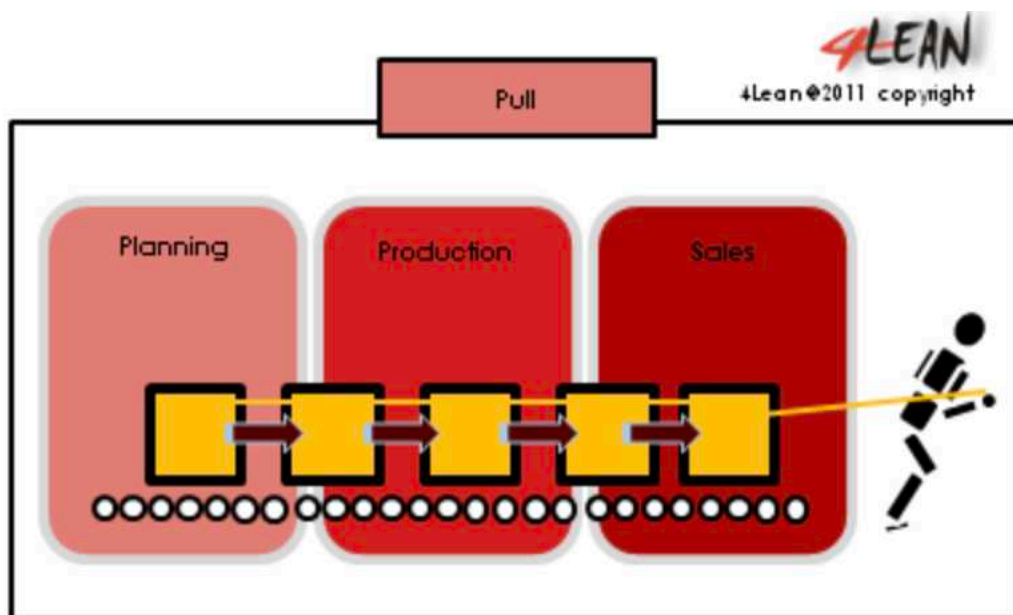


Figure 20 : Flux tiré (a)

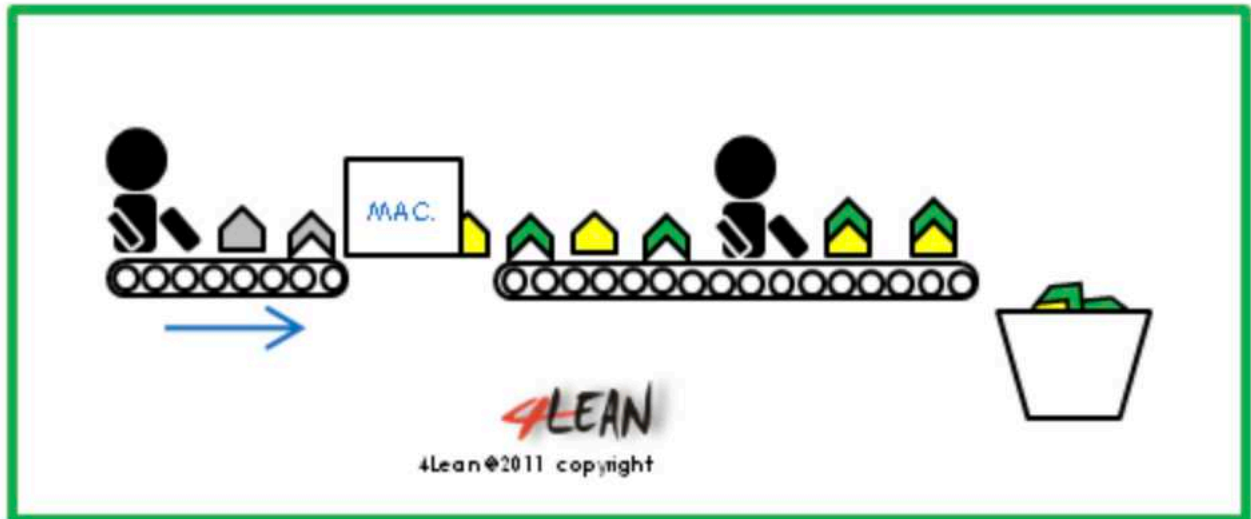


Figure 21 : Flux tiré (b)

Nb : Fig 18 à 21 (68)

3.4.5 Le jidoka

Le Jidoka ou automatisation, permet d'interdire à une non qualité de se propager dans la chaîne production. Grâce à la mise en place d'une série de systèmes de détection des non-conformités, la production (manuelle ou automatique) est stoppée afin de ne pas produire de pièces défectueuses (Fig.22).

Le principe est :

- De privilégier l'arrêt de la machine pour éliminer la récurrence
- Ne pas laisser passer une pièce défectueuse pour l'opération suivante.
- Dissocier le travail de l'homme et de la machine.
- Valoriser l'opérateur qui n'effectue plus un travail répétitif sur la machine, qui doit également intervenir pour réparer les défauts.
- Le travail de l'opérateur se concentre sur une ou plusieurs machines et sur le flux de produit tout au long du processus.

La qualité de mise en œuvre du Jidoka peut se mesurer grâce au taux de « bon du premier coup » (BPC - Right First Time en anglais). Il s'agit du pourcentage de produits sortant conformes du premier coup, sans aucune retouche. Le taux BPC d'un processus global dépend de ceux de chaque étape le composant. (69)

Ainsi, le jidoka est le pilier pour diminuer le nombre de rebuts et de tendre vers le but recherché du bon au premier coup. (70)

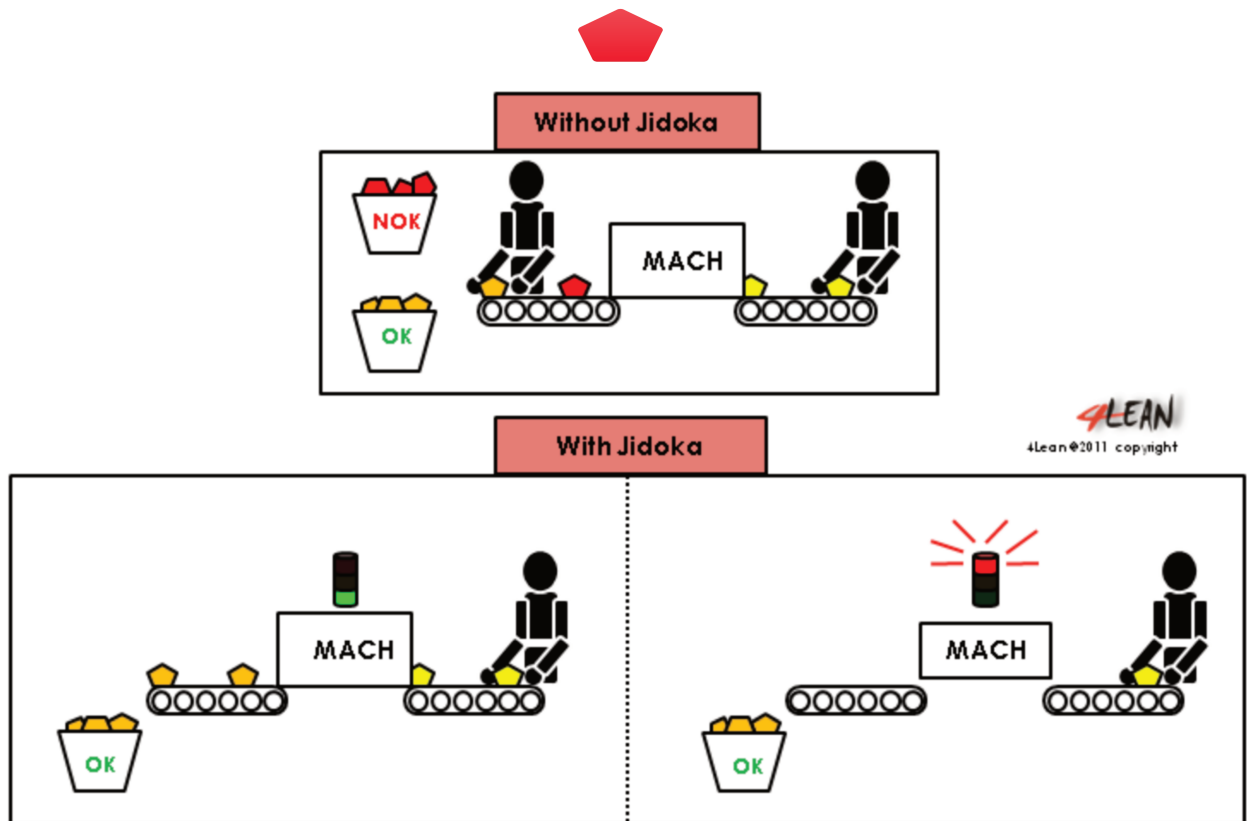


Figure 22 : Chaîne d'assemblage sans et avec Jidoka(68)

3.4.6 Élimination des gaspillages

Taichi Ohno, le créateur du Toyota Production System, a défini trois groupes de « gaspillages » (Fig.23) :

1. Mura, mot japonais signifiant "irrégularité ; manque d'uniformité ; non-uniformité ; inégalité"(71)
2. Muri, mot japonais signifiant "déraisonnable ; impossible ; au-delà de ses pouvoirs ; trop difficile ; excès ; immodération"(72)
3. Muda, mot japonais signifiant "futilité, inutilité, gaspillage"(73)

Les gaspillages peuvent être toute chose en dehors du minimum de machines, de matériaux, de pièces et de main-d'œuvre strictement nécessaires pour créer un produit ou un service.

En parvenant à réduire les Muda, maîtriser les Mura, cela entraînera une diminution des Muri et des stocks, ainsi la production en flux tiré sera atteinte.

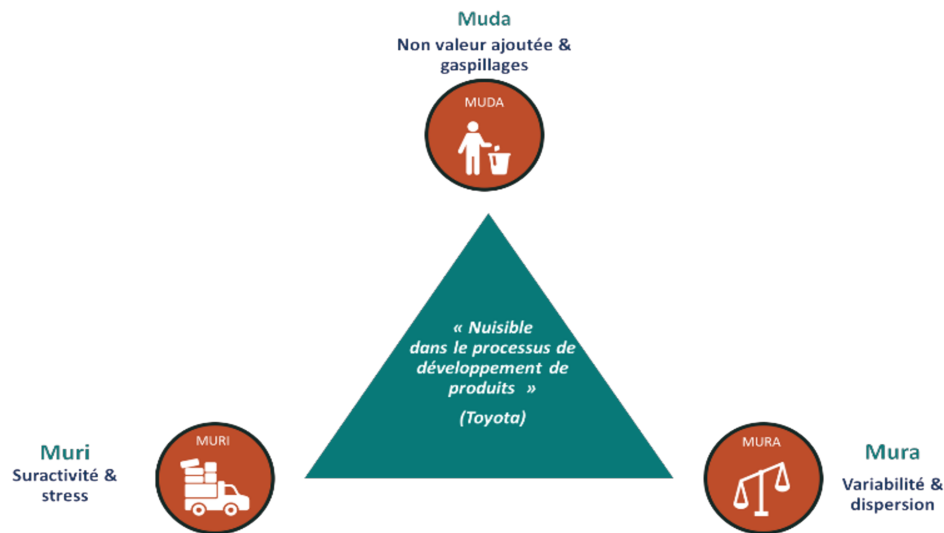


Figure 23 : Muri, Muda, Mura(74)

On entend par muda une activité improductive n'ajoutant aucune valeur aux yeux du client. Nonobstant, des tâches sans valeur ajoutée peuvent se rendre indispensables (sauvegarde, archivage, etc.).

La pensée Lean suggère que l'identification et l'élimination ou la réduction des mudas sont essentielles pour optimiser les processus métier afin de créer efficacement de la valeur. Ils sont issus de l'industrie, mais les "déchets" peuvent facilement être transformés en toutes sortes d'activités (services, informatique, santé, formation, logistique, finance, etc.).

Les 8 gaspillages (Fig.24 & 25) :

1. Surproduction
2. Surstockage ou Stocks Inutiles
3. Transports et Déplacements Inutiles
4. Surprocessing ou traitements inutiles
5. **Mouvements Inutiles***
6. **Erreurs, Défauts et rebuts***
7. **Temps d'Attente et Délais***
8. **Sous-utilisation des Compétences* (75)**

(Points développés en partie 4*)

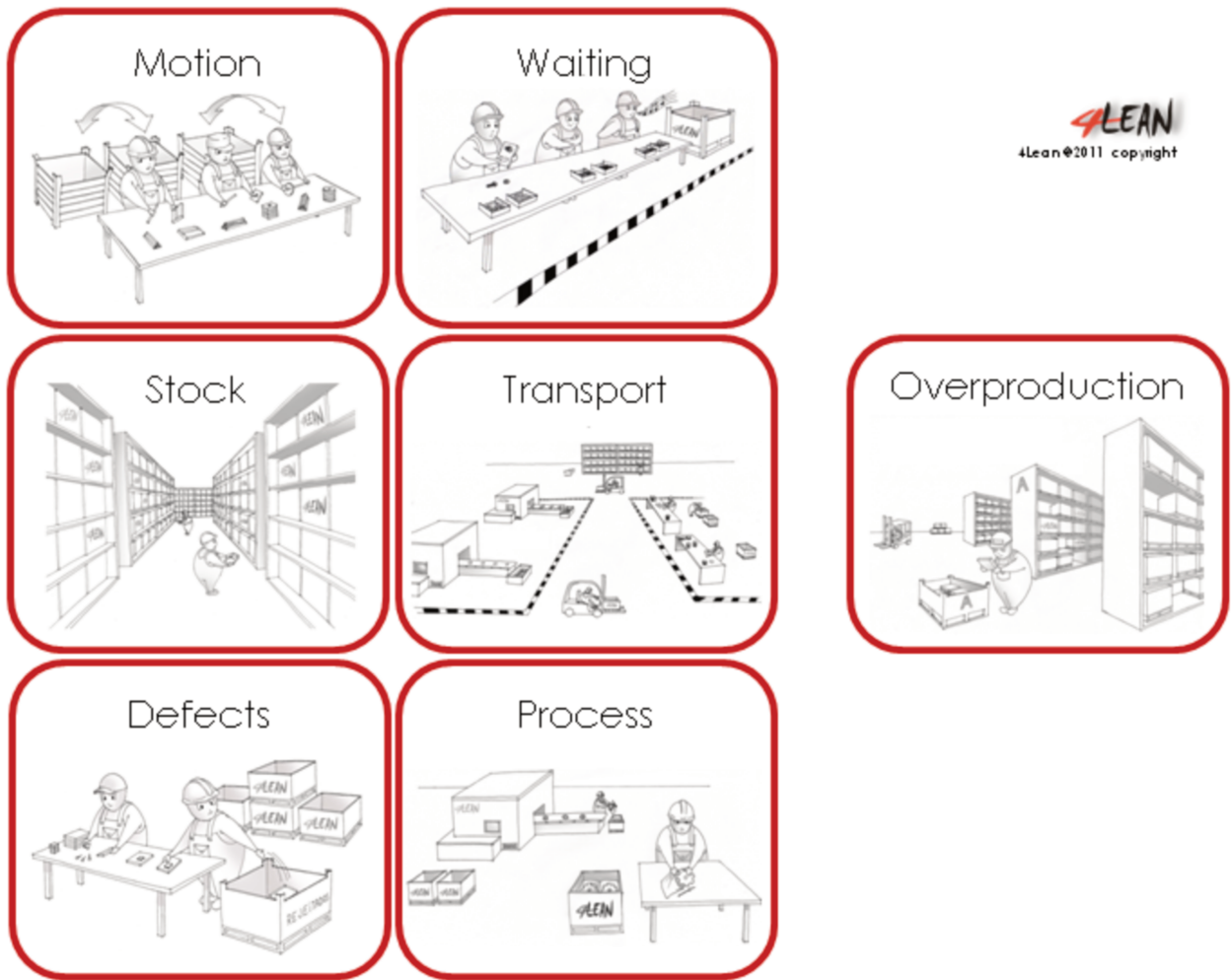


Figure 24 : Les 7 mudas(68)

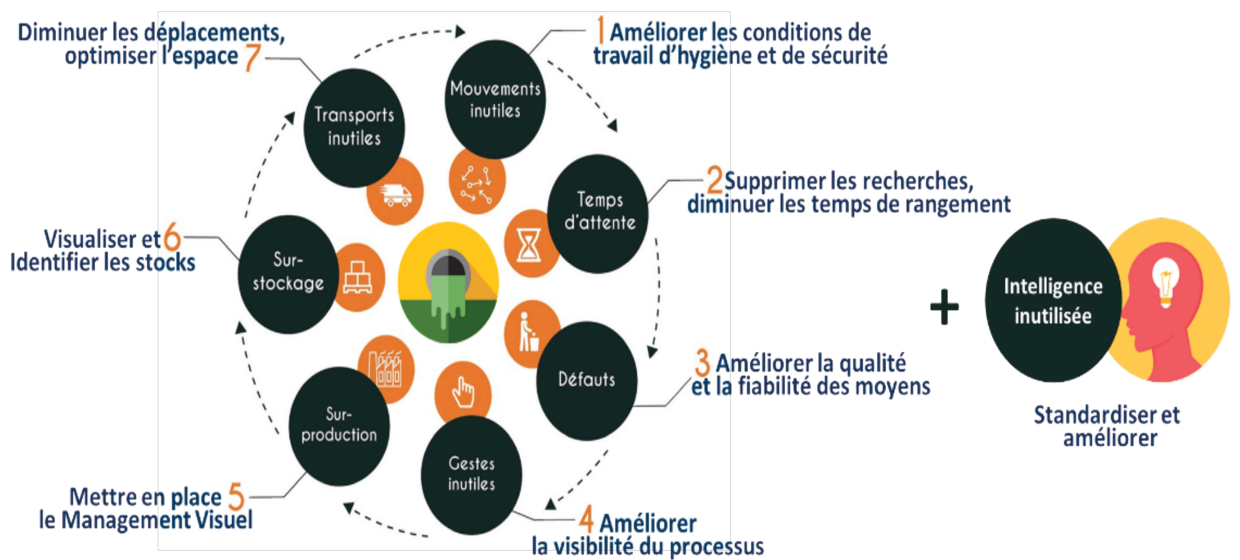


Figure 25 : Solution au 7+1 mudas(74)

3.5 LES OUTILS LEAN

3.5.1 Un système documentaire standardisé

Quel que soit l'entreprise et particulièrement pour les entreprises du médicament, il est incontournable qu'elle se munisse de manière obligatoire :

- D'un système documentaire : LD/procédures/ instructions
- De formations officielles tracées (pouvant être l'objet d'un audit)

Dans le cadre de l'amélioration continue, la Qualité groupe a souhaité repenser ses supports de formation pour les rendre plus fonctionnels, plus pratiques, afin de les élargir à l'ensemble de ses collaborateurs possiblement concernés. Cela sert aussi l'objectif de propagation de la culture qualité.

La clef de voûte d'un bon système documentaire est sa mise à jour régulière. Il doit en permanence évoluer en fonction des textes réglementaires, du marché, des métiers, des évolutions culturelles. Les collaborateurs doivent s'approprier le SMQ. Il faut donc régulièrement mettre à jour les supports de formation pour les rendre plus attractifs et en accord avec les GxP.

En outre, la standardisation nous permettra de lutter contre les pertes de temps dues :

- Au management
- A la durée d'exécution des diverses tâches
- A l'organisation de la ligne
- Aux mesures et aux réglages (76)

3.5.2 Le Genba

Genba signifie "lieu réel" en japonais. Les détectives nippons peuvent se référer aux scènes de crime sous le nom de genba, et les journalistes de la télévision nipponne peuvent se désigner eux-mêmes sous le nom de genba news. Dans la fabrication, le genba est le sol de l'usine.

Dans le lean manufacturing, l'idée du genba est que :

- Les problèmes sont visibles, et les meilleures idées d'amélioration viendront en allant au genba.
- La marche genba est une activité qui amène la direction en première ligne pour rechercher les déchets et les opportunités de pratiquer le genba kaizen, ou l'amélioration pratique de l'atelier pour aller voir le processus réel, de comprendre le travail, de poser des questions et d'apprendre.
- Il est également connu comme un élément fondamental de la philosophie de gestion Lean.
- Les marches genba sont essentielles pour maintenir l'adhésion disciplinée aux conceptions de processus Lean,
- Il est soutien du Lean qui imprègne tous les postes de direction. (77)

3.5.3 Le 5S

La méthode des 5S tire son nom des initiales de cinq verbes japonais (Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke). Elle a pour objectif de maintenir et améliorer les conditions de base qui assurent un travail efficace et agréable. (Fig.26) (15)

- Seiri (Supprimer) : Eliminer ce qui est inutile en allégeant l'espace de travail
- Seiton (Situer) : Organiser le poste de travail de manière efficace
- Seiso (Soigner) : Nettoyer et inspecter pour améliorer l'état de propreté des lieux
- Seiketsu (Standardiser) : Définir des standards de travail pour prévenir l'apparition du désordre et de la saleté
- Shitsuke (Suivre) : Faire respecter et progresser en encourageant les efforts en allant dans ce sens, en favorisant l'auto-discipline de tous.

Cette approche, traduite en français par ORDRE signifiant : Ordonner, Ranger, Découvrir des anomalies ou Dépoussiérer, Rendre évident, Être rigoureux.(78)

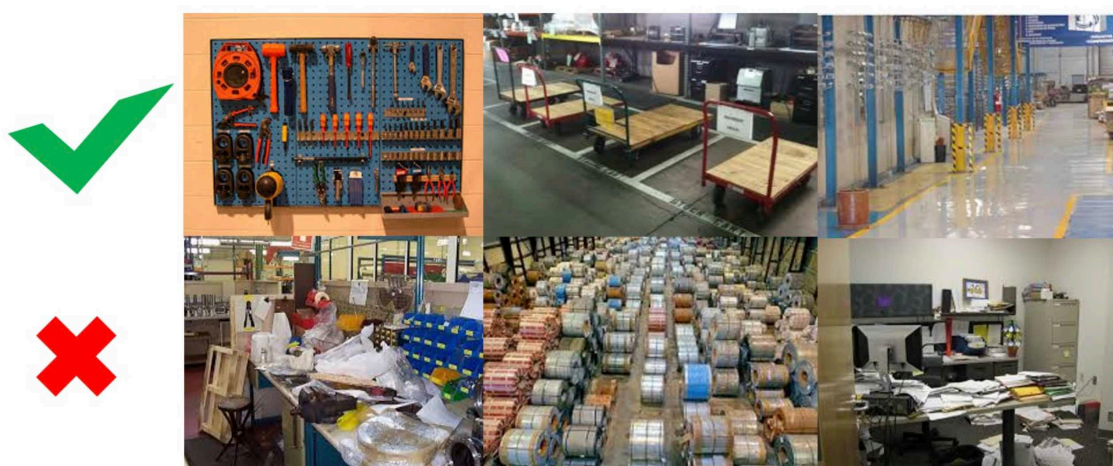


Figure 26 : Atelier avant et après le 5S(79)

L'ensemble du système améliore également les conditions de travail et le moral des employés (il est plus confortable de travailler dans un endroit propre et rangé), réduit la consommation de temps et d'énergie, et réduit les accidents et les risques pour la santé pour améliorer la qualité de la production et la productivité. Les résultats sont mesurés à la fois en termes de productivité et de satisfaction des employés à l'égard des efforts visant à améliorer les conditions de travail. L'amélioration de la qualité et de l'image de l'entreprise est également l'un des bénéfices de l'approche 5S(78).

3.5.4 Le management visuel

Dans les organisations lean, le management visuel fait partie intégrante des processus de travail et repose sur l'utilisation de repères visuels comme moyen de communication pour garantir le bon déroulement des activités.(66)

Le VSM (Value Stream Mapping)

Faisant partie intégrante du lean management, cet acronyme de l'expression « Value Stream Mapping » se résume ainsi : valeur pour « Value » pour valeur, flux pour « Stream » et cartographie pour « Mapping ». Les objectifs du VSM sont alors :

- Cartographier les flux de valeur, généralement au niveau d'un produit, d'un ensemble de produits similaires ou de services
- Avoir une vue d'ensemble qui résume tous les éléments clés du flux de valeur
- Améliorer l'ensemble du processus.

La cartographie de la chaîne de valeur (Fig.27) fournit une vue d'ensemble du processus de fabrication d'un produit, couvrant toutes les étapes, de l'extraction des matières premières à la fabrication du produit final. Cette vue d'ensemble peut ensuite identifier les problèmes ou les domaines potentiels d'amélioration dans les différents volets. Ceux-ci se répartissent en deux catégories principales :

- Flux de matières
- Flux d'information.

Cette vue ainsi clarifiée, permet de diminuer les mudas avec la mise en évidence des problèmes dus :

- Aux surstocks
- À la qualité,
- A la surcharge de travail
- À l'allongement des délais de production.

Par conséquent, le VSM peut être utilisé pour déterminer quelles étapes peuvent être supprimées du processus sans affecter la satisfaction du client final. (80)

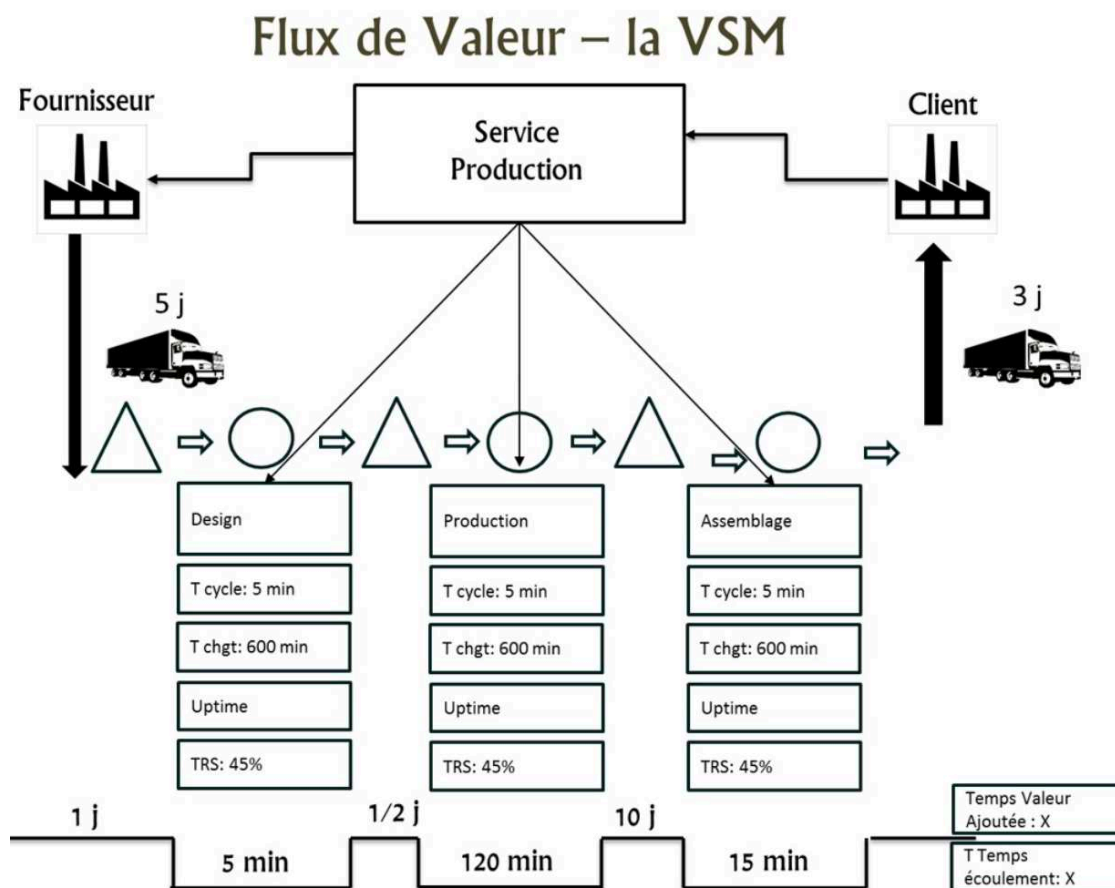


Figure 27 : Ex de VSM(80)

Le VSM se compose d'un certain nombre de symboles pour définir et ordonner le flux de valeur des produits connexes. Il existe une liste d'icônes couramment utilisées, mais il existe également des icônes qui peuvent être créées spécifiquement pour cette entreprise si cela aide à mieux refléter les détails de cette entreprise. (80).

Le rapport A3

Le « rapport A3 » (feuille de format A3) (Fig.28) est un outil développé par Toyota Motor Corporation qui sert de guide d'utilisation pour résoudre les problèmes divers, permettant d'analyser les informations collectées préalablement à l'instauration d'un plan d'action d'amélioration pouvant : (81)

- Identifier tous les facteurs qui peuvent causer des difficultés ou des retards dans le processus de fabrication,
- Impliquer chaque personne participant au flux de fabrication du produit,
- Identifier les premiers échecs pour piloter l'élaboration de plans d'action d'amélioration.(66)

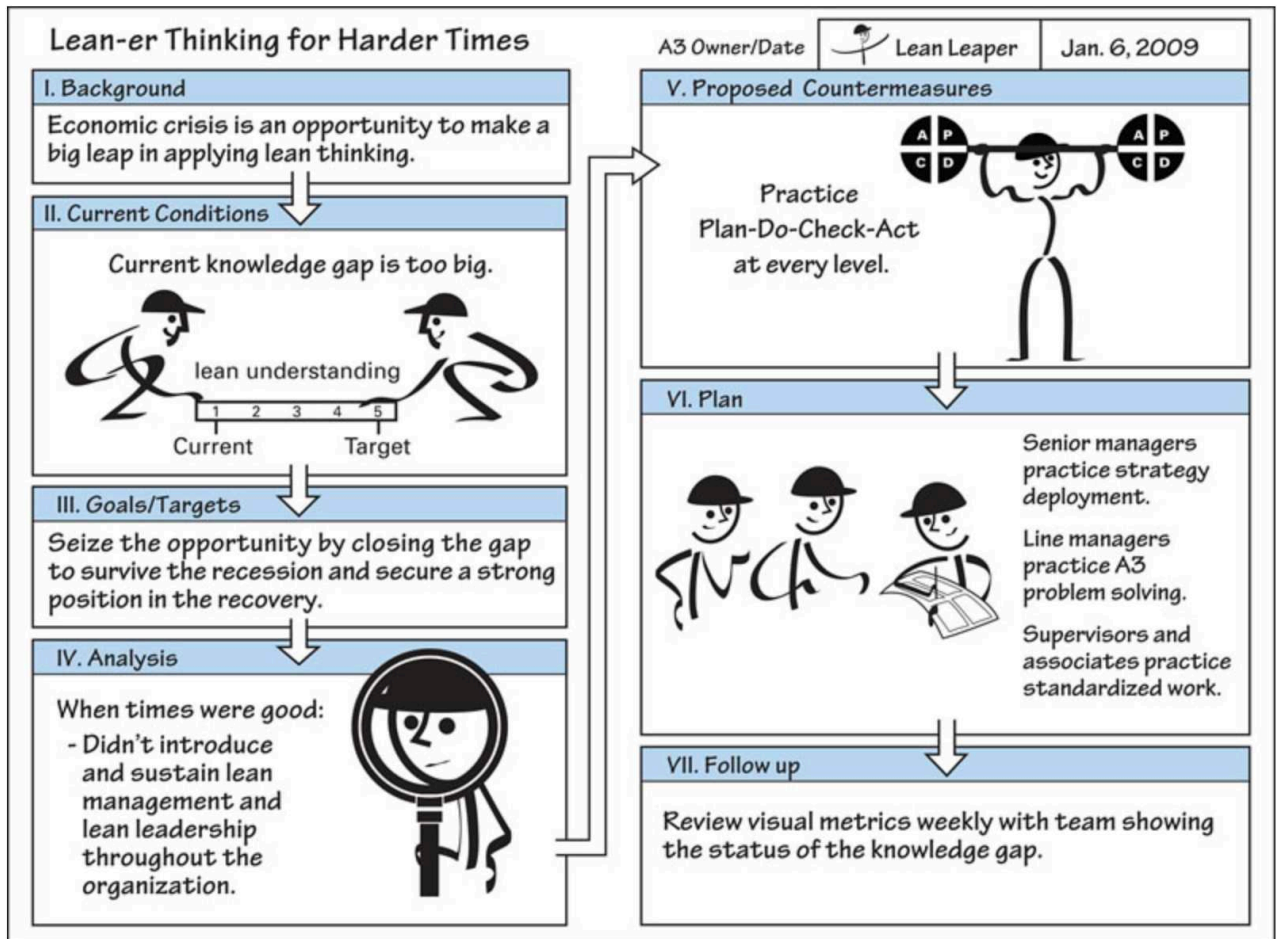


Figure 28 : Le rapport A3(82)

Le poka-yoke

Le poka-yoke est un moyen sûr d'éviter ou de signaler les erreurs en les révélant, ayant pour objectif la réduction des contrôles statistiques (Fig.29).

En effet, le contrôle statistique permet de mettre au rebut les produits appartenant à un lot et tous les produits peuvent être contrôlés individuellement pour éviter de tous les mettre au rebut. Cela entraînerait de grosses pertes.

De plus, le contrôle statistique ne permet pas toujours d'améliorer les résultats de production et est relativement coûteux.

Le procédé poka-yoke permet, quant à lui, de contrôler la production de tous les produits fabriqués, réduisant les erreurs de manière simple et efficace, éviter de faire des erreurs (souvent humaines), et de répéter les erreurs une fois commises.(67)

Ainsi, le poka-yoke est un système permettant d'éviter les erreurs dans le processus de fabrication une fois qu'il est introduit. Une des formes les plus épurées adopte le même principe que les jeux permettant le développement des enfants :

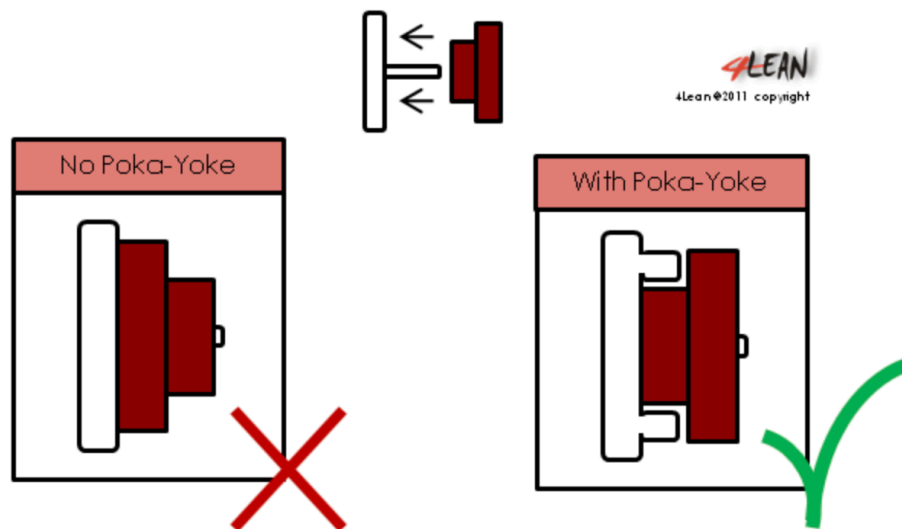


Figure 29 : Le poka-yoke(68)

Exemple industriel :

- 1) Outils de mesure : Différents détecteurs sont installés pour permettre de mesurer des données telles que la température, la vitesse ou la distance. Ils peuvent prendre la forme de compteurs qui indiquent qu'une limite est atteinte. Un signal avertit l'opérateur qu'il y a une défaillance, ou bloque le système jusqu'à ce que le problème soit résolu.
- 2) Système anti-erreur de contact : Une seule position d'une pièce ou une seule configuration est possible, par exemple sur une chaîne de montage. Si cette pièce est mal positionnée, une alerte ou une sécurité se déclenche automatiquement. C'est ce type de Poka-Yoke que l'on retrouve sur un micro-onde, qui ne se met en marche que si la porte est bien fermée, ou une tondeuse qui s'arrête lorsque l'utilisateur lâche la poignée.

Exemple de la vie courante :

- 1) Faire le plein d'essence de sa voiture :
 - Le moteur doit être éteint, sinon la trappe ne s'ouvre pas.
 - Le diamètre du pistolet n'est pas le même en fonction du type de carburant.
 - La distribution s'arrête quand le réservoir est plein, pour éviter tout débordement.
- 2) La clef de maison qui ne permet d'ouvrir que votre porte.

Le système Andon

Le Andon (lanterne en japonais) est un contrôle visuel permettant de prévenir la personne en charge de la résolution des situations hors standard (lumière rouge ou orange) (Fig.30). Une fois le problème résolu et acquitté, le « Andon » repasse au vert.

Il peut être activé en tirant sur une corde ou en appuyant sur un bouton, ou automatiquement déclenché par la machine dès qu'il y a un problème sur le lieu de travail, comme un dysfonctionnement ou un problème de qualité.

Cela permet une alerte rapide des problèmes sur la ligne de production. En outre, vous pouvez immédiatement voir où la ligne est défectueuse.

Cet outil conduit donc à une intervention immédiate et à l'élimination des obstacles.(67)

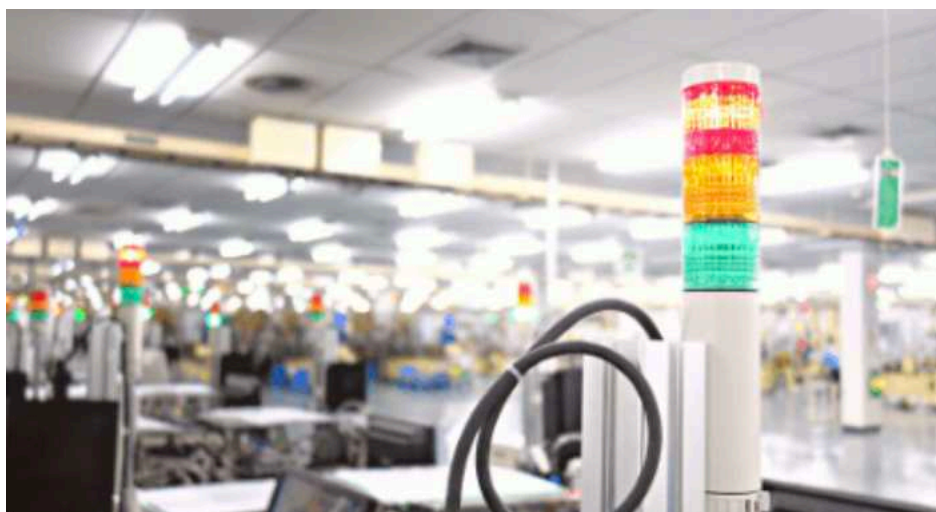


Figure 30 : Andon : un système d'alerte visuelle et auditive (83)vert ok, orange et rouge
Non ok

On peut citer par exemple un capteur de bourrage machine à l'entrée d'un équipement qui avertit par un signal lumineux et/ou sonore un opérateur pour qu'il stoppe le convoyeur.

Le diagramme spaghetti

Un diagramme spaghetti est un outil de cartographie simple qui permet de déterminer le mouvement physique de collaborateurs. Par exemple : visualiser les déplacements nécessaires d'un opérateur sur une ligne de production, analyser le chemin emprunté et essayer de l'optimiser en supprimant les trajets et mouvements inutiles.

Le terme tire son nom du fait que le flux ainsi tracé ressemble à un spaghetti.(84,85)

3.5.5 La méthode SMED

La méthode SMED permet de réduire les temps de changement de série/format ainsi les tailles de lot minimales. SMED signifie Single-Minute Exchange of Die(s) en anglais et signifie littéralement "changement de matrice en une minute". L'expression anglaise single-minute exchange est déroutante et doit vraiment être comprise comme un échange de minutes à un chiffre. Le meilleur exemple est le changement d'une roue de voiture de course dans une course de Formule 1.

Si le nombre de changements de configuration est nul, une production individuelle peut être envisagée sans augmenter les coûts. Dans le cas de changements de production, la partie démarrage (début de production) peut représenter une partie importante de la production. La partie démarrage n'est pas productive. L'objectif est de réduire le temps consacré aux réglages pour des changements d'outils rapides ou des réglages instantanés.

Deux types de réglages sont à distinguer :

- Réglages / temps internes : correspondant aux opérations effectuées machine arrêtée (hors production).
- Réglages / temps externes (temps masqué) : correspondant aux opérations effectuées (ou pouvant être effectuées) machine en fonctionnement (en production) (86).

3.5.6 La maintenance productive totale

La TPM (Total Productive Maintenance) (Fig.31) vise à améliorer les performances des machines grâce à une approche proactive, elle peut se définir ainsi :

- Maintenance : s'engager à maintenir en bon état en réparant, nettoyant, lubrifiant et en consacrant le temps nécessaire ;
- Productive : assurer la maintenance pendant la production, ou en entravant au minimum la production ;
- Totale : tous les aspects sont pris en compte et chacun est impliqué. (87)

La TPM :

- Se concentre sur la performance des divers équipements :
 - Disponibilité accrue (temps disponible pour la production),
 - Capacité augmentée (quantité produite par unité de temps).
- Entraîne la réduction des dépenses d'exploitation :
 - Flexibilité des processus de production améliorée, réduction des stocks intermédiaires,
 - Utilisation plus efficace des moyens de maintenance,
 - Allongement de la durée de vie des équipements,
 - Consommation d'énergie et des consommables optimisée
- Contribue à motiver les employés :
 - Développement accrue de l'autonomie des opérateurs et de leurs interactions avec la maintenance,
 - Amélioration de l'ergonomie et de la sécurité,
 - Mise en valeur de l'image de l'atelier.(88)

Engager les opérateurs en leur confiant une maintenance de premier niveau est une opportunité pour monter en compétence et enrichir leur métier. Les techniciens de maintenance deviennent alors des conseillers techniques et appuient l'équipe de production. À son tour, il leur laisse la liberté tout en s'assurant du respect des termes du cadre et de l'intégrité du processus. Il a évolué en spécialiste du support technique du site et aura préséance sur tout désaccord.

Les techniciens en impliquant également le responsable de maintenance évaluent les limites réalisables. Le service maintenance maximise sa valeur en assurant le fonctionnement global.

La métrique utilisée, le Taux de Rendement Synthétique (TRS), reproduit une vision simple et rigoureuse qui intègre tous les paramètres qui influent sur les performances d'une machine selon la structure ternaire de la disponibilité, des performances et de la qualité, d'où ses qualifications dignes de mention. L'analyse des blocs de construction TRS montrera où l'effort est nécessaire.(87)

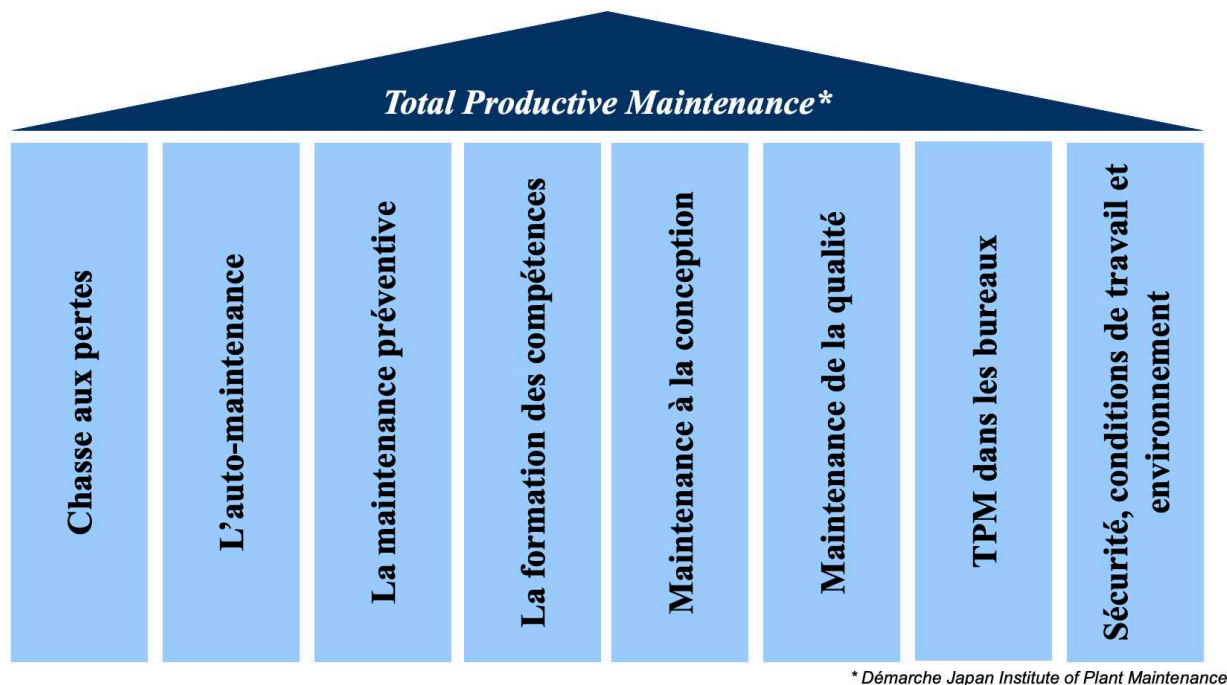


Figure 31 : Les piliers de la TPM(88)

Pour ce travail, nous nous focaliserons uniquement sur la maintenance préventive.

La maintenance préventive

La définition donnée par l'AFNOR est la suivante : « Maintenance exécutée à des intervalles prédéterminés ou selon des critères prescrits et destinée à réduire la probabilité de défaillance ou la dégradation du fonctionnement d'un bien ».

La maintenance préventive peut être divisée en trois types :

- 1) La maintenance systématique : maintenance obéissant à un échéancier établi en fonction du temps et du nombre d'unités d'exploitation.
- 2) La maintenance conditionnelle : maintenance qui dépend de l'apparition d'indications sur l'état des éléments physiques. Cette expression enrichie d'usage est une mauvaise traduction de l'anglicanisme, où elle ne signifie pas « conditionner » (au sens conditionnel), mais « par condition » du matériau.
- 3) La maintenance prévisionnelle : maintenance qui commence par la surveillance de l'état des équipements et la réalisation d'analyses périodiques pour déterminer la progression de la détérioration des équipements et la durée d'intervention.(89)

3.5.7 Golden Zone

La Golden Zone (Fig.32) est la zone privilégiée pour avoir à disposition les matériaux et outils nécessaires à l'exécution des tâches. Pour réduire les déchets et améliorer l'ergonomie, il faut concentrer les tâches dans cette golden zone identifiée.(68)

La « zone dorée » représente la fenêtre de prélèvement correspondant au niveau de la taille d'un opérateur. En règle générale, la plage de la fenêtre commence à la hauteur des genoux et se ferme juste en dessous de l'élévation des épaules. La croyance est que cette fenêtre minimise les mouvements de levage, d'atteinte et de flexion, en particulier loin de la position recommandée, avec l'article près du corps, au niveau de la taille.

Cette réduction des mouvements minimise la tension, ce qui aide à réduire le risque de blessure. Alors que la zone dorée aide les travailleurs à choisir les articles en toute sécurité, elle est principalement conçue pour améliorer l'efficacité, en aidant les travailleurs à choisir les articles les plus rapides plus rapidement et avec moins d'effort.

Pour optimiser les avantages de la zone dorée, analysez les SKU dans votre exploitation et définissez les articles les plus mobiles sur les étagères ou les voies de circulation des cartons qui se trouvent dans cette fenêtre.

En attribuant les éléments les plus rapides aux emplacements dans la zone dorée, nous nous assurons que les éléments qui voient le plus d'action sont les éléments les plus optimisés. (90–92)

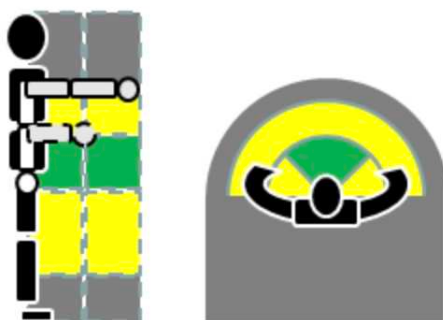


Figure 32 : La golden zone

La golden zone est une complémentarité du 5S permettant ensemble d'optimiser l'espace de travail en mutualisant l'efficacité de l'exécution des tâches au service de la productivité en assurant un confort ergonomique à l'exécutant. (68)(93)

3.6 INDICATEURS DE PERFORMANCE

La performance par l'Hygiène, la santé et l'environnement

L'Hygiène, la Sécurité et l'Environnement (HSE) est une spécialisation visant à la gestion et à la prévention des accidents du travail, ainsi qu'à la prise en compte de l'impact environnemental des activités humaines, et se divise en deux domaines :

- L'hygiène et la sécurité au travail (autrement appelées Santé, Sécurité au travail ou SST)
- L'environnement. (94)

Toutes les entreprises pharmaceutiques pour lesquelles j'ai travaillées, soucieuses de l'état de santé de leurs collaborateurs, démarrent toujours les réunions d'équipes quotidiennes (tier en anglais) par le moment HSE, où certains indicateurs sont demandés :

- Témoignage d'un non-respect des principes HSE de l'entreprise
- Incident au travail
- Accident au travail ayant ou non entraîné un arrêt de travail
- Absentéisme

En effet, plus ses indicateurs tendront vers 0, meilleure sera la productivité.

Le TRS :

Le taux de rendement synthétique (TRS), indicateur référent de la Maintenance Productive Totale (TPM), permet de mesurer l'utilisation des ressources de production (lignes, machines, lignes et même ateliers). Il s'agit d'un ratio calculé en pourcentage de 0 à 100% : 0 % représentant un équipement qui n'a pas réussi à produire une bonne pièce 100 % représentant un équipement parfaitement fonctionnel.

La norme NF E60-182 définit le TRS comme « le rapport du temps utile sur le temps requis*. Il représente donc le pourcentage du temps passé à faire des pièces bonnes à la cadence nominale, par rapport au temps pendant lequel le moyen était mis à disposition de la production (temps requis). »

*Ou temps d'ouverture**

$$TRS (\%) = \frac{\text{Temps utile (TU)}}{\text{Temps d'ouverture (TO)}} \times 100 \quad \text{avec :} \quad TU = \frac{\text{quantité produite}}{\text{cadence}}$$

TU : temps théorique dépensé dans des conditions nominales pour obtenir la même production

Il peut être aussi calculé ainsi: rapport entre le nombre de pièces correctes produites par rapport au nombre de pièces pouvant être produites en théorie durant le temps de la production. En résumé, c'est un indicateur qui permet de surveiller les performances et l'utilisation des différents équipements, de se fixer des objectifs à atteindre de piloter les différents projets d'amélioration continue.

Afin d'améliorer le TRS, il importe d'agir après analyse du non-TRS se composant (Fig.33) :

- Des arrêts dus à l'exploitation (maintenance préventive, pause...)
- Des arrêts organisationnels (changement, nettoyage...)
- De la non-performance (ralentissements, ...)
- De la non-qualité (retraitement, boîtes non conformes...)



Figure 33 : Comprendre les causes de non-TRS(95)

L'adhérence au planning

Dans la gestion de la chaîne d'approvisionnement et la fabrication, les entreprises essaient de déterminer dans quelle mesure les différentes unités fonctionnent dans les délais. Pour cette raison, il est nécessaire de vérifier dans quelle mesure le calendrier (planning) initial est respecté, comme :

- En Supply Chain Management grâce à l'indicateur OTIF (On Time In Full) : « rapport entre le "livré" intégralement sans erreur ni dommage à la date demandée par le client et le "commandé" pour cette date. » (96)
- En production, vérifiez si la quantité planifiée est produite dans le temps planifié et suivez le rendement de production. (97)

3.7 LE MANAGEMENT DU PERSONNEL

Le dernier concept du Lean management est la gestion des ressources humaines. Depuis les débuts du toyotisme, les principes et l'importance des sports d'équipe et la polyvalence des équipes ont été soulignés. Dans les sports d'équipe, chaque joueur a un poste et des responsabilités associées, et participe au projet pour gagner des matchs. Le jeu individuel devient alors partie intégrante du jeu collectif. Il en va de même pour les entreprises, où chacun devrait se préoccuper de l'entreprise dans son ensemble plutôt que d'être lié à son travail. Le Lean est une philosophie que tout le monde doit partager. Les principes Lean ne peuvent être correctement appliqués sans l'implication des employés grâce à la présence d'une culture d'entreprise Lean qui imprègne le comportement de chacun.(98,99)

4 Optimisation de deux lignes de conditionnements de formes semi-solides au moyen du lean management

Préambule :

Les données suivantes utilisées dans cette thèse ont été recueillies au sein de l'entreprise Pierre Fabre médicament production à Gien dans le cadre du stage de Master 2 ISM-PIF2P UFR de Pharmacie, Université de Grenoble Alpes (Service de Pharmacie Industrielle - UFR de pharmacie de Grenoble, UGA, 23 Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 LA TRONCHE, 04 76 63 71 19, (CNRS 5525, Grenoble, Pr. Aziz BAKRI, Dr. Nawel KHALEF, mail : ism-pif2p@live.fr).

4.1 PRESENTATION DE L'ENTREPRISE

Le laboratoire Pierre Fabre est fondé en 1962 par le Dr Pierre Fabre, Pharmacien d'officine à Castres, en lançant le Cyclo 3, premier veinotonique d'origine naturelle, qu'il a développé en étudiant les vertus du petit houx.

Pierre Fabre est le deuxième laboratoire dermo-cosmétique mondial et le 2e groupe pharmaceutique privé français. (100)

Les laboratoires se développent depuis plus de 50 ans autour de trois activités complémentaires : médicament, santé et dermo-cosmétique (notion dont Pierre Fabre est l'inventeur)(101,102).

L'entreprise

Une des spécialités et forces de ce groupe est sa diversité de production : médicaments, cosmétiques, compléments alimentaires, DM, cosmétique (ex : dentifrice).

Répartition et Effectifs de l'Entreprise

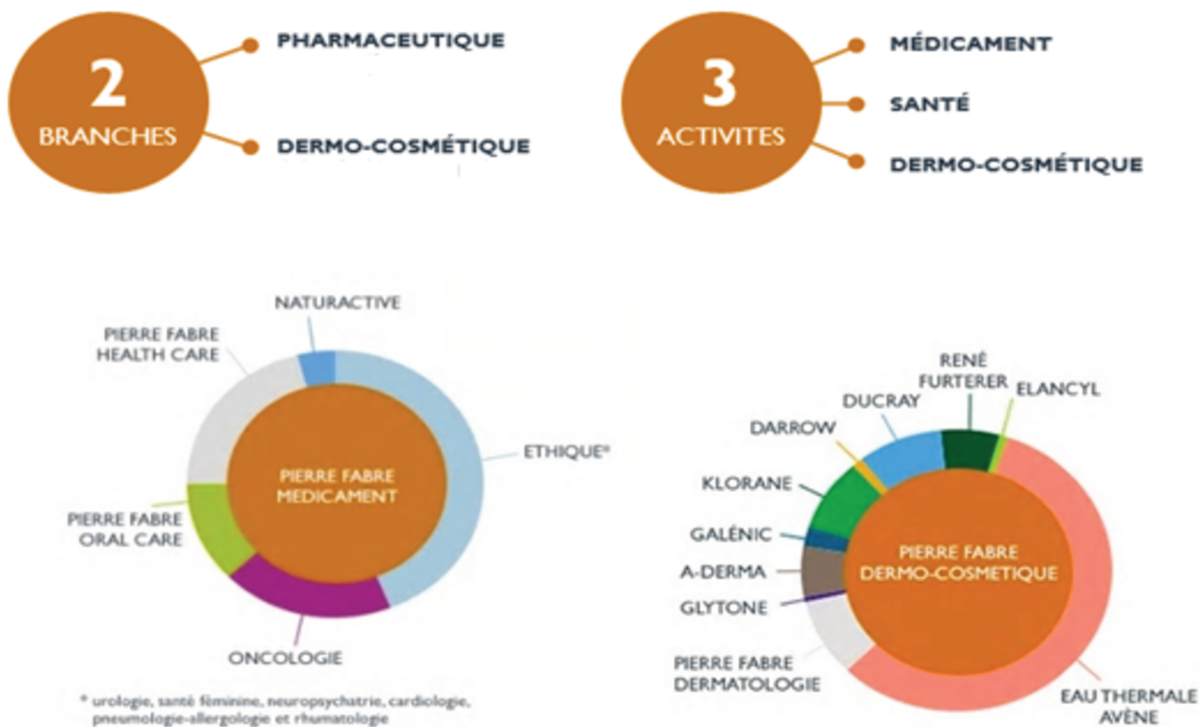


Figure 34 : Branches et activités de l'entreprise

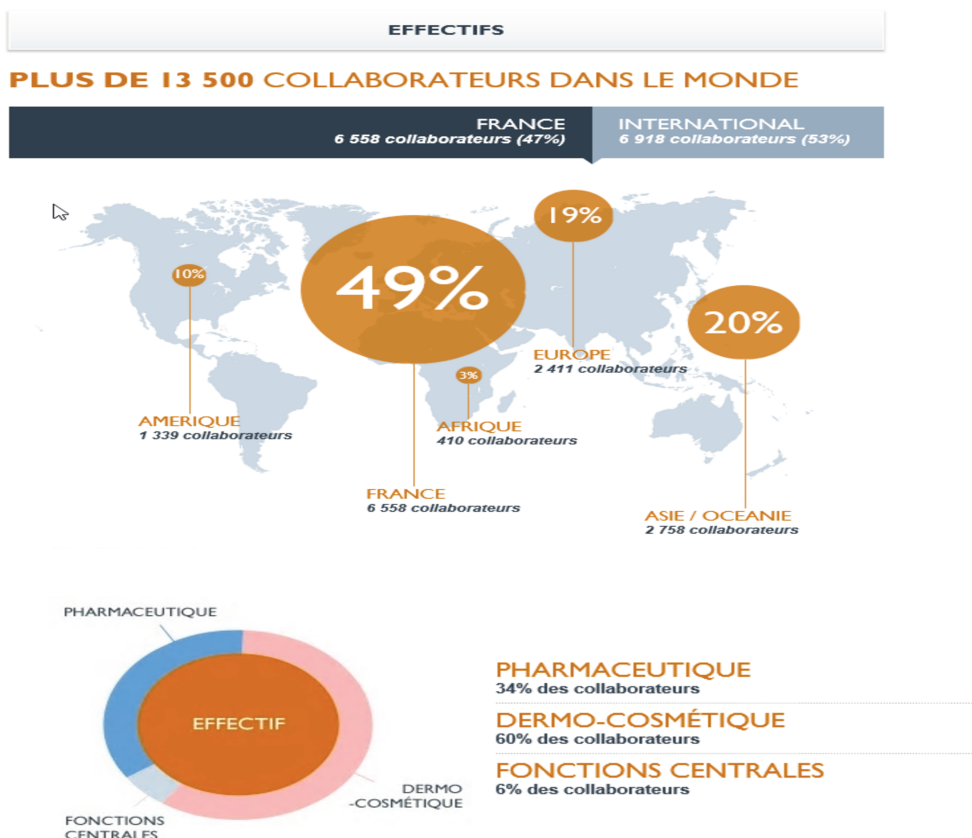


Figure 35 : Répartition et effectifs de l'entreprise

Pierre Fabre réalise plus de 90% de sa production industrielle en France à partir de sept sites de production :

- Cinq sites situés en région Occitanie (Tarn, Hérault, Gers, Lot),
- Un site dans le département des Pyrénées-Atlantiques,
- Un site dans le Loiret (Gien).

En 2016, 534 millions d'unités ont été produites tous sites confondus, soit l'équivalent de 17 produits par seconde. Les sites emploient plus de 2 400 personnes dont 50% en région Occitanie, auxquelles s'ajoutent les collaborateurs des trois centres de distribution logistique opérés par le groupe Haute-Garonne et en Corrèze (Fig.34 et 35).(101–103)

4.2 PROJET D'AMELIORATION CONTINUE DE L'UNITE DES FORMES PATEUSES

4.2.1 Contexte

En 2019 sur le site de Gien, l'Unité de Production des formes Pâteuses (UP ou C4) connaît une activité soutenue constante, avec des lignes ouvertes en 2*8 et 3*8, et des équipes de suppléance le samedi et le dimanche.

Pour l'amélioration des performances de l'entreprise et le développement de tous les employés, c'est le Lean management qui est utilisé essentiellement.

Mes missions principales se focalisent sur 3 lignes : l'OPA, l'OPB et l'OPX. Les deux premières servent à conditionner essentiellement des produits cosmétiques des gammes Arthrodont et Elgydium (104) mais également des DM de la gamme Dexeryl (105). L'OPX en plus des gammes de dentifrices, accueille également plusieurs médicaments : Pansoral (106), Locapred (107)(...)

Un projet de performance industrielle grâce aux outils du Lean a été initié depuis quelques années déjà par le responsable de l'unité de production, avec le concours de son équipe, dont différents stagiaires assurant la continuité de certaines phases du projet.

Cette mission au sein de l'UP s'est donc inscrite dans la continuité logique du travail de mon tuteur et de mes prédécesseurs que je tiens à remercier pour la qualité de leurs travaux qui m'ont permis de composer mon projet sur des bases solides.(108)

4.2.2 Objectifs

Au sein du site de l'Unité de Production des formes pâteuses du site de Gien et rattaché au Responsable de Production, les performances des lignes de conditionnement, dans un contexte d'activité soutenue, doivent être améliorées.

Dans ce cadre il faut donc :

- Identifier les activités ayant un impact sur les performances Qualité mais aussi économiques (rendement) des différentes phases du processus de production lors d'une phase d'observation ;
- Proposer et mettre en place les actions correctives nécessaires à l'amélioration de ces performances en passant par la standardisation des méthodes jusqu'à l'accompagnement opérationnel des équipes de production ;

- Travaillez en collaboration avec les équipes opérationnelles mais aussi en interface avec les services support du site tels que la qualité ou les services techniques.

4.2.3 Présentation de l'atelier de conditionnement de l'unité des formes pâteuses ou C4

Une fois la fabrication finie, les produits sont stockés dans des cuves mobiles ou dans des saches géantes elles-mêmes contenues dans des containers modulables. Le conditionnement en tubes ne s'effectue donc pas directement en soutirant directement le produit de la cuve de fabrication : la fabrication et le conditionnement ne peuvent donc pas avoir lieu en même temps, grâce à ce process qui fait office de zone tampon.

Ce système permet ainsi de refroidir les produits avant d'être acheminé jusqu'à la trémie de la remplisseuse de l'atelier de conditionnement. Le refroidissement des produits est nécessaire avant la mise en tube car cela évite les projections lors de l'introduction de la pommade dans les tubes et permet une bonne étanchéité des tubes lors de leur soudure.

- 1) Première étape du conditionnement : la mise en tube.
 - Grâce à la discopompe, la trémie de la remplisseuse est alimentée en produit permettant le remplissage des tubes.
 - Une fois remplis, les tubes sont soudés, pour devenir hermétiques
 - Ils passent ensuite sur un poste de découpe
 - Les tubes sont ensuite transférés vers l'étuyeuse pour le conditionnement secondaire.
- 2) Deuxième étape : la mise en étui

L'étuyeuse permet l'introduction des tubes dans des étuis cartonnés tout en insérant en parallèle la notice du produit si besoin (médicament ou DM)

Une fois le conditionnement secondaire effectué, les tubes encartonnés passent par un poste de marquage, permettant l'impression :

 - du code CIP (Code Identifiant de Présentation), (109)
 - Le numéro de lot,
 - La date de péremption,
 - La date de fabrication
 - Le code datamatrix : code-barres à deux dimensions offrant une meilleure traçabilité et une meilleure gestion des flux des produits en raison du nombre important d'informations qu'il comporte. La conformité du code datamatrix est contrôlée par un système de lecteur optique spécifique (110,111).
 - Les étuis passent ensuite sur une trieuse pondérale.
- 3) Troisième étape : la trieuse pondérale

Cet équipement assure le contrôle du poids de chacune des boîtes et éjecte celles qui sont en dehors des normes de tolérance (contrôle à 100%).(112)
- 4) Quatrième étape : la fardeleuse

Elle sert à envelopper les produits sous film plastique pour les regrouper en fardeau. Le nombre d'unités regroupées par fardeau dépend du format voulu.

5) Cinquième étape : l'encaisseuse

Les fardeaux vont ensuite être conditionnés, dans des cartons grâce à l'encaisseuse.

6) Sixième étape : la palettisation

Ces cartons sont transférés sur des palettes manuellement par un opérateur. Une fois la palette complète, un cariste la transporte jusqu'au magasin où elle sera stockée, jusqu'à ce que le lot soit libéré par l'Assurance Qualité pour expédition.

Les différentes étapes du flux de conditionnement sont présentées sur la Figure 36 :

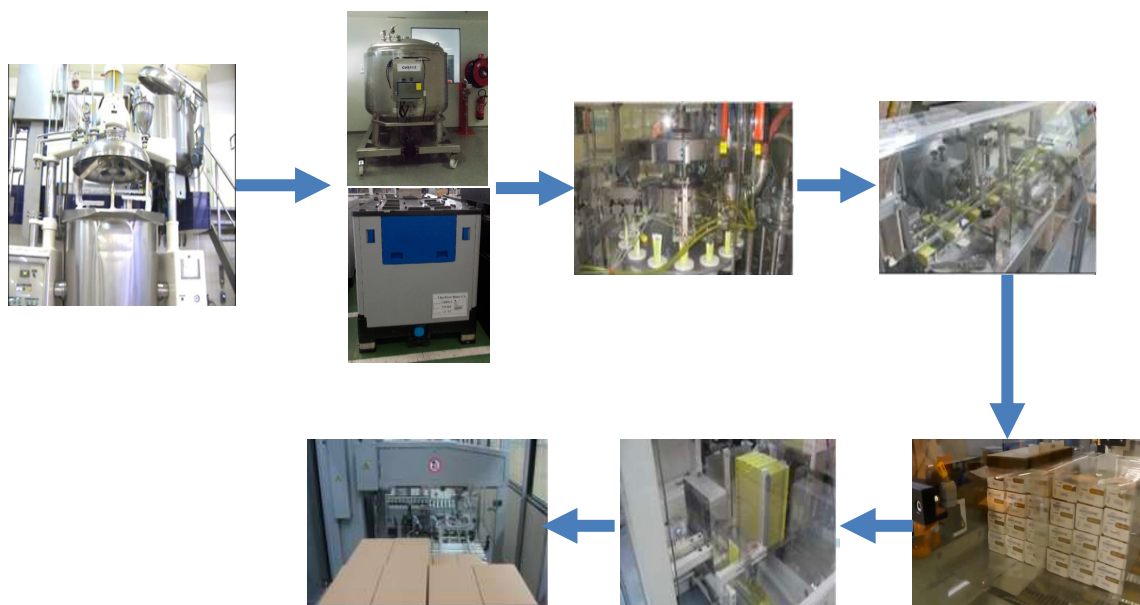


Figure 36 : Flux de conditionnement de l'unité de production

4.2.4 Analyse de l'existant grâce au GENBA

Avant de se lancer dans un projet, une analyse de l'existant s'impose. Il n'est donc pas question de s'aventurer sans avoir élaboré une analyse complète du terrain.

Les bureaux de production étant au pied des lignes, le genba walk est intuitif chez le site de Pierre Fabre à Gien. En effet, il est recommandé pour ainsi en première ligne pour rechercher les mudas à éliminer et dénicher les opportunités d'amélioration, pour aller voir le processus réel, de comprendre le travail, de poser des questions et d'apprendre au sein des différents intervenants en production, en premier lieu les opérateurs de production et les techniciens de maintenance.

Ainsi, durant la phase d'immersion de trois semaines sur ligne, les visites du terrain quotidiennes riches en différents échanges avec les différentes équipes et métiers, beaucoup d'informations ont été récoltées sur les procédures, les habitudes et l'organisation des futurs usagers du projet.

Cet apprentissage au cœur du terrain, les observations réalisées, les données recensées, les axes d'amélioration ou encore les contraintes ont pu être formalisés pour une meilleure analyse, ce qui a permis de :

- Obtenir une bonne compréhension du système actuel.
- Comprendre l'organisation en place.
- Mettre en avant les points forts et les points faibles.
- Identifier les contraintes.
- Identifier les procédures en place.
- Comprendre les rôles des acteurs.
- Partager avec l'ensemble des acteurs du projet.

À la suite de la phase d'observation et d'immersion dans l'unité de production, j'ai pu établir un premier rapport permettant de poser les bases du projet.

Le système documentaire :

Les lignes OPA et OPB étaient par le passé sur le site de Château-Renard. Elles nous ont été livrées avec la documentation qui faisait référence sur ce site. Or, une partie des modes opératoires et des instructions n'a pas encore été mis à jour, ni référencés sous GED. Cela semble nécessaire car force est de constater que nos collègues sur ligne ne procèdent pas forcément de la même façon pour réaliser les différentes tâches, il y a donc des écarts par rapport au standard et, pour certains cas il n'y a pas de standard répertorié, ce qui n'est pas compatible avec la stratégie lean voulue par le groupe.

Environnement de travail :

Une des contraintes majeures de l'unité des formes pâteuses est le manque de place sur ligne, obligeant les opérateurs à travailler parfois dans un environnement exigu (Fig.37).



Figure 37 : Environnement de travail sous la hotte de la remplisseuse

Certaines lignes dont l'OPA et l'OPB, peuvent difficilement accueillir les cuves (Fig 38) utilisées traditionnellement en pharmacie.



Figure 38 : Cuve de transfert

Pour pallier ce problème, les produits sont conditionnés dans des saches Chep® (Fig.39), qui sont remplies directement à l'intérieur des containers modulables Chep® (Fig.40) prévus à cet effet. (113)



Figure 39 : Sacle Chep® vide



Figure 40 : Sache Chep® rempli dans son container Chep®

Le souci de cette méthode est qu'il oblige les opérateurs à surélever le container avec l'aide d'un gerbeur (Fig.41 pour récupérer le maximum de produit. Cela étant très dangereux le service HSE nous pousse à améliorer cette pratique. Aussi, l'escabeau visible (Fig.37) est nécessaire pour vérifier le niveau de produit dans la trémie de remplissage.



Figure 41 : Container basculé

Le système d'essorage de ces saches pour récupérer le maximum est manuel (Fig.42). C'est une manipulation que les opérateurs font quotidiennement, de façon répétée, ce qui augmente le risque de TMS. Ils se plaignent souvent de la contrainte et de la pénibilité de cette pratique, en plus de douleurs en fin de semaine.



Figure 42 : Essoreuse manuelle utilisée actuellement

Même s'il est indéniable qu'il y a eu du travail effectué afin de privilégier l'ergonomie des différentes zones de travail, des améliorations sont encore souhaitées par les opérateurs pour atteindre la golden zone définie précédemment.

Durant cette phase d'observation sur ligne, nous avons aussi constaté que le rangement 5S des différentes armoires dédiées au rangement du matériel, des consommables, et des échantillons étaient perfectibles et que le système Andon d'une des lignes et son asservissement n'était plus en fonctionnement causant beaucoup de rebuts et de bourrage machine.

Les pertes de produits

Comme vu précédemment, le système de conditionnement en sachet nous permet un gain de place mais force est de constater que cela entraîne une perte de produit (+/- 10kg de produits restants dans les sachets selon les produits). Cela est dû au système d'essorage manuel qui est perfectible, au design des poches cubiques qui ne permet pas de récupérer le produit de manière efficace, et à la viscosité des différents produits.

Nous avons également du produit restant dans les différents tuyaux et la trémie après chaque campagne.

Les pertes de temps

L'OPA et l'OPB, sont des lignes multi-produits, plusieurs formats (50mL, 75mL, 100mL, 50g, 150g) y sont donc réalisés, et les produits peuvent être conditionnés soit à l'unité, soit fardelés par 2, soit par 6. Les différents changements de format sont les ressources goulots de ces lignes (114). Il y a, sur l'année, beaucoup de changement de format, et beaucoup d'enchainements de campagne. De surcroît, de nombreuses parties des lignes sont soumises aux changements avec de nombreuses cotes répertoriées dans les modes opératoires effectifs (Annexe IV).

Ces deux lignes pèchent également par un nombre d'opérateurs formés et confirmés peu nombreux pour réaliser les formats seuls et/ou de façon efficace, en autonomie et sans aide de la maintenance.

Maintenance :

Les différents changements de format nécessitent que les opérateurs modifient régulièrement les pièces mobiles de la machine, ce qui peut entraîner différents soucis comme des erreurs de montages, des heures perdues pour les réglages s'ils ne sont pas assez confirmés. Les techniciens sont donc souvent sollicités pour des opérations de réglages ou de maintenance qui pourraient être réalisées par les opérateurs. En effet, il a été constaté que le temps de travail des techniciens est réparti de cette manière :

- 70% de réglages
- 20% de curatif
- 10% d'amélioratif et de préventif

On constate donc que le pool de techniciens pourrait être utilisé à meilleure escience, car le fait de monopoliser nos techniciens pour du travail de régleur, les empêche de mener à bien l'entretien des différentes machines (maintien de l'état, prévention contre l'encrassement et les pannes).

Sur l'OPA et l'OPB, il n'y avait pas de documentation permettant une maintenance préventive gérée sous GED, et donc aucun suivi, ni d'opérateurs ou techniciens formés officiellement à ce genre d'action.

4.3 ACTIONS MISES EN PLACE SUITE A L'ANALYSE DES DONNEES

4.3.1 Système documentaire :

Pour démarrer le projet d'amélioration continue dans les meilleures conditions, il fallait augmenter la confiance de chacune des parties dans le système documentaire, pour qu'il devienne un système de qualité.

Afin de répondre aux standards qualité du groupe, il était donc nécessaire de :

- Retirer des lignes tous les documents non gérés par la GED
- Répertorier l'ensemble des documents présents sur ligne (LD, SOP, draft, mémo, notes, documents constructeurs, etc.)
- Définir des standards applicables après harmonisation des différents documents en corrélation avec la vision qualité du groupe
- Tracer ces modifications et propositions d'amélioration dans notre GED
- Aussi, un nombre non-négligeable de drafts et de documents non gérés sous GED utilisés sur ligne permettaient de bonnes opportunités d'amélioration, pour obtenir un bon management de la qualité nous nous devons de les recenser et les proposer à la signature pour leur traçabilité sur notre GED.
- Mettre à jour les plans de formation des collaborateurs sur ligne pour s'assurer de leur compliance au standard

4.3.2 Amélioration de l'espace de travail

Après un retour au standard du système qualité, les actions suivantes ont été d'optimiser l'espace de travail pour le confort des différents intervenants sur ligne, et pour augmenter leur productivité.

Les tâches à non-valeur ajoutée ou muda (gaspillages en japonais) ont donc été supprimés.

En appliquant ce principe, différents chantiers 5S et golden zone furent initiés sur ligne, et après les étapes de tri, de nettoyage et de rangement, l'organisation mise en place a été standardisée :

- Amélioration de l'espace de travail sur et sous le bureau en prenant en considération la fréquence d'utilisation des objets, ainsi les plus utilisés sont ceux demandant le moins de flexion pour augmenter le confort de l'opérateur (Fig.43).
- Sensibilisation des opérateurs à ne plus surstocker les consommables sur ligne (suivi par audit 5S) et à ne plus se servir sur les autres lignes (risque de contamination croisée) (Fig.44)



Figure 43 : Armoire consommable non organisée au standard 5S



Figure 44 : Armoire consommable organisée au standard 5S

- Mise en place de casiers en début de ligne pour stocker les caisses à outils des opérateurs habilités au changement de format (auparavant stocké dans leur casier personnel dans les vestiaires) ;
- Armoires dédiées aux formats et celles aux consommables remises au standard 5S, et ranger pour faciliter l'accès aux pièces les plus souvent utilisées (Fig.45 & 46)



Figure 45 : Armoire format non organisée au standard 5S



Figure 46 : Armoire format organisée au standard 5S

Tous les espaces de rangement identifiés ont été photographiés afin que l'organisation soit respectée par la suite durant des audits 5S planifiés avec le résultat affiché sur ligne pour un management visuel, et des explications et conseils pour un éventuel retour au standard.

4.3.3 Optimisation de l'armoire échantillons

Une armoire pour stocker les divers échantillons était prévue dans le bureau des techniciens AQ, mais aucune organisation de son utilisation n'était prévue (Fig.47). Ce manque d'organisation, en plus d'être chronophage pour les personnes venant prélever les échantillons comme les techniciens du QC, était aussi à risque aussi bien pour les opérateurs de production que pour le QC, car la prévention du risque pouvait être améliorée.



Figure 47 : Armoire pour stockage échantillons QC non organisée au standard 5S

L'utilisation de l'armoire a donc été repensée en combinant les principes du 5S et de la zone dorée, afin de respecter conjointement la vision lean du groupe et ses règles en matière de HSE.

La disposition des étagères fut pensée pour faciliter le stockage des échantillons les plus lourds, c'est-à-dire les cartons contenant les échantillons produits sur les lignes hautes cadences (les plans d'échantillonnages étant basés sur des lois statistiques, plus le lot contient de produits, plus nombreux seront les échantillons à prélever), ou les produits les plus lourds (Dexeryl en flacon pression) sur les niveaux inférieurs des étagères, ou encore ceux à hauteur du chariot des préleveurs pour diminuer leurs mouvements de manutention. Les autres étagères furent organisées selon la fréquence de prélèvement des échantillons et la taille des échantillons (Fig.48).



Figure 48 : Armoire échantillon organisée au standard 5S

Une re-sensibilisation pour le port des charges lourdes a été planifiée pour les opérateurs et les techniciens sur le fait que les articles plus lourds doivent être soulevés correctement en utilisant les jambes, et non le dos ou les épaules, afin que le dos ne soit pas tendu ou blessé. Quand la charge est soulevée avec le dos droit, les disques intervertébraux sont sollicités uniformément, ce qui réduit le risque de blessure.

Les recommandations dispensées lors de la formation sont résumées ci-dessous.

1) Rappel sur le poids maximal des charges à porter :

- La norme française (NF X35-109), relative à l'ergonomie dans la manutention manuelle de charges, définissant des valeurs seuils de référence (Fig.49), s'appliquant indifféremment aux femmes et aux hommes de 18 à 65 ans.(115)

Valeurs seuils ergonomiques pour la manutention manuelle de charges		
Activité	Valeur maximale acceptable	Valeur maximale sous condition
Soulever/Porter	15 kg de charge par opération	25 kg de charge par opération
	7,5 tonnes/jour/personne	12 tonnes/jour/personne
Pousser/Tirer	200 kg de poids déplacé	400 kg de poids déplacé

Figure 49 : Valeurs seuils ergonomiques pour la manutention des charges

2) Rappel sur la manière de portée en respectant les règles HSE en vigueur :

- Penser à sa qualité de vie à long terme

- Tester le poids de l'article avant de le soulever.
- S'assurer que les articles à l'intérieur sont stables et ne se déplacent pas soudainement, ce qui mettrait le travailleur au dépourvu, ce qui pourrait entraîner une blessure.
- Être stable sur ses jambes
- Se mettre face à la charge à soulever afin d'éviter les torsions de la colonne.
- Fléchir les genoux
- Avant de soulever une charge lourde, prendre correctement ses appuis et rechercher l'équilibre.
Écartez les jambes
Soulever la charge avec les genoux en pliant les jambes afin de garder la colonne vertébrale droite.
- Saisir fermement la charge
Assurer une bonne prise de l'objet pour bien répartir le poids.
- Soulever avec le dos droit
- Rapprocher au maximum la charge du corps (plus la charge est portée près du corps, moins la colonne vertébrale est sollicitée). (116)

4.3.4 Remise au standard du système Andon défectueux

Le système Andon défectueux était sur une des lignes de conditionnement de l'UP. Celui-ci permet d'avertir l'opérateur quand la vitesse du convoyeur avant la fardeleuse est trop rapide, entraînant un bourrage machine, pouvant entraîner des produits sortant de ligne et une mise en échec de la fardeleuse. Pour éviter cela, le standard est que dans un premier temps, le système émet un avertissement sonore (lumière orange) pour signaler l'accumulation de produit, et dans un deuxième temps comme il est relié à l'asservissement il arrête la ligne (lumière rouge).

Sur cette ligne l'asservissement et le signal sonore étaient désactivés, ce qui entraînait plusieurs problèmes :

- L'opérateur, s'il travaillait au niveau de la remplisseuse, devait surveiller la lumière qui s'allumait sur la verrine : stress inutile et défaut de concentration
- L'opérateur se dépêchait dès que la lumière passait au rouge : risques HSE multiples
- Perte de temps et déchets : les produits tombés de la ligne ou bourrés dans la fardeleuse doivent être retraités avant leur remise sur ligne, les étuis sont jetés ainsi que les tubes trop abimés
- Perte de temps si maintenance et/ou nettoyage du convoyeur et de la fardeleuse.

Cet évènement a permis d'utiliser les outils de résolution de problèmes (117)(75) (que nous ne détaillerons pas ici) pour savoir s'il y avait une raison que cet avertissement sonore et cet asservissement soit supprimé. Durant cette phase d'étude la solution provisoire fut de mettre un opérateur en fin de ligne pour qu'il puisse arrêter la ligne le cas échéant. Une fois la cause trouvée, il fut décidé de repasser au standard.

4.3.5 Réduction des pertes de matière

L'Equipe projet

Une équipe pluridisciplinaire a été mise en place avec divers acteurs :

- Le responsable de l'UP, qui assure l'avancée du projet et prend les décisions importantes,
- Les experts métiers qui sont les conducteurs de ligne et les techniciens confirmés référents de la ligne. Ils ont la maîtrise de l'équipement et sont là pour apporter les axes d'amélioration et de réflexion.
- Le responsable HSE pour apporter son expertise, notamment sur la sécurité et l'ergonomie
- L'amélioration continue, composée du chargé d'excellence opérationnelle du site, de la chargée d'amélioration continue de l'UP et de moi-même, qui sommes là en tant que support des équipes de production pour déployer les outils en étant présents sur le terrain au plus près des équipes.

Lignes de conditionnement ciblées

L'OPA et l'OPB sont les lignes où sont réalisées plusieurs campagnes de produits de formats différents, donc parmi celles à perte de produit importante.

Processus concerné : Remplissage

Analyse des pertes dues aux tuyaux et la trémie

Les lignes OPA et OPB sont équipées d'une trémie, reliée à une discopompe® par 4 tuyaux, qui est elle-même reliée à la sache par un flexible. Nous avons entrepris d'évaluer nos pertes potentielles dans ces différents tuyaux (Fig.50).

Nos équipes sur ligne ayant été beaucoup sollicitées cette année pour les pesées lors de notre étude sur nos nouvelles saches, nous avons essayé d'optimiser au mieux les nouvelles pesées pour éviter de les surcharger en travail et de trop impacter la productivité.

Nous avons pour cela, demandé à trois équipes différentes de peser les tuyaux avant leur lavage, une seule fois. Chaque équipe s'est vue attribué un produit particulier : un très visqueux, un collant, et un que l'on peut qualifier de normal.

A partir de ces pesées, nous avons calculé une perte moyenne globale sur l'ensemble de la tuyauterie pour chaque ligne (Tableau 2).

A partir des données de planification de janvier à juillet 2019 pour chaque ligne étudiée, nous avons extrait le nombre de campagnes de production sur cette période grâce au logiciel VBA. Car, en effet dans le mode opératoire, les lavages ne sont effectués qu'entre les produits qui ont un code de produit semi-fini différent. Nous avons ainsi évité de surévaluer le coût de la perte, en calculant pour chaque lot produit (ANNEXE III).

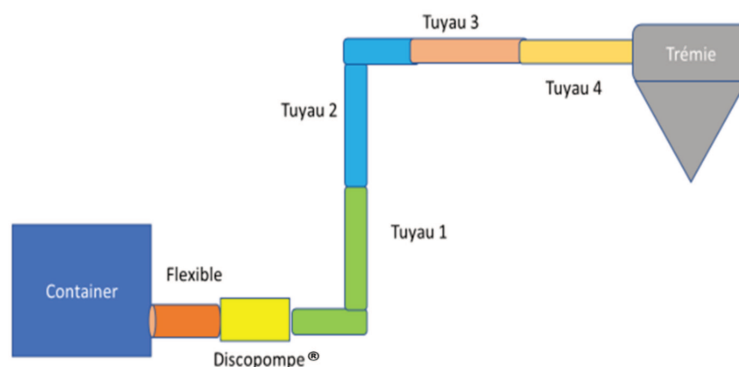


Figure 50 : Schéma des pièces servant à raccorder le container à la remplisseuse

Tableau 2 : Tableau de données des pesées et des calculs liés aux pesées

pièce	pesée	OPA	moyenne	Produit perdu	moyenne Pdt perdu	OPB	moyenne	Produit perdu	moyenne pdt perdu
trémie	propre	7,15		0,65		6		0,4	
	1	7,8	7,8	0,65	0,65	6,2	6,4	0,2	0,4
	2	7,8		0,65		6,6		0,6	
	3	7,8		0,65		6,4		0,4	
tuyaux	1	3,4	3	1,8	1,4	2,4	2,3	1,1	1,0
	2	2,4		0,8		2,8		1,5	
	3	3,2		1,6		1,8		0,5	
	2	1,4	1,9	0,5	0,5	1,6	2,5	0,9	0,9
	1	2,4		1		2,2		0,6	
	2	2		0,6		2,6		1	
	3	1,4		0		2,8		1,2	
	3	1,2	2,1	0,9	0,9	1,6	2,5	0,9	0,9
	1	2,4		1,2		2,6		1	
	2	1,6		0,4		2,8		1,2	
	3	2,4		1,2		2,1		0,5	
	4	1,4	2,2	0,8	0,8	1,6	2,4	0,8	0,8
	1	2,4		1		2,6		1	
	2	2		0,6		2,8		1,2	
	3	2,2		0,8		1,8		0,2	
flexible	propre	3,2		0,7		4,8		1,4	
	1	5	3,9	1,8	0,7	6,4	6,2	1,6	1,4
	2	3,4		0,2		6,6		1,8	
	3	3,2		0		5,6		0,8	
Total					4,5				5,5

Tableau 3 : Résultats des pertes calculées par ligne

	janvier à juillet 19
	KG
Masse moyenne année kg	39107,41
Moyenne pdt perdu OPA/campagne	4,5
Moyenne pdt perdu OPB/campagne	5,5
Perte OPA	495
Perte OPB	616
Total	1111

Nous constatons que nous avons perdu 1111kg de produit/an après estimation sur l'année 2019 (Tableau 3).

Solutions apportées aux pertes de produit dans les trémies et les tuyaux

Avec nos collègues sur ligne, nous avons étudié le problème. Nous avons mis en place, après avoir rédigé une procédure, l'utilisation d'une maryse pour récupérer le maximum de produit à l'intérieur de la trémie (Fig.51).

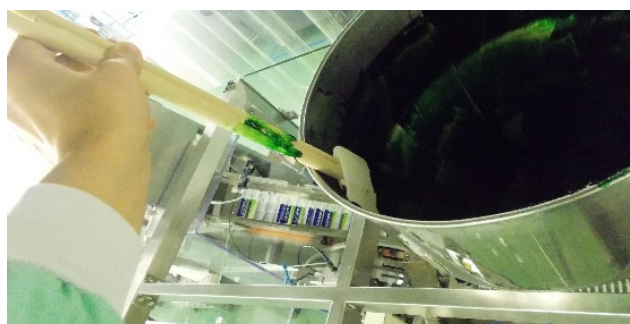


Figure 51 : Utilisation de la maryse

Nous avons aussi effectué des essais pour la rédaction d'une procédure qui consiste à créer un vide à l'intérieur des différents tuyaux à l'aide du tableau de l'automate de la remplisseuse (Fig.52). Ces différentes pratiques seront prochainement intégrées dans la procédure de conduite de ligne.



Figure 52 : Automate de la remplisseuse

Une fois que tous les opérateurs seront formés, nous pourrons mettre en place de nouveaux calculs pour quantifier le gain ainsi obtenu et ainsi délibérer pour savoir s'il faut mettre en place d'autres actions ou si les résultats sont satisfaisants pour le moment.

Pertes attribuées au système d'essorage

Pour diminuer les pertes de temps et de produit, et aussi améliorer le confort des collègues sur ligne, l'UP a effectué des essais avec un système d'essorage des saches utilisés pour les produits cosmétiques.

Avec le nouveau système, nous perdons moins de 2kg pour une sache de 1000kg, contre 10kg avec le système actuel (les données des calculs ne peuvent être communiquées).

Ma mission a été de prendre part à la formation des différents opérateurs, recueillir leurs impressions, leurs demandes et leurs idées pour améliorer le prototype qui nous a été prêté. J'ai également invité le responsable HSE du site afin de bénéficier de son expertise pour sécuriser au maximum l'utilisation du nouvel appareil, mais également de nous préparer à la future inspection d'un organisme extérieur pour valider nos améliorations sécuritaires.

Nouveau système d'essorage pour composer les pertes

Nous avons étudié la possibilité d'utiliser des saches plus adaptées à nos besoins, qui présentent un design semblant mieux répondre à nos exigences. J'ai continué le sujet de la stagiaire précédente qui avait effectué les essais sur le remplissage des saches en fabrication.

Le fournisseur de ces saches, Pusa Pack, nous fournit également un prototype d'appareil permettant un essorage automatique (Fig 53).



Figure 53 : Essoreuse Pusa Pack (prototype 1) non fixée au container



Figure 54 : Essoreuse Pusa Pack (prototype 1) fixée au container

Nous remarquons qu'une fois l'essoreuse fixée au container (Fig.54) nous obtenons un gain de place du fait de la non-utilisation du gerbeur pour basculer le container comme représenté sur la Figure 41.



Figure 55 : Passage de la saché à travers les rouleaux

Une fois la saché fixée, elle est tirée à l'aide d'un treuil entre les 2 rouleaux (Fig.55), ce qui permet d'essorer de manière efficace la saché, de ne plus monopoliser un opérateur de ligne pour cette tâche, mais surtout de diminuer les douleurs musculaires provoquées chez nos collègues par ce travail pouvant être pénible et répétitif.

Après plusieurs essais nous avons constaté un gain de produits d'environ 8kg en moyenne (Tableau 4) sur nos différents produits testés.

Tableau 4 : Moyenne des pertes des saches Chep et Pusa Pack (PP)

Essai	Moyenne (kg) pertes sache chep	Moyenne (kg) pertes sache PP	Moyenne produit perdu (kg)	Moyenne produit perdu (kg)
1	17,87	1,4	11,404	3,072
2	16,1	2,13		
3	3,65	3		
4	6,72	2,43		
5	12,68	6,4		

Après estimation par calculs nous avons trouvé un gain non négligeable.

4.3.6 Réduction des pertes de temps

Après toutes les modifications précédentes rendues pérennes, un chantier SMED fut mis en place.

Nous avons évoqué en première partie la méthodologie SMED. Nous illustrons ici son application concrète et ses résultats pour réduire les pertes de temps.

Nous avons choisi de porter le SMED sur les temps de changements de format (CF) face aux constats suivants :

- Première source d'arrêt machine devant les arrêts non planifiés (panne, réglage, attente) et les arrêts planifiés (pauses, réunions etc.)
- Organisation des changements de format non standardisé ;
- Perte de temps et variabilité inter-opérateur pendant les changements de format :

Tableau 5 : Tableau variabilité temps de changement de format 75mL vers 50mL

	Ex de temps changement de format 75mL vers 50mL						
Temps (h) enregistrés	01:30	06:00	07:00	03:00	11:20:00	02:51	02:26
Différence/temps cible* (h)	(-)02:20	(+)02:10	(+)03:10	(-)00:50	(+)07:30	(-)00:59	(-)01:24

*Temps cible : 3 :50 (déterminé par calcul cf plus bas)

La variabilité est due à une différence :

- *De formation (pilote technique, chef de ligne, opérateurs)*
- *De maîtrise technique*
- *D'organisation*
- *D'implication*

- Suivi de ces temps pour mieux les exploiter et les challenger ;
- Changements différents selon l'enchaînement imposé par la fabrication ;
- Trop de changements pour des petites campagnes.

L'Equipe projet

Une équipe pluridisciplinaire a été mise en place avec divers acteurs :

- Le responsable de l'UP, qui assure l'avancée du projet et prend les décisions importantes,
- Les experts métiers qui sont les conducteurs de ligne et les techniciens confirmés référents de la ligne. Ils ont la maîtrise de l'équipement et sont là pour apporter les axes d'amélioration et de réflexion.
- Le responsable HSE pour apporter son expertise, notamment sur la sécurité et l'ergonomie
- L'amélioration continue, composée du responsable lean du groupe, du site, de la chargée d'amélioration continue de l'UP et de moi-même, qui sommes là en tant que support des équipes de production pour déployer les outils en étant présents sur le terrain au plus près des équipes.

Ligne de conditionnement ciblée

L'OPA a été choisie pour ce SMED, car étant jumelle de l'OPB, toutes les améliorations futures apportées à l'OPA pourront être déclinées sur la B. Aussi, ce sont les lignes qui comportent le plus de CF possibles, donc les deux ayant leur TRS le plus impacté, même si celui-ci reste dans les attentes.

Processus concerné

Au sein du C4, l'OPA et l'OPB sont « multi-produit ». Cela signifie que plusieurs produits peuvent être conditionnés sur la même ligne. Cette stratégie implique de nombreux changements de format qui doivent être maîtrisés.

Ce CF est le changement le plus chronophage. Il peut impliquer le remplacement de pièces de plusieurs parties de la ligne :

- Remplisseuse
- Etuyeuse
- Fardeleuse
- Encaisseuse (Tableau 6)

Tableau 6 : Format possible de l'encaisseuse

Formats possibles OPA	
30mL	(Eclinic sensileave) (x6)
40mL	
50mL	(laminé)
50mL	(plastique/coex)
50 mL	(laminé) (x6)
50 mL	(plastique/coex) (x6)
75mL	
75mL	(x6)
100mL	(150g)
50g	(Dexeryl)
150g	(Dexeryl)

Le format 75mL vers le 50mL a été sélectionné car il est celui le plus régulièrement réalisé et demandant des CF non mineurs. En effet durant ce CF les formats de la remplisseuse, l'étuyeuse et la fardeleuse doivent être changés (Tableau 7).

Tableau 7 : Format encaisseuse du 75mL au 50mL

Format	50mL	
75mL	R	E
	F	

R : Changement format Remplisseuse	E : Changement format Etuyeuse	F : Changement format Fardeleuse
---	---------------------------------------	---

Après avoir choisi l'équipement, et le processus l'équipe la mieux placée pour ce projet d'optimisation, les objectifs sont fixés.

Objectif : Diminution des temps de changement de format

Ce projet consiste à optimiser un changement de format sur la l'OPA, qui est une ligne de conditionnement permettant le conditionnement du PSO jusqu'au conditionnement final permettant son expédition, décrit précédemment.

Pour commencer, il nous faut analyser l'ensemble du processus du changement de format, afin d'identifier les bonnes pratiques déjà en place à standardiser et les axes d'amélioration, de remettre en cause les pratiques et de soulever d'éventuels goulots d'étranglement. Ainsi, le but est d'obtenir une organisation structurée et rigoureuse de l'ensemble du processus.

Ensuite, en coopération avec les équipes, il nous faut créer une séquence SMED optimisée afin de minimiser les déplacements des opérateurs et de réduire le temps global des CF. Pour finir, l'identification des pratiques les plus critiques en termes de qualité permettra de standardiser la bonne réalisation de celles-ci par tous les opérateurs et techniciens, et également de faciliter l'apprentissage de ces pratiques par les nouveaux arrivants.

Données rétrospectives

Dans un premier temps, les relevés des heures improductives extraites de SAP concernant les temps de changement de format de janvier à juillet 2019, et ceux relevés et joints au dossier de lot respectifs sont recueillies, dans un fichier xls. Les différents calculs sur les temps de changement de format récoltés, ont abouti à un tableau croisé dynamique (ANNEXE V) afin d'établir un temps moyen nécessaire pour pouvoir réaliser des changements de format (118)(119). Ce tableau, mis en corrélation avec les modes opératoires des changements de format, a permis de réaliser une matrice de changement de format de l'OPA (ANNEXE VI).

Elle facilite la vision des modules à changer : remplisseuse, étuyeuse, fardeuse et cermex (encaisseuse)(120), avec les objectifs temps.

Chaque module ayant son mode opératoire, la matrice permet donc de savoir duquel il faut se munir lors du format à réaliser. Elle donne également la durée théorique du format, ce qui permet au conducteur et opérateur de se répartir les tâches. Enfin, elle permet surtout de réduire la variabilité des formats.

Données prospectives

Le chantier SMED s'est déroulé sur trois jours :

- Le 1er jour - Filmer le processus :

Les opérateurs du matin et de l'après-midi se sont équipés de caméras frontales lors du changement de format défini (format 75mL vers le 50mL). Un membre de l'amélioration continue filmait avec une autre caméra pour une vue extérieure (Fig.56)

La première équipe est constituée d'un pilote technique et d'un opérateur, la deuxième d'un chef de ligne en formation sur le changement de format et également d'un opérateur. Le pilote technique et le chef de ligne réalisaient le changement de format, pendant que les deux opérateurs aidaient au démontage et réalisaient le nettoyage des différentes pièces requises.

Nb : les participants de ces 3 journées n'ont pas souhaités que leur image soit utilisée pour ce travail, j'ai donc utilisé les documents accessibles sur le site de K-pocess (121), dont un des membres est un intervenant du M2 Pif2p pour la formation SMED

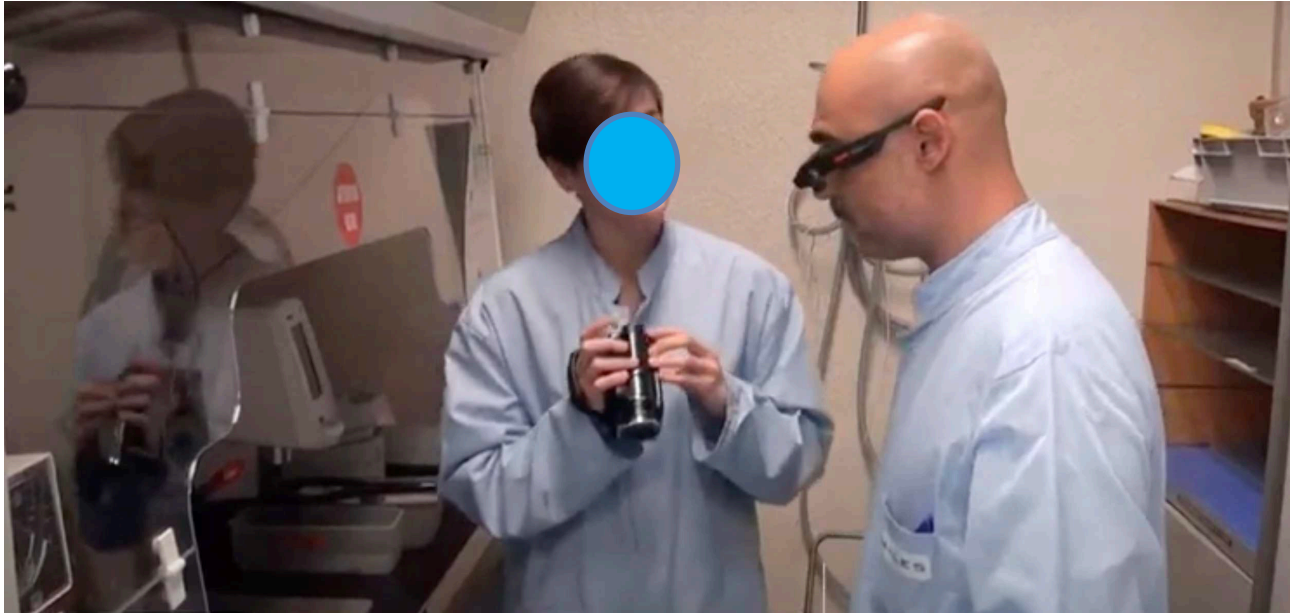


Figure 56 : Opérateur portant les lunettes avec caméra intégrée (121)

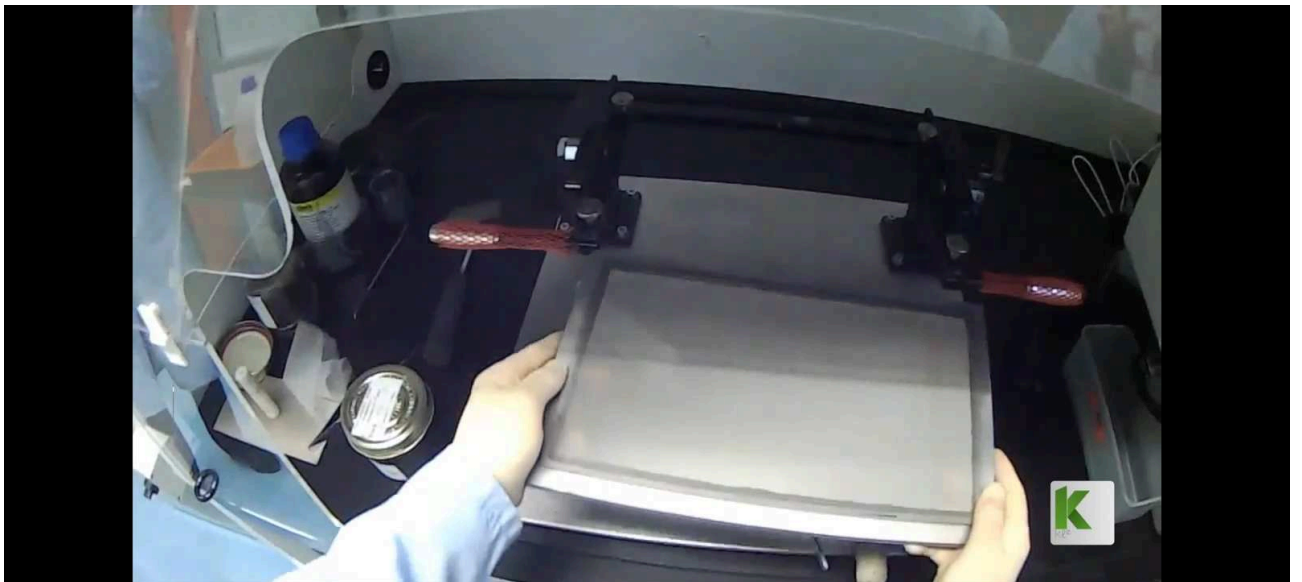


Figure 57 : Vue de l'opérateur une fois les lunettes mises

Les lunettes Caméras permettent de saisir le geste de l'opérateur pour une parfaite restitution (Fig.57)

- **Le 2e jour Analyser le processus et rédaction de la procédure :** (Fig.58)

Nous avons décortiqué chaque partie en notant les temps de chaque phase, en rédigeant la procédure :

- Décomposition de l'opération en tâches élémentaires
- Consigner les commentaires et les recommandations de l'opérateur
- Moyen et méthodes à mettre en place pour optimiser le process

- Passage en revue des vidéos et des commentaires pour valider la procédure
- Apporter si besoin des compléments ou des corrections
- Envoyer la procédure dans le flux de validation

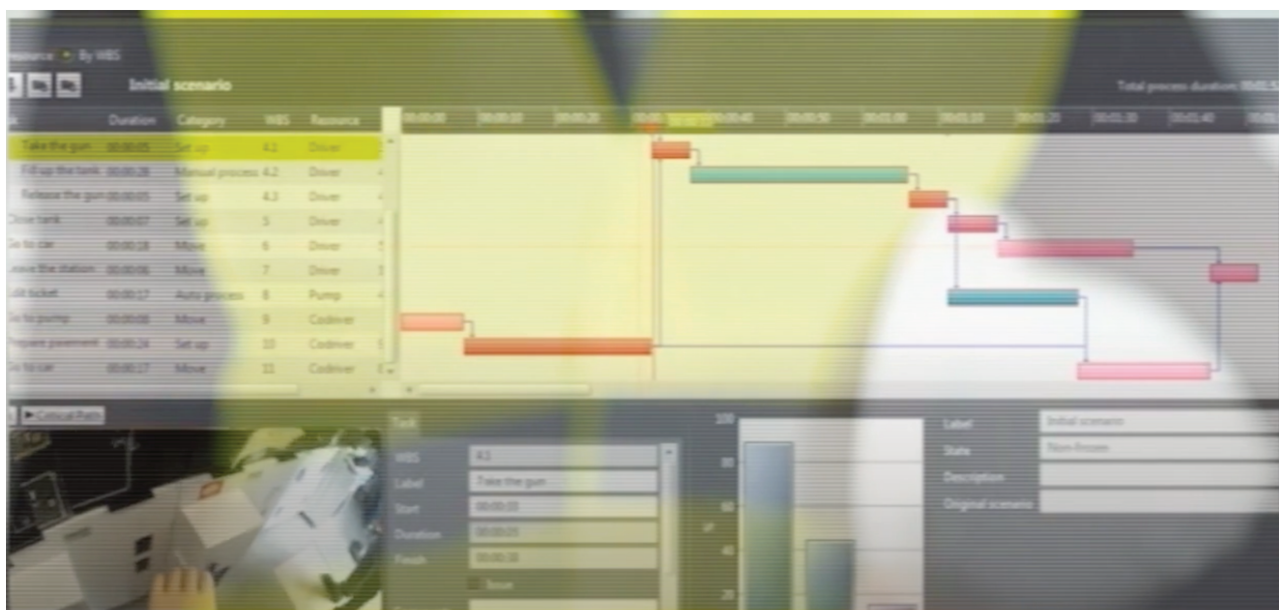


Figure 58 : Logiciel permettant de découper les différentes tâches et de les organiser pour obtenir le meilleur processus

La procédure de ce changement de format permettra d'uniformiser et de partager les bonnes pratiques de CF. Ce standard est un véritable mode opératoire et un support de formation pour les nouveaux arrivants sur ligne, car il a été rédigé par l'ensemble des experts intervenant sur ligne en s'accordant sur la meilleure séquence possible.

Les experts métiers ont, à l'aide des plans de la ligne, réalisé un diagramme spaghetti (Fig.59 & 60) qui servira de base pour essayer d'optimiser les déplacements en diminuant les mouvements inutiles au maximum tout en pensant à l'ergonomie et en gardant des mouvements nécessaires pour le bien-être (122) (123).

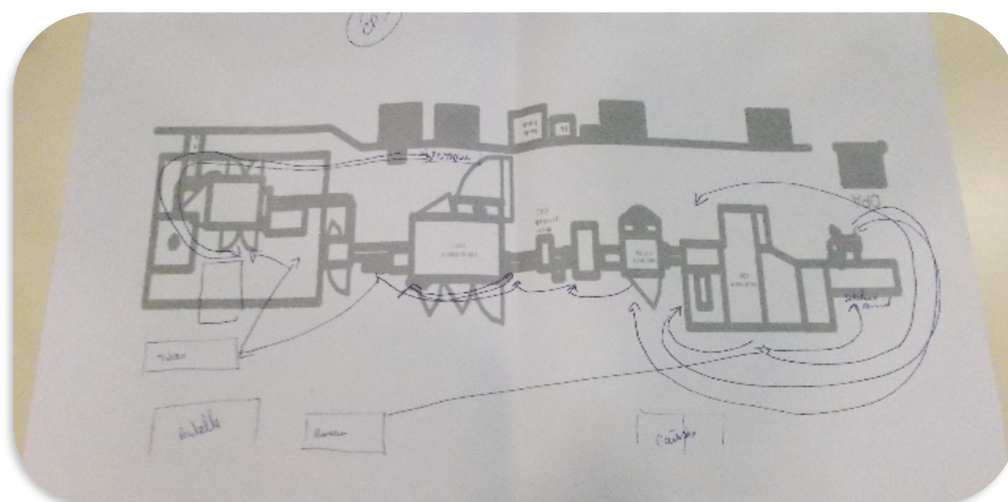


Figure 59 : Diagramme spaghetti opérateur expérimenté

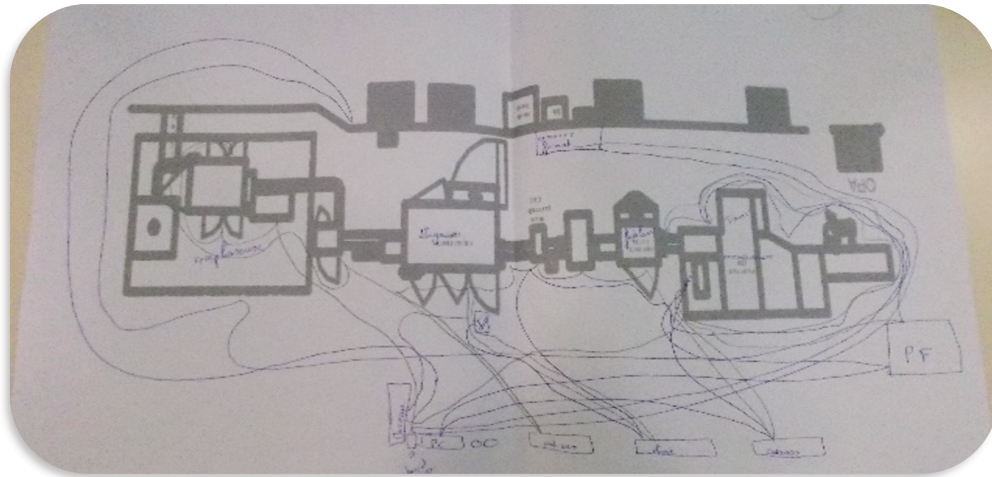


Figure 60 : Diagramme spaghetti opérateur en formation

- **Le 3e jour : Améliorer**

- Genba walk pour aller voir sur ligne les améliorations à implémenter afin d'augmenter la productivité, et la qualité du travail, identifiés à travers du film réalisé

Tableau 8 : Plan d'action établi pour donner suite au SMED

Quoi	Combien
Changer les poignées des mandrins de l'étuyeuse	
Refaire le parallélisme de l'étuyeuse (écartement de la chaîne étui)	5
Refaire les verniers de fermeture étuis (câle en carton)	10
Installation des vis papillons	15
Uniformiser l'usage des clés BTR pour les réglages	
Support de nettoyage des clames + tamis	5
Graduation de la qts des AC	2
Bac de rétention pour le stockage des tuyaux (1m50 sur 40cm)	30
Installation d'un téléphone (OPA/OPB)	
Réparer les guides en sorties de la fardeleuse	1
Réparer la glissière dans la trémie encaisseuse	1
Evacuation de l'eau en laverie	
Changement du vernier hauteur chauffe dans la remplisseuse	5
Gravure du tuyaux OPA	
Procédure d'utilisation de la maryse	
Procédure de formation au nettoyage	

- Compte-rendu présenté au responsable de l'unité de production et au responsable HSE du site.
- Un plan d'action pour l'équipe de maintenance (Tableau 8) a été déployé.
- Un draft de la procédure de changement de format a été mis à disposition sur ligne pour qu'il puisse être consulté et amélioré par les différentes équipes sur ligne. Ce draft de la procédure est divisé en deux parties (ANNEXE VIII) :

- Une partie pour l'opérateur réalisant le changement de format avec un objectif temps de 3h15 (déterminé par calculs dans la partie sur les changements de format)
 - Une autre sur la façon de nettoyer de manière efficace avec un objectif temps de 3h.
- La procédure d'utilisation de la maryse résultante du travail sur les pertes produit a été jointe au plan d'action.
 - Mise en place d'une formation suivie et tracée au nettoyage.
 - Afin que ce standard de travail soit utilisé par les équipes et que sa pratique perdure dans le temps, le management visuel est utilisé sur l'OPA. (Fig.61 et Annexe VI)

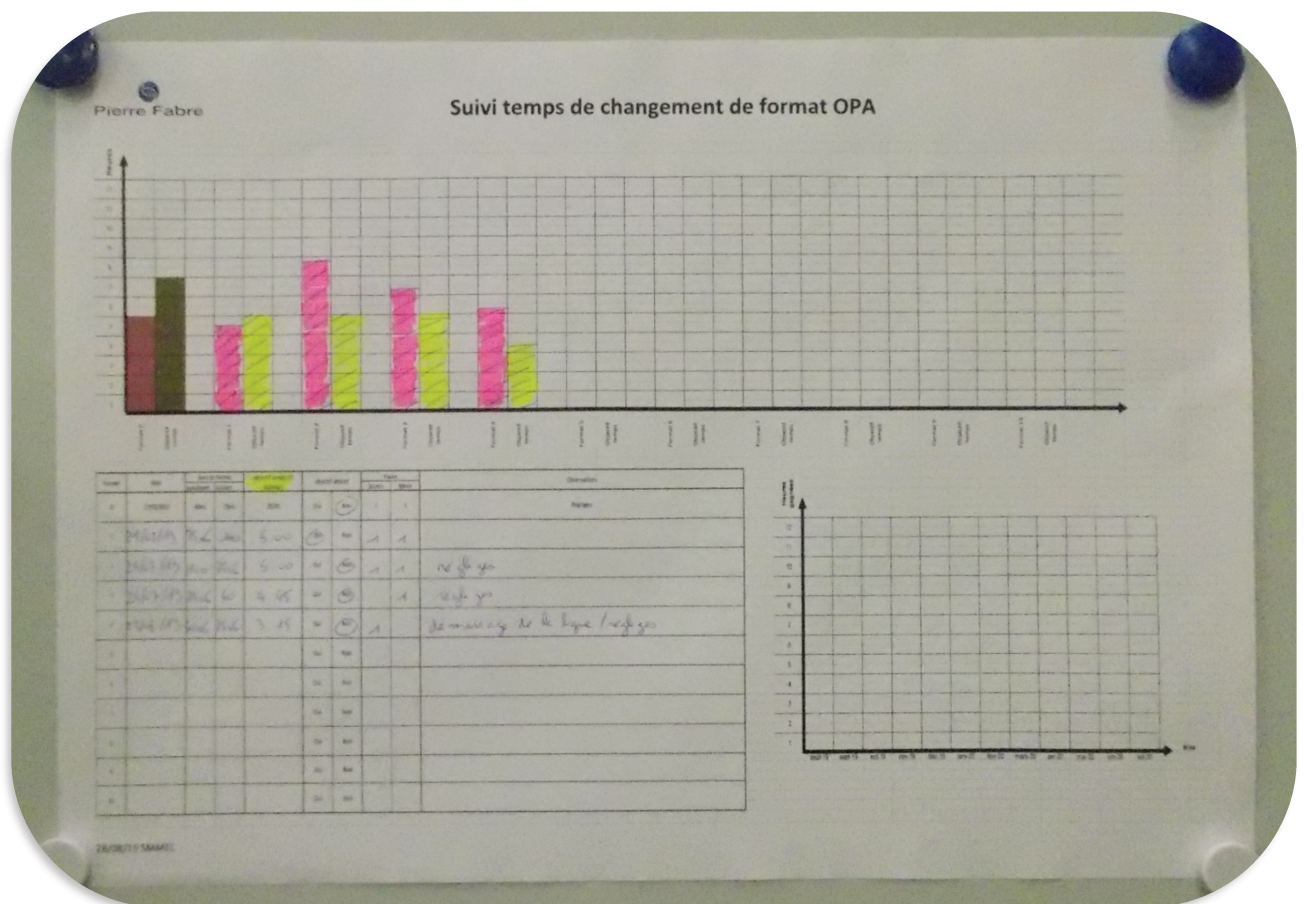


Figure 61 : Suivi du temps de changement de format OPA

Ce tableau permet de relever les écarts par rapport au standard (matrice et procédure) et de comprendre pourquoi le format est dépassé afin de mettre en place des actions d'améliorations ou de résolution de problèmes.

- Les différentes actions faites sur l'OPA devront être dupliquées sur l'OPB.

4.4 LA CONTREPARTIE

Pour la pérennisation d'un changement, des efforts supplémentaires doivent être fournis par l'ensemble de l'UP. Pour que ces efforts soient produits, il doit exister une amélioration notable, en plus d'un gain de confort ou une reconnaissance de la hiérarchie. Dans le cadre de ce projet lean, les opérateurs visaient :

- A) La réduction de la pénalité due :
 - Une formation perfectible des nouveaux arrivants
 - Aux mouvements et des déplacements inutiles
 - Au nombre de tâches à effectuer par chaque participant du processus.
- B) L'optimisation du processus pour libérer du temps réassigné à de la formation pour une montée en compétence

À la suite du gain de temps obtenu grâce aux précédentes actions, le projet de maintenance préventive niveau 1 opérateur a pu être initié, et l'optimisation des campagnes a été proposée pour gagner du temps sur les changements de formats.

4.5 PROPOSITION D'OPTIMISATION DES CAMPAGNES

Pour donner suite à toutes ces données recueillies et aux améliorations obtenues grâce notamment au SMED, une planification avec le moins de changements possibles de modules (moins de nettoyage complet entre chaque lot et moins de temps perdu au démontage-montage), sera prévue, afin que le conditionnement devienne client de la fabrication (cf Annex XX). L'UP va donc procéder à un changement de paradigme en appliquant un des principaux objectifs du JAT qui est la diminution du « Lead Time » : temps nécessaire au produit pour traverser la chaîne de production. Le flux entre la fabrication et le conditionnement sera organisé de façon à ce que la fabrication ne produise et achemine uniquement les containers ou les cuves de produit désiré et en temps voulu. En appliquant ce principe, le conditionnement en aval devient le « client » de la fabrication en amont et ainsi amortit les temps de changement de formats, ou temps de travail non productif de la manière la plus rentable.

Plusieurs planifications, rédigées à l'aide du fichier obtenu dans mon travail sur les enchainements de campagnes (pour que les ratios heures productives/heures improductives soient les plus grands possibles), seront proposées et discutées avec la fabrication. Il faudra également composer avec les volumes des différents lots pour que ce soit le plus rentable possible.

Nous suivrons à l'aide de SAP les heures improductives déclarées pour voir s'il y a eu un changement.

4.6 MAINTENANCE PREVENTIVE

M'intéressant beaucoup à la maintenance préventive, et ayant eu la possibilité de passer plusieurs jours avec mes collègues techniciens, j'ai pu prendre en charge la mise en place de celle-ci sur les lignes OPA et OPB.

Constitution de l'équipe :

- Responsable de l'UP
- Opérateurs intéressés sur les lignes OPA et OPB
- Techniciens référents de ces deux lignes
- Mon co-stagiaire du service des méthodes et son tuteur
- Moi-même représentant l'amélioration continue de l'UP

Recueil des données terrains :

En binôme avec mon co-stagiaire des méthodes, nous avons suivi les techniciens référents lors de la maintenance préventive réalisée sur les lignes OPA et OPB. L'un prenait les photos, tandis que l'autre annotait les actions à entreprendre, en nuancant s'il s'agissait de la maintenance opérateur, ou de la maintenance réservée aux techniciens. Les opérations montrées par nos collègues techniciens concernaient le démontage nécessaire pour un entretien de la ligne plus approfondi (nettoyage plus point de graissage), et la remise aux standards des différents réglages.

Rédaction du 1er Draft de la procédure de maintenance préventive niveau 1

Les premières saisies de données et les photos ont été compilées grâce à la rédaction du service méthodes d'une procédure, qui a ensuite été relue et optimisée par l'amélioration continue et la maintenance.

Mise à l'épreuve du 1er draft

Nous avons reprogrammé une maintenance préventive sur les deux lignes, et nous avons laissé les opérateurs et les techniciens appliquer la procédure. L'une des cheffes de ligne a suivi le mode opératoire, ce qui nous a permis d'avoir son retour et de profiter de son expertise. Ceci nous a permis de collecter plusieurs axes d'amélioration pour la rédaction de la procédure définitive.

Rédaction de la procédure finale

Nous avons rectifié et validé ensemble les documents avec l'ensemble de l'équipe (ANNEXE VII), qui a été envoyé dans le flux d'approbation pour une mise en application sous GED, et l'incorporer dans le parcours de formation des volontaires en commençant en premier lieu par les cheffes de ligne (les pilotes techniques la valideront par expérience sous contrôle des techniciens référents).

Management visuel

Un suivi de la maintenance sera mis en place sur un tableau fixé sur ligne, avec possibilité de reporter les différentes informations le cas échéant.

Le but étant de progressivement augmenter le niveau technique des chefs de ligne pour les passer en pilote technique, afin qu'ils prennent en charge la partie maintenance des techniciens, pour les décharger de cette partie, et ainsi réserver leur temps pour des tâches de maintenance améliorative. Pour les pilotes techniques, le service d'excellence opérationnelle et le responsable de l'UP ont des projets plus poussés en se servant du TPM.(124)

5 Conclusion et perspectives

Ces différentes actions durant le projet ont permis dans un tout premier temps une augmentation forte et durable de la motivation et de l'état d'esprit ainsi qu'une « amélioration continue » de la part de chaque collaborateur grâce aux réponses de la part du groupe concernant leur bien-être au travail et une meilleure ergonomie des postes de travail.

L'UP y a gagné des résultats immédiats en termes de sécurité, qualité, coûts, et délais ce qui renforce l'image de marque du groupe, surtout durant les différents audits et inspections.

Ce projet d'optimisation a permis de mettre exergue l'importance des directives HSE permettant le bien être des collaborateurs, l'importance d'un bon système documentaire et du partage des standards grâce à une formation adéquate, nécessaires au fonctionnement optimal d'un atelier de conditionnement de formes pâteuses. Tout ceci a pu être mis en place grâce aux différents outils du lean management, adapté et centré à la culture d'entreprise de Pierre Fabre.

La rédaction des différents modes opératoires, instructions ou procédures, nous permet d'être en adéquation avec la rigueur demandée par l'Assurance Qualité groupe, et nous permet de proposer une meilleure formation à nos collègues nouvellement arrivés.

Les différents audits 5S, chantiers SMED, se sont bien déroulés. Les opérateurs sur ligne ont apprécié que nous sollicitons leur expertise en les plaçant au centre de ses démarches, comme tous les projets énoncés dans ce rapport, et surtout de pouvoir organiser leur environnement de travail et non le subir. L'annonce de l'arrivée de la nouvelle essoreuse qui diminuera leur fatigue et leur permettra un meilleur confort sur ligne les a conquis. Si ce projet est concluant, le site de Gien fera référence pour le déploiement national et international.

Les prochains essais pourraient être l'occasion de mener une étude sur la diminution des TMS, réalisée conjointement avec la médecine du travail et le service HSE (125).

Une fois le mode opératoire validé sur la nouvelle manière de minimiser les pertes dans la tuyauterie et la trémie, nous pourrions refaire des mesures pour évaluer l'efficacité de la démarche.

Les équipes sur ligne et nos techniciens attendent surtout la mise en place de la maintenance préventive, car les différents aléas de maintenance sont des épées de

Damoclès pouvant à tout moment, couper l'élan de recherche de performance de nos différents collègues.

Quand les différents intervenants sur ligne seront rodés à cette maintenance (chefs de ligne, pilotes de ligne et techniciens), nous calculerons si les temps d'arrêt liés à la maintenance ont diminué. Selon l'expérience de nos techniciens référents, la ligne pilote de l'UP a enregistré une augmentation des pannes aux débuts de sa mise en place, le temps que la mécanique s'habitue, et le temps que les différents intervenants optimisent l'ensemble des réglages. Le suivi de la formation des opérateurs devra se faire également d'un regard sécuritaire, car les opérateurs de production seront soumis partiellement aux risques des techniciens de maintenance (126).

La matrice des temps de changements de format et les objectifs prescrits à la suite du SMED nous ont permis de fixer des optima de temps avec les opérateurs pour qu'ils puissent se challenger, afin de diminuer les coûts machines et main d'œuvre. Ces économies pourront être réinvesties dans du temps de formation, ou des améliorations sur ligne. Nous pourrons aussi continuer la revisite de la planification en optimisant la durée des campagnes et les enchainements de celles-ci en fonction du coût des différents changements de format. Les différents fichiers et le système documentaire étant créés pour l'OPA, nous allons les dupliquer sur l'OPB. Ces deux lignes seront pilotes pour l'ensemble de l'atelier.

Enfin, tous ces projets pourront être évalués avec les différents indicateurs cités ultérieurement. En toute logique, si les changements opérés se révèlent efficaces, notre TRS et notre productivité devraient augmenter, l'adhérence au planning respectée. De ce fait, les différents coûts liés à la main d'œuvre ou au temps machine se verront diminuer (127).

Avant mon départ d'autres projets étaient déjà mis en place pour simplifier les tâches via la mise en place d'outils informatiques (contrôle d'une partie de la ligne par SAP), méthodologiques ou encore mécaniques (allongement de lignes, ajout de 2 nouvelles lignes) afin d'alléger les tâches et les rendre moins fastidieuses. Tous les travaux présentés dans cette thèse, serviront de standard pour ces différents chantiers. Les améliorations mises en place sont donc devenues le standard que l'UP devra maintenant faire évoluer pour continuer à s'améliorer comme l'ont théorisé Ohno et Deming.

« Ce n'est une tâche ni impossible ni difficile de commander à des hommes, si l'on sait s'y prendre. » Xénophon (46).

A notre époque et surtout chez Pierre Fabre, nous parlons plutôt de collaboration et/ou de co-construction, mais cette réflexion sur l'art de s'y prendre reste correcte. Le lean management est souvent présenté par ses adeptes, comme une organisation simple et efficace à mettre en place, avec d'excellents résultats financiers laissant rêveurs (42), mais il ne faut jamais oublier qu'un projet lean s'inscrit dans la durée, et qu'il faut prendre le temps d'implémenter la culture lean au fur et à mesure, comme le fait Pierre Fabre, et l'industrie pharmaceutique en générale.

Dans d'autres secteurs d'activités, beaucoup laissent penser que le lean est facilement implantable, mais si l'on regarde le Japon, cette théorie de management a mis plusieurs années à murir (55).

Les thèses culturalistes sont démenties par certains, vendant un lean implémentable dans toute nation, dans toute entreprise, avec des résultats dès le début (42,128). Mais si nous prenons l'exemple de la France, quand Orange passa du mode managérial traditionnel français, au lean de façon intensive, plusieurs collaborateurs en subirent les conséquences avec des dépressions et des vagues de suicides (129). Ou encore Lidl dénoncé par Elise Lucet (130), voire Toyota épinglé pour ses mauvaises façons d'inculquer le lean à des simples fins économiques (128,131). Les penseurs asiatiques du lean reprochent aux occidentaux de délaisser l'approche « étape par étape » qui nécessite une gestion du temps sur des périodes relativement longues. Par exemple, la démarche TPM doit être planifiée sur trois ans ou plus. Les occidentaux ont tendance à délaisser l'apport de l'école nippone au profit du modèle financier américain privilégiant la création de profits à court terme (42). Diverses études ont montré que la protection de la santé au travail est plus compromise dans les entreprises gouvernées par le lean management que dans celles utilisant le taylorisme ou le modèle apprenant. Les troubles musculo-squelettiques (TMS) et les problèmes de stress touchent principalement les employés des organisations de lean manufacturing, en particulier ceux des usines réorganisées en lean manufacturing, dont les niveaux de stress et de fatigue augmentent des années après cette réorganisation (132). La survenue des TMS n'est pas strictement biomécanique, mais est liée à l'organisation du travail, notamment à la limitation de l'autonomie des employés dans l'exécution de leurs tâches (133). De manière spécifique, l'état de santé des employés, ainsi que les conditions de travail, seraient de moins bonne qualité dans les organisations employant le lean que dans les tayloriennes (134), trois facteurs seraient incriminés dans la survenue des TMS (leur combinaison est un facteur exacerbant) :

- Le stress : responsable de contraction musculaire générale, de troubles psychosomatiques (irritabilité, anxiété, insomnie)
- L'absence d'autonomie : empêche les salariés de trouver des solutions adaptées pour se protéger, entraînant des tensions psychiques responsables du désengagement de l'opérateur
- Les gestes répétitifs dus à la charge et aux cadences de travail, provoquent une inflammation articulaire rapide.

Certaines pratiques du lean comme le JAT (juste-à-temps) et le standard de travail entraînant une intensification du travail sont fermement associées à une exposition psychosociale et mécanique, et considérées comme celles pouvant entraîner le plus d'effets négatifs (135).

Les TMS représentent la première cause de maladies professionnelles indemnisées avec 88 % des maladies professionnelles reconnues par le régime général : 44 492 cas en 2019 (136).

Les partisans du Lean ont souvent cité l'influence de cette théorie du management sur l'amélioration des conditions de travail (ex : 5S, Golden zone). En pratique cependant, certains effets positifs sur le travail, comme la diversification des tâches et le travail en groupe, ne compensent pas suffisamment les effets négatifs sur la santé, l'augmentation du rythme et de la charge de travail, et la perte d'autonomie due à la politique du travail standardisé. Ces transformations s'expriment sous la forme de dommages à la santé, notamment en relation avec le développement de TMS(135).

Nonobstant Il faut avoir à l'esprit que si Dante évoque la production en ligne dans sa Comédie, il la place en enfer (43). Pour corriger ces effets délétères du lean, il est de plus en plus souvent proposé d'instaurer des rotations sur les postes les plus fatigants, le développement de poste aménagé pour les employés atteint d'une maladie déclarée, en sensibilisant aux différents risques professionnels entraînant des TMS, les former aux postures et aux gestes et postures, faire intervenir des kinés, des ergothérapeutes, des membres du service HSE formés à l'ergonomie. Le souci est que, dans les démarches *lean*, le plus souvent, la santé est uniquement appréhendée dans sa dimension physique, ce qui relèverait que l'opérateur serait un simple « exécutant » (42,134). Aussi, il faudrait donc aller plus loin avec un retour au standard japonais, en développant une harmonie industrielle en s'appuyant sur la culture occidentale.

Le Pharmacien en sa qualité de polytechnicien de la santé pourrait y trouver sa place en complément des services HSE et de la médecine du travail, par l'intégration de module d'ergonomie dans sa formation universitaire ou en formation continue. En parlant de cours, il est a noté que le lean nécessite une bonne connaissance et application du management, de politique et de sociologie, le Pharmacien pêche peut-être dans ses domaines par rapport à d'autres profession.

Également si l'entreprise appliquant le lean n'utilise pas un système de valeur basé sur la reconnaissance, ou un moyen de récompense, l'employé finira par être moins enclin à fournir des efforts. Car plus le lean sera efficace, plus sa valeur financière de travail diminuera, car il fera plus d'actions pour le même taux horaire (137). C'est pour cette raison que l'un des but de l'harmonie industrielle, fondatrice du lean, était d'éviter toute organisation marxiste (57).

A l'ère du télétravail et des nouvelles technologies, ce lean à l'occidental, se basant uniquement ces deux axes, profit à court terme et muda, est peut-être arrivé en fin de vie. Pour éviter que la roue de Deming ne se transforme en rocher de Sisyphe, les entreprises doivent également s'améliorer en imaginant d'autres moyens que la reconnaissance pour féliciter les efforts entrepris par les employés, si elles veulent s'imaginer les employés heureux (138).

En conclusion les principes du lean découlent d'une approche simple et rationnelle de la résolution de problèmes, et la plupart des individus peuvent les découvrir par eux-mêmes. Elle n'est pas unanimement connue et donc pas acceptée comme une opinion commune, et même si elle est connue, les individus ont du mal à la mettre en œuvre correctement. (139,140). Mais un projet lean se laissant le temps de murir en s'inscrivant dans la durée, en prenant en compte la santé de l'employé avec de la prévention contre les TMS et les RPS, sera plus facilement bien vécu et porté par les équipes, que s'il est basé uniquement sur la chasse aux mudas et la course au profit à court terme, d'autant plus si dès le départ les promoteurs du projet mettent en place une bonne philosophie d'équipe en mettant à profit les compétences et les idées de chacun.

6 Bibliographie

1. Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 10e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. (Abrégés de pharmacie).
2. Bolzinger MA, Briançon S, Chevalier Y, Puel F. Formulation des systèmes pâteux ou préparations semi-solides. *Médicam Prod Pharm* [Internet]. mars 2015 [cité 1 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v1/pha2016>
3. Frogerais A. Histoire de la fabrication industrielle des pommades [Internet]. 2016 [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526223>
4. Savon. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Savon&oldid=194500925>
5. Guyse J de. Histoire de Hainaut. A. Sautet; 1829. 1012 p.
6. Savon - Produits SCF [Internet]. Société Chimique de France (SCF). [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/savon/>
7. française A. Dictionnaire de l'Académie française [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-academie.fr/article/A1P0345-01>
8. Collard É. Il y a pommade et pommade (Pour l'histoire des formes pharmaceutiques). *Rev Hist Pharm.* 1962;50(172):243-6.
9. Frogerais A. Histoire de la fabrication industrielle des pommades [Internet]. 2016 [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526223>
10. Bonté F. Les produits de soin de la peau. :8.
11. Deux pharmaciens qui comptèrent dans l'histoire de la Crème Nivea. *Rev Hist Pharm.* 1994;82(303):423-4.
12. Une crème qui a sa propre histoire [Internet]. [cité 1 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.nivea.fr/marque-entreprise/histoire-de-la-marque>
13. Lee SC, Kwon IK, Park K. Hydrogels for Delivery of Bioactive Agents: A Historical Perspective. *Adv Drug Deliv Rev.* janv 2013;65(1):17-20.
14. Brevet A. L'histoire du dentifrice : de ses débuts à nos jours. 1 juin 2017;48.
15. David C. Hygiène bucco-dentaire du XVIIe au XIXe siècle en France. Paris: L'Harmattan; 2010. 150 p. (Médecine à travers les siècles).
16. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical press; 2009.
17. FUSIDATE DE SODIUM PIERRE FABRE [Internet]. VIDAL. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/fusidate-de-sodium-pierre-fabre-48652.html>
18. L'émulsification : la fabrication d'émulsion - Génie Alimentaire [Internet]. [cité 2 déc 2022]. Disponible sur: <https://genie-alimentaire.com/spip.php?article286>
19. DEXERYL [Internet]. VIDAL. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/dexeryl-2742.html>
20. Dentifrice. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Dentifrice&oldid=195969543>
21. Elgydium, vive le Fluorinol ! | Regard sur les cosmétiques [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/elgydium-vive-le-fluorinol-1188/>
22. Un dentifrice, qu'est-ce que c'est au juste ? | Regard sur les cosmétiques [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/un-dentifrice-qu-est-ce-que-c-est-au-juste-1203/>
23. Couteau C, Coiffard L. La formulation cosmétique à l'usage des professionnels et des amateurs. Courbevoie: Éd. « Le Moniteur des pharmacies »; 2014. (Pro-officina).
24. Bouarfa M. Dentifrices - Formulation, développement, allégations et stratégie réglementaire. Formulation [Internet]. mars 2017 [cité 23 oct 2022]; Disponible sur: <https://www.techniques->

ingenieur.fr/doi/10.51257/a/v1/j2308

25. print PF digital finger. ELGYDIUM Antiplaque - dentifrice | Oral Care [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.pierrefabre-oralcare.com/fr-fr/p/elgydium-antiplaque-dentifrice>
26. print PF digital finger. Arthrodont Protect Gel - dentifrice fluoré gencives sensibles | Oral Care [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.pierrefabre-oralcare.com/fr-fr/p/arthrodont-protect-gel-dentifrice-fluore-gencives-sensibles>
27. ELGYDIUM CLINIC SENSILEAVE gel dents sensibles - Parapharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/elgydium-clinic-sensileave-gel-dents-sensibles-184098.html>
28. Malaxeur planétaire | Contact ROUSSELLE INDUSTRIE [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/expo/malaxeur-planetaire-p272849.html>
29. Fabrication cosmétique Guerlain.mpg [Internet]. 2012 [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=Ww6NiAE67bk>
30. Ointment / Cream / Lotion / Gel / Toothpaste Manufacturing Plant - Working Principle Animation [Internet]. 2019 [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=metxHQmIOuk>
31. Qu'est-ce que l'homogénéisation? [Internet]. 2021 [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=Ytzq8Cz-nIk>
32. FrymaKoruma Toothed Colloid Mill MZ | Variable Wet Milling [Internet]. 2021 [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=baPfosNHVUg>
33. SOREMAT - TALLERES MIRALLES Broyeur tricylindre - Type G320 réf. 4131 [Internet]. 2021 [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=B4viLXH96Cs>
34. Formulation cosmétique, les émulsions - 3.1. Les émulsions cosmétiques [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/3-1.html
35. Ointment and Cream Manufacturing Plant [Internet]. 2019 [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=RNdQFjfr1YQ>
36. Cours de formulation en chimie : dentifrices, gels, ... [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.chimie-sup.fr/formulation-chimie.htm>
37. 2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
38. OMS | L'observance des traitements prescrits pour les maladies chroniques pose problème dans le monde entier [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/fr/index.html>
39. Que trouve t-on sur la boîte de médicament ? [Internet]. calameo.com. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002049284cd949cc1e91d>
40. La falsification de médicaments [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-falsification-de-medicaments>
41. Agrégation pharmaceutique | WIPOTEC-OCS [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.wipotec-ocs.com/fr/agregation-pharmaceutique/>
42. Toralla MSP. Pour une prescription capacitante, ergonomie et débats des règles du travail: le cas d'une entreprise déployant la lean production. :272.
43. Dante Alighieri, Risset J. La divine comédie. Paris: Flammarion; 2010. (GF).
44. Corlouer V. De la démarche d'amélioration continue à l'augmentation des rendements: cas pratique dans un atelier de conditionnement de formes sèches. :149.
45. Tesson S. Un été avec Homère. Sainte-Marguerite-sur-Mer] : [Paris: Équateurs ; France Inter; 2018. 252 p. (Parallèles).
46. Xenophon, Xenophon, Xenophon, Roussel D, Étienne R. L'Anabase, ou, L'expédition des Dix-Mille. Paris: Classiques Garnier; 2016. 593 p. (Classiques grecs).
47. Arrien, Savinel P. Histoire d'Alexandre L'anabase d'Alexandre le Grand et L'Inde. Paris: Éditions de minuit; 1984. (Arguments).
48. Jean-Baptiste Vaquette de Gribeauval. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 3 nov 2022].

Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Jean-Baptiste_Vaquette_de_Gribeauval&oldid=197102246

49. Taylor FW. The principles of scientific management. Mineola, N.Y: Dover Publications; 1997. 76 p.
50. Taylorisme. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Taylorisme&oldid=193268513>
51. Rouzaud P. Salariés, le lean tisse sa toile et vous entoure: petit manuel à l'usage de ceux qui se préoccupent du travail et de la santé. Paris: l'Harmattan; 2013.
52. Linhart D. La comédie humaine du travail: de la déshumanisation taylorienne à la sur-humanisation managériale. Toulouse: Érès éditions; 2015. (Sociologie clinique).
53. Gramdi J. La boucle vertueuse de l'excellence: comment mettre harmonieusement en synergie le lean management, le six sigma et la théorie des contraintes pour enfin de vrais résultats en rupture. Paris: Lexitis éd; 2013. (Les pratiques de la performance).
54. Company Timeline [Internet]. Ford Corporate. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.corporate.ford.com/about/history/company-timeline.html>
55. Pesqueux Y, Tyberghein JP. L'école japonaise d'organisation. Innovations. 2010;31(1):11-31.
56. Miyamoto M, Shibata M, Shibata M. Traité des cinq roues. Paris: A. Michel; 1983. (Spiritualités vivantes).
57. Thomann B. La naissance de l'État social japonais: biopolitique, travail et citoyenneté dans le Japon impérial (1868-1945). Paris: SciencesPo, Les presses; 2015. 450 p. (Domaine histoire).
58. Volle J. Comment les japonais qui produisaient mal, produisent-ils maintenant trop bien? douze managers japonais et leur professeur américain répondent. Boulogne-Billancourt: Editions Hommes et techniques; 1982. 167 p.
59. Balle M. Lean Sensei. Boston, MA: Lean Enterprise Institute, Inc; 2019.
60. TOYOTA MOTOR CORPORATION GLOBAL WEBSITE | 75 Years of TOYOTA | Part1. Taking on the Automotive Business [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: https://www.toyota-global.com/company/history_of_toyota/75years/text/taking_on_the_automotive_business/index.html
61. Womack JP, Jones DT. Lean thinking: banish waste and create wealth in your corporation. Rev. and updated, 1. paperback ed. London: Simon & Schuster; 2003. 396 p.
62. Chassende-Baroz É, Cheffontaines C de, Frémy O, Fontanille O, Izumimoto Y. Pratique du lean: réduire les pertes en conception, production et industrialisation. Paris: « L'Usine nouvelle » Dunod; 2010. (Fonctions de l'entreprise).
63. Imai M. Gemba kaizen: a commonsense low-cost approach to management. New York: McGraw-Hill; 1997. 354 p.
64. Deming WE. Out of the crisis. Reissue. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 2018. 430 p.
65. Roue de Deming - Amélioration continue [Internet]. Action Information Recherche - AIR. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.airhandicap.org/wp-content/uploads/2021/04/roue-de-deming-1.jpg>
66. Lyonnet B. Amélioration de la performance industrielle: vers un système de production Lean adapté aux entreprises du pôle de compétitivité Arve Industries Haute-Savoie Mont-Blanc. :232.
67. Auzémery E. Mise en place d'un projet d'amélioration continue sur une ligne de conditionnement secondaire de vaccins, à l'aide de l'outil Lean Six Sigma = Implementation of a project of continuous improvement on a secondary packaging vaccines line, using Lean Six Sigma approach [Internet]. Limoges; 2016 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-53939>
68. regmac. Lean Tools - 4Lean - Lean Solutions - www.4lean.net [Internet]. 4 Lean _fr. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.4lean.net/fr/lean-tools/>
69. Flauder J. Déploiement du Lean Management dans un atelier de conditionnement et

conduite du changement. 2015;120.

70. Jung J. Application du management visuel, outils du Lean, chez un sous-traitant pharmaceutique en situation difficile. :103.
71. *Mura* (Japanese term). In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Mura_\(Japanese_term\)&oldid=1110417631](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Mura_(Japanese_term)&oldid=1110417631)
72. *Muri* (Japanese term). In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Muri_\(Japanese_term\)&oldid=1115214784](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Muri_(Japanese_term)&oldid=1115214784)
73. *Muda* (Japanese term). In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Muda_\(Japanese_term\)&oldid=1094385053](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Muda_(Japanese_term)&oldid=1094385053)
74. Les outils de base | Partie 2 : Les fondations d'une démarche Lean Management | Parlons Lean [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.parlonslean.com/les-outils-de-base-partie-2-les-fondations-dune-demarche-lean-management>
75. Hohmann C. Techniques de productivité: comment gagner des points de performance pour les managers et les encadrants. Paris: Eyrolles-Éd. d'Organisation; 2009. (Livres outils).
76. Hohmann C. Techniques de productivité: comment gagner des points de performance pour les managers et les encadrants. Paris: Eyrolles-Éd. d'Organisation; 2009. (Livres outils).
77. *Gemba*. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Gemba&oldid=1111856782>
78. 5S. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=5S&oldid=197770371>
79. cc LSSFL. 17. Travaillez proprement avec le Lean 5S [Internet]. LeanSixSigmaFrance.com. 2017 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://leansixsigmafrance.com/blog/travailler-proprement-avec-le-5s-chapitre-3-3-les-outils-du-lean/>
80. cc LSSFL. Visualiser les flux de valeurs que vous créez, c'est possible avec le VSM [Internet]. LeanSixSigmaFrance.com. 2015 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://leansixsigmafrance.com/blog/visualiser-les-flux-de-valeurs-que-vous-creez-cest-possible-avec-le-vsm-chapitre-3-4-les-outils-du-lean/>
81. Shang G, Low S. The Toyota Way model: An alternative framework for lean construction. Total Qual Manag Bus Excell. 10 avr 2014;25.
82. A3, Outil de résolution de problème, Lean [Internet]. Marensse. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.marensse.com/conseil/amelioration-continue/management-lean/a3/>
83. Andon : comment le système fonctionne t-il ? [Internet]. SafetyCulture. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://safetyculture.com/fr/themes/andon/>
84. Demetrescoux R. Outil 24. Le diagramme spaghetti. In: La boîte à outils du Lean [Internet]. Paris: Dunod; 2019 [cité 1 nov 2022]. p. 78-9. (BàO La Boîte à Outils; vol. 2e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/la-boite-a-outils-du-lean--9782100791422-p-78.htm>
85. Diagramme spaghetti. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Diagramme_spaghetti&oldid=195118922
86. Leconte T. La pratique du SMED: obtenir des gains importants avec le changement d'outillage rapide. Paris: Eyrolles-Éd. d'Organisation; 2007. (Livres outils).
87. Maintenance productive totale. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Maintenance_productive_totale&oldid=192319559
88. 201009_outil_du_mois_tpm_marris_consulting.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: https://www.marris-consulting.com/medias/fichiers/201009_outil_du_mois_tpm_marris_consulting.pdf
89. Heinrich A. Les différentes méthodes d'amélioration de la productivité et application de la démarche TPM sur site industriel. :82.
90. Golden zone for 5s Workbench [Internet]. 2022 [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=JhvKMV8VGqs>
91. Neuwirth B. The Golden Zone: Reducing Stresses While Increasing Profits [Internet]. EHS Today. 2019 [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ehstoday.com/health/article/21920481/the-golden-zone-reducing-stresses-while-increasing-profits>

92. Ergonomics: Finding and maintaining the golden zone [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: https://www.mmh.com/article/ergonomics_finding_and_maintaining_the_golden_zone
93. Dammacco L, Carli R, Gattullo M, Lazazzera V, Fiorentino M, Dotoli M. Virtual Golden Zone for Enhancing the Ergonomics of Complex Production Lines. In: Gerbino S, Lanzotti A, Martorelli M, Mirálbes Buil R, Rizzi C, Roucoules L, éditeurs. *Advances on Mechanics, Design Engineering and Manufacturing IV* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cité 29 nov 2022]. p. 1436-47. (Lecture Notes in Mechanical Engineering). Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-15928-2_125
94. Qualité, hygiène, sécurité, environnement. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Qualit%C3%A9,_hygi%C3%A8ne,_s%C3%A9curit%C3%A9,_environnement&oldid=195907088
95. Thierry A. Les outils du Lean Manufacturing appliqués à la production pharmaceutique : « Illustration avec deux projets pratiques » [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2012 [cité 29 oct 2022]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733380>
96. Indicateur - Supply Chain Masters [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.supplychain-masters.fr/indicateur/otif>
97. Hohmann C. Qu'appelle-t-on taux de respect ou adhérence au planning ? [Internet]. Blog de la Nouvelle Industrie. 2022 [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://nouvelleindustrie.wordpress.com/2022/04/02/quappelle-t-on-taux-de-respect-ou-adherence-au-planning/>
98. Womack JP, Jones DT. *Lean solutions: how companies and customers can create value and wealth together*. New York, NY; 2005.
99. Liker JK. *The Toyota way: 14 management principles from the world's greatest manufacturer*. New York: McGraw-Hill; 2004. 330 p.
100. Pierre Fabre. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pierre_Fabre&oldid=195173631
101. Notre groupe [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.pierre-fabre.com/fr-be/notre-groupe>
102. Laboratoires Pierre Fabre. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Laboratoires_Pierre_Fabre&oldid=196577949
103. Site de production pharmaceutique de Gien [Internet]. 2014 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=NIENprCFzKE>
104. print PF digital finger. Oral Care France [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.pierrefabre-oralcare.com/fr-fr>
105. DEXERYL DM crème - Parapharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/dexeryl-dm-creme-200844.html>
106. PANSORAL [Internet]. VIDAL. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/pansoral-7403.html>
107. LOCAPRED [Internet]. VIDAL. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/locapred-5620.html>
108. Nouvelle L. Pierre Fabre remet du dentifrice à Gien. 13 mars 2018 [cité 30 oct 2022]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/pierre-fabre-remet-du-dentifrice-a-gien.N665684>
109. Actualité - Codification des médicaments à usage humain : l'ANSM et le Club interpharmaceutique, acteurs de la délivrance des codes CIP et UCD - ANSM [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/codification-des-medicaments-a-usage-humain-lansm-et-le-club-interpharmaceutique-acteurs-de-la-delivrance-des-codes-cip-et-ucd>
110. Nouvelle L. Le datamatrix, un code coûteux et sous-utilisé. 1 déc 2013 [cité 29 oct 2022]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/le-datamatrix-un-code-couteux-et-sous-utilise.N1500867>
111. Codification et traçabilité des médicaments - ANSM [Internet]. [cité 29 oct 2022].

Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/codification-et-tracabilite-des-medicaments>

112. Gauvain É. Optimisation des contrôles en cours de production sur ligne de conditionnement (seringues, flacons et ampoules). :113.

113. IBC avec poche à usage unique : l'avenir de la supply chain mondiale du partage. | CHEP [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.chep.com/be/fr/nos-produits/conteneurs/conteneurs-avec-poche-%C3%A0-usage-unique>

114. Goldratt EM, Cox J, Miremont JC. Le but: un processus de progrès permanent. La Plaine Saint-Denis: Afnor éditions; 2017.

115. Manutention de charges | Espace Droit Prévention [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.espace-droit-prevention.com/fiches-pratiques/manutention-manuelle/manutention-de-charges>

116. Neuwirth B. The Golden Zone: Reducing Stresses While Increasing Profits [Internet]. EHS Today. 2019 [cité 28 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ehstoday.com/health/article/21920481/the-golden-zone-reducing-stresses-while-increasing-profits>

117. Méthodes et outils de résolution de problèmes [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/six-sigma/les-outils-de-la-qualite/195-methodes-et-outils-de-resolution-de-problemes>

118. SMED, changement rapide de séries [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/la-boite-a-outils-lean/62-smed-changement-rapide-de-series>

119. Shingō S. A revolution in manufacturing: the SMED system. Stamford, Conn: Productivity Press; 1985. 361 p.

120. Gebo Cermex. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Gebo_Cermex&oldid=166071339

121. K-process [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.k-process.com/>

122. Comprendre les troubles musculo-squelettiques [Internet]. [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/tms/comprendre-troubles-musculosquelettiques>

123. Lefrand PMG. les risques psychosociaux au travail. :79.

124. Llaurens J. Mise en place d'un plan de maintenance préventive sur un site de production pharmaceutique. :159.

125. Prevention O. Les risques organisationnels du Lean Management sur la santé au travail [Internet]. [cité 29 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.officiel-prevention.com/dossier/protections-collectives-organisation-ergonomie/psychologie-du-travail/les-risques-organisationnels-du-lean-management-sur-la-sante-au-travail>

126. Grusenmeyer C. Les activités de maintenance. Exploitation d'une enquête et analyse ergonomique dans une entreprise. :102.

127. Hohmann C. Guide pratique des 5S et du management visuel: pour les managers et les encadrants. 2e éd. revue et complétée. Paris: Eyrolles-Éd. d'Organisation; 2009. (Livres outils).

128. Pardi T. Crise et rejet de la greffe Toyota à Valenciennes ? J Lécole Paris Manag. 2013;99(1):29-36.

129. Dejours C, Duarte A. La souffrance au travail: révélateur des transformations de la société française. Mod Contemp Fr. 3 juill 2018;26(3):233-44.

130. Cash investigation - Travail : ton univers impitoyable (Intégrale) [Internet]. 2017 [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=s5uHC6TN2wo>

131. Kamata S, Jobin P, L'Hénolet A. Toyota: l'usine du désespoir. Paris: Demopolis; 2008.

132. Bouville G. Les effets de la lean production sur les TMS et les arrêts maladie : les résultats d'une étude de cas rétrospective dans une entreprise de maintenance ferroviaire. Travailler [Internet]. 2013 [cité 27 nov 2022];29. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01653740>

133. Bruère S. Les liens entre le système de production lean manufacturing et la santé au travail : une recension de la littérature. Rev Multidiscip Sur Empl Synd Trav. 2013;8(1):21-49.

134. Naranjo-Flores AA, Ramírez-Cárdenas E. Human Factors and Ergonomics for Lean Manufacturing Applications. In: García-Alcaraz JL, Maldonado-Macías AA, Cortes-Robles G, éditeurs. *Lean Manufacturing in the Developing World* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2014 [cité 27 nov 2022]. p. 281-99. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-04951-9_13
135. Koukoulaki T. The impact of lean production on musculoskeletal and psychosocial risks: An examination of sociotechnical trends over 20 years. *Appl Ergon*. 1 mars 2014;45(2, Part A):198-212.
136. Troubles musculo-squelettiques dans le secteur de la santé humaine et de l'action sociale : mieux connaître les facteurs de risque pour mieux les prévenir [Internet]. [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/troubles-musculo-squelettiques-dans-le-secteur-de-la-sante-humaine-et-de-l-action-sociale-mieux-connaître-les-facteurs-de-risque-pour-mieux-les-p>
137. Marx K, Lefebvre JP. *Le capital: critique de l'économie politique*. Nouvelle éd. Paris: les Éditions sociales; 2016. (Les essentielles).
138. Camus A. *Le Mythe de Sisyphe: essai sur l'absurde*. Paris: Gallimard; 1990. (NRF essais).
139. Nouvelle L. Dérives du lean : pourquoi la méthode s'est écartée des principes originaux. 30 oct 2014 [cité 14 nov 2022]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/derives-du-lean-pourquoi-la-methode-s-est-ecartee-des-principes-originaux.N293559>
140. Hohmann C. *Lean management: outils, méthodes, retours d'expériences, questions-réponses*. Paris: Eyrolles; 2012. (Références).

7 ANNEXES

Annexe I:

GLOSSAIRE:

Action préventive : Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité potentielle ou d'une autre situation potentielle indésirable.

Action corrective : Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité ou d'une situation indésirable détectée, et visant à éviter sa réapparition.

Bon sens: ou le sens commun, désigne à la fois la capacité d'agir raisonnablement et l'ensemble des opinions dominantes.

Changement : Tout événement prévisible à priori, modifiant durablement l'environnement de production et/ou constituant un écart vis à vis d'un référentiel approuvé susceptible d'influencer : la qualité d'un ou plusieurs produits, l'information produit (RCP, notice, étiquetage ou équivalent), un processus réglementé, une organisation (ex. cession d'une activité, fusion de départements ou filiales).

GxP : GxP est une abréviation générale désignant les directives et réglementations de qualité relative aux "bonnes pratiques". Le "x" représente les différents domaines de l'industrie pharmaceutique, par exemple : GMP (Good Manufacturing practice), GDP (Distribution). En France on parlera de BxP. On peut également y rajouter les Bonnes pratiques de cosmétologie, les normes ISO 22716 et 13485 ...

Ligne directrice : Document énonçant les principes généraux de fonctionnement pour le groupe Pierre Fabre conformément aux réglementations et standards applicables (normes, guidelines).

OPA, OPB et OPX : Lignes de conditionnement sur lesquelles le stage a été effectué

Procédé: Manière de s'y prendre, méthode pratique pour faire quelque chose

Procédure: Succession imposée de tâches à réaliser. Elle répond en général à des impératifs qui ne sont pas discutables par l'opérateur qui les applique

Produit semi-ouvré : Se dit d'un produit déjà partiellement élaboré, qui sera retravaillé ou conditionné ultérieurement dans la même entreprise

Système de Management de la Qualité : Ensemble d'éléments corrélés permettant de définir la politique et les objectifs Qualité ainsi que des processus pour atteindre ces objectifs.

ANNEXE II

Etape 1:



Figure 62 : Ligne de Fabrication de formes semi-solides

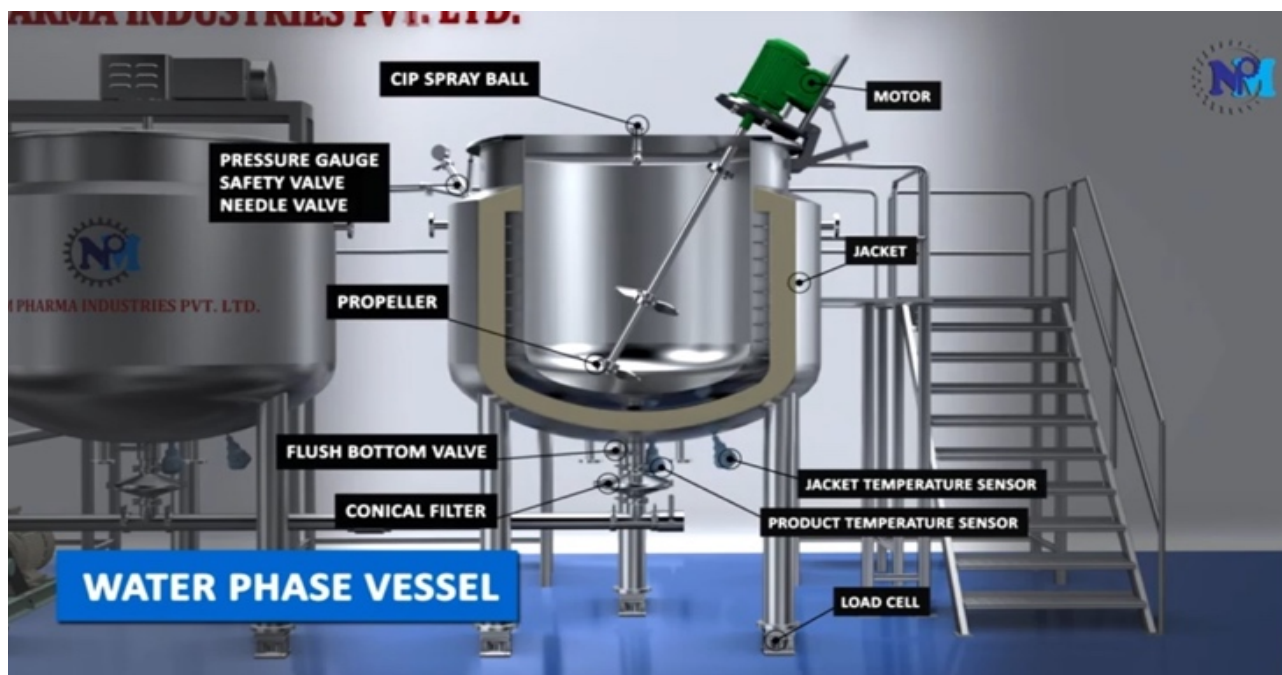


Figure 63 : Cuve détaillée de la phase aqueuse



Figure 64 : Remplissage de la cuve de la phase aqueuse



Figure 65 : Remplissage de la cuve de la phase aqueuse

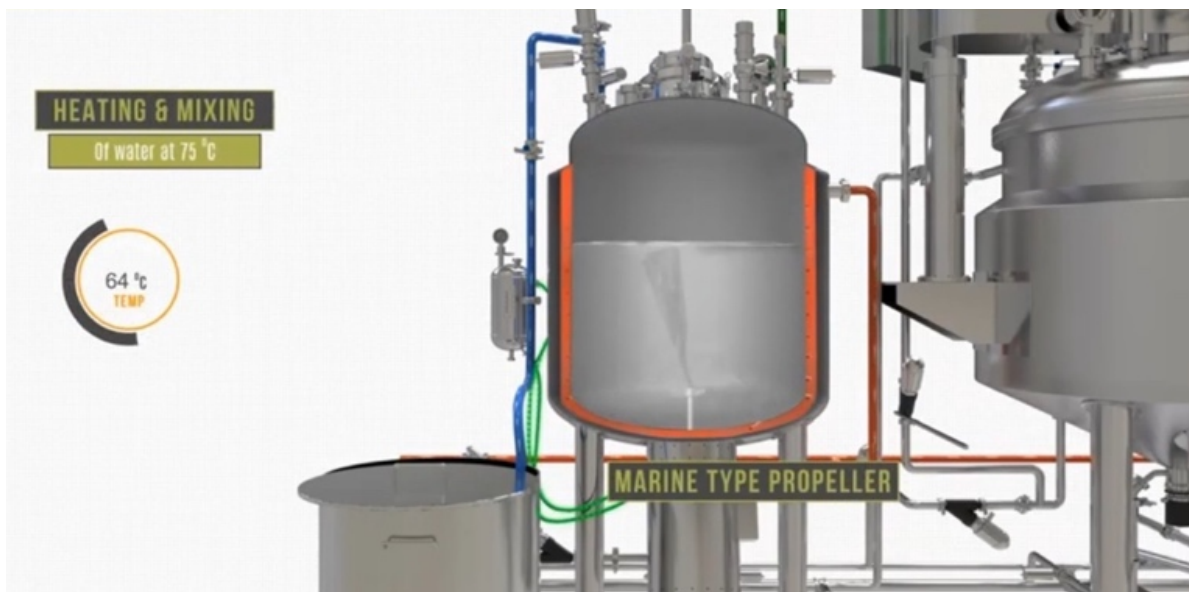


Figure 66 : Agitation du mélange en chauffant à 75°C

Etape 2 :

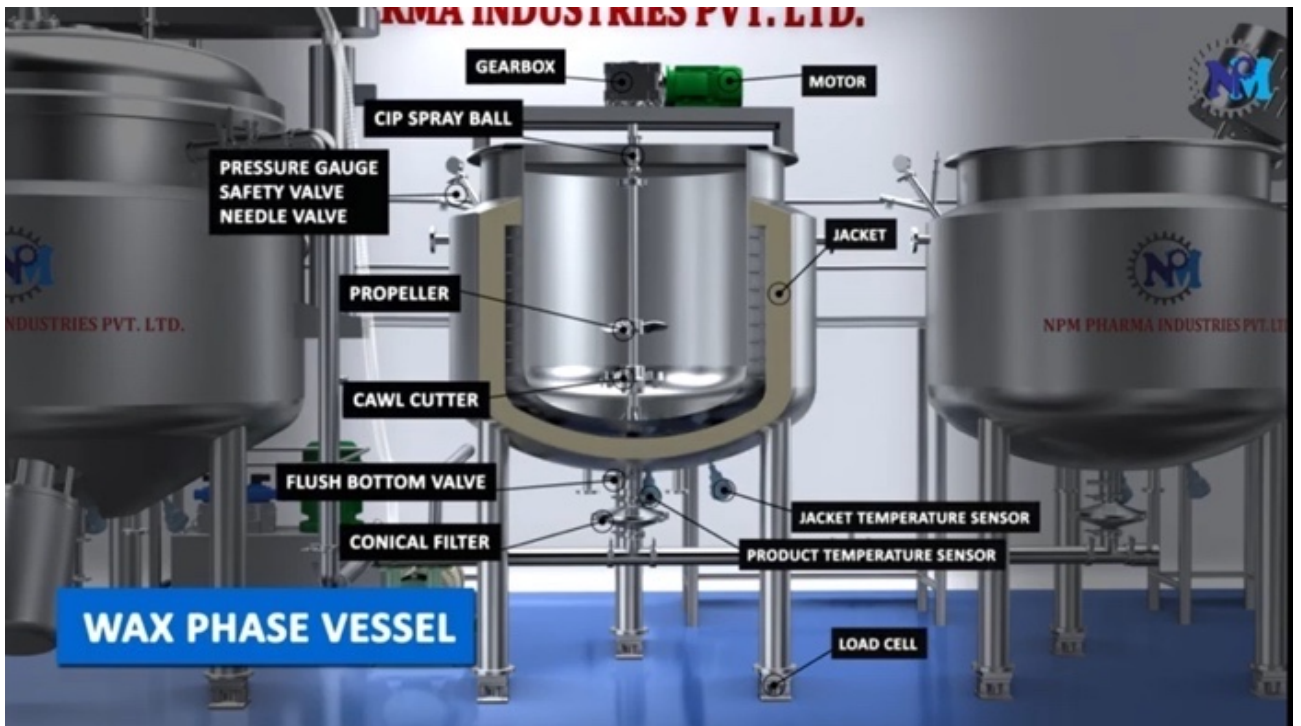


Figure 67 : Cuve détaillée de la phase huileuse



Figure 68 : Agitation de la phase huileuse à 75°C

Etape 3 :



Figure 69 : Cuve principale détaillée



Figure 70 : Transfert de la phase aqueuse vers la cuve principale



Figure 71 : Transfert de la phase huileuse vers la cuve principale



Figure 72 : Ajout des matières premières ne nécessitant pas de préparation en cuves séparées



Figure 73 : Mélange des phases avec recirculation interne et homogénéisation pour réduire la taille des particules



Figure 74 : Agitation pour obtenir le mélange homogène souhaité



Figure 75 : Refroidissement progressif de la cuve

Etape 4 :



Figure 76 : Transfert vers la cuve mobile pour amener le produit en ligne de conditionnement ou en zone de stockage

Nb : Toutes les figures de 62 à 76 sont issues de ces 2 sources (30,35)

ANNEXE III

Tableau 5. Nombre de campagnes et pertes de PSO par produit depuis janvier 2019 sur les lignes OPA et OPB

Ligne	Denomination	Nombre de lot par campagne	nombre de lots	nombre de campagne depuis janvier	Nombre de lot/campagne moyen	taille de lot	unit é	kg/an	Perte OPA (kg)	Perte OPB (kg)
OPA	ELUGEL 40ML:BE/PT	1	25	12	2,25	24	QU	60000	54	N/A
OPA	ELGY IRRITATED GUMS 75ML EXP2	2	13	8	2,00	2500	KG	32500	36	N/A
OPA	ECLINIC SENSILEAVE 30ML PTGRCY	1	9	7	1,29	1600	KG	14400	31,5	N/A
OPA	ELGYD. ANTIPLAQUE 75ML FR/EXP	3	39	21	1,86	2400	KG	93600	94,5	N/A
OPA	ELGYD DENT SENSIB 75ML FR/EXP	4	19	11	1,73	2100	KG	39900	49,5	N/A
OPA	DEXERYL SPEC BRULURE GEL 150G	1	4	3	1,33	6000	KG	24000	13,5	N/A
OPA	ELGYD JR BUBBLE 50ML:PT/GR/CY	3	34	9	3,78	1600	KG	54400	40,5	N/A
OPA	ELGYD BLANCH.CITR . 75ML FR/EXP	2	19	8	2,38	2400	KG	45600	36	N/A
OPA	ELGYD BLANCHEUR 50ML EXP1	6	45	17	2,65	3200	KG	144000	76,5	N/A
OPA	ELGYDIUM MULTI-ACTIONS 75ML:FA	1	11	9	1,22	2400	KG	26400	40,5	N/A
OPA	ELGY PLAQUE	2	9	5	1,80	2400	KG	21600	22,5	N/A

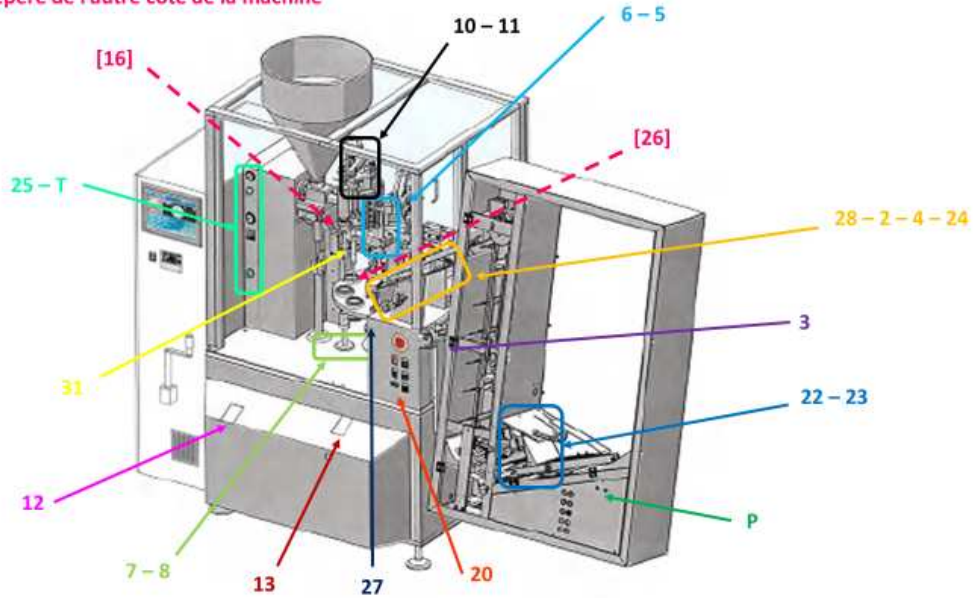
	DISCLOS. 50ML EXP1										
OP B	ELGYDIUM PC KIDS GRE50ML LOTx2	1	27	12	2,25	1600	KG	43200	N/A	66	
OP B	ELGY PATE BRILL.SOIN 30ML FR	1	7	6	1,17	1300	KG	9100	N/A	33	
OP B	ELGY KID F.GIV 50ML IA A.PL.ES	1	11	7	1,57	1600	KG	17600	N/A	38,5	
OP B	ELGYD. ANTIPLAQUE 75ML X2	3	21	9	2,33	2400	KG	50400	N/A	49,5	
OP B	ELGYD DENT SENSIB 75ML FR/EXP	1	26	10	2,60	2100	KG	54600	N/A	55	
OP B	ELGYD PC BUBBLE 50ML L0Tx2	1	11	3	3,67	1600	KG	17600	N/A	16,5	
OP B	ELGY PC KIDS BAN50:PL/BG/ ES	3	18	9	2,00	1600	KG	28800	N/A	49,5	
OP B	ELGYD BLANCH. CITR. 75MLX2	1	3	3	1,00	2400	KG	7200	N/A	16,5	
OP B	ELGYD BLANCHEUR 75ML X2	2	30	12	2,50	3200	KG	96000	N/A	66	
OP B	ELGYDIUM REPAIR 15ML- PT/GR/BG	2	2	3	0,67	1000	KG	2000	N/A	16,5	
OP B	ELGYD PROT.CARIES 7ML ECH	2	21	13	1,6	3200	KG	67200	N/A	71,5	
OP B	ARTHRODON T PROTECT 7ML:F/A	1	36	19	1,9	2400	KG	86400	N/A	104, 5	
OP B	ELGYDIUM PHYTO 75ML PT/PL	1	4	2	2,0	2400	KG	9600	N/A	11	
OP B	E.CLINIC EROSION ADULT 7ML:ECH	1	2	2	1,0	2800	KG	5600	N/A	11	
OP B	ELGY JR MENT.DOUCE 50ML FR/EXP	1	2	2	1,0	1600	KG	3200	N/A	11	

ANNEXE IV

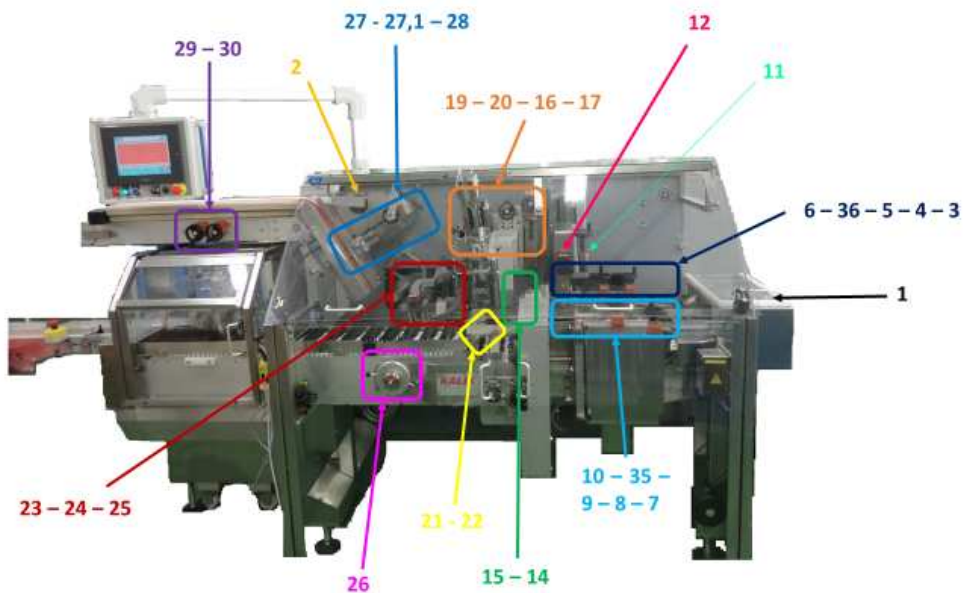
Schéma des différentes parties de la ligne avec les numéros de cotes nécessaires au changement de format

Remplisseuse

[..] : Repère de l'autre coté de la machine

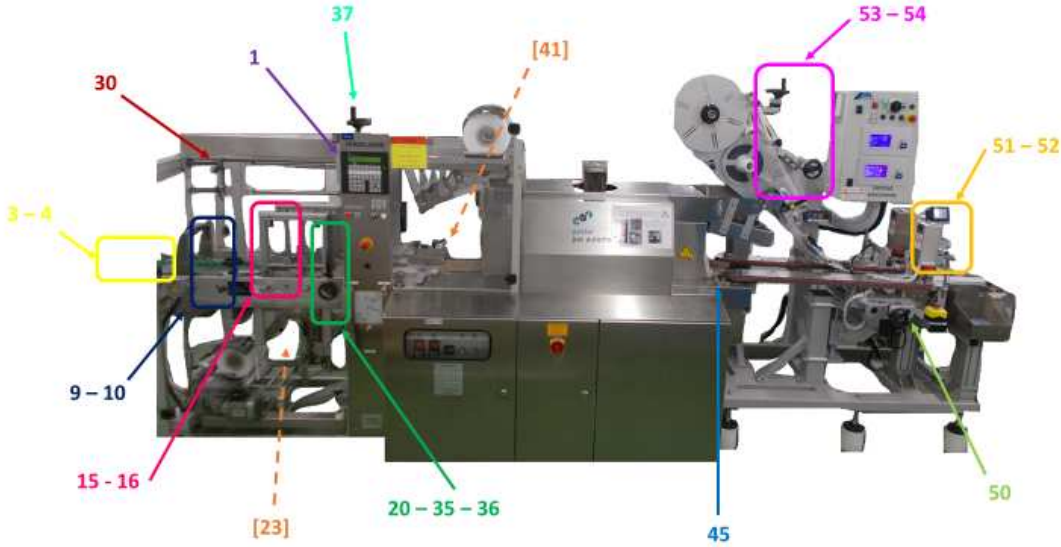


Etuyeuse

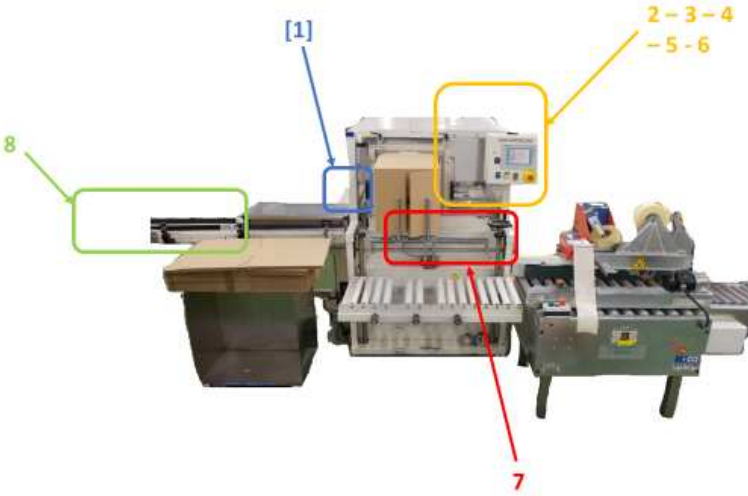


Fardeleuse

[...] : repères à l'arrière de la machine



Cermex (encartonneuse)



ANNEXE V

Tableau 6. Tableau croisé dynamique réalisé à partir des heures déclarées et calculées sur les différents modules de la ligne OPA Tableau

	sens du format	F	F/C	R/E/F	R/E/F/C	Format total	Occurrence
30mL	30mL>100mL				08:22:22	08:22:22	7%
	30mL>50mL				04:32:39	04:32:39	
40mL	40mL>100mL				05:00:03	05:00:03	12%
	40mL>50mL				03:07:30	03:07:30	
	40mL>75mL				02:52:30	02:52:30	
	40mL>75mL *6				05:00:00	05:00:00	
50mL	50mL *6>100mL				01:47:33	01:47:33	26%
	50mL *6>30mL				02:44:51	02:44:51	
	50mL *6>40mL				10:01:12	10:01:12	
	50mL *6>50mL						
	50mL >100mL				02:07:30	02:07:30	
	50mL >40mL				02:57:36	02:57:36	
	50mL >75mL		02:47:42	02:55:00		02:51:21	
	50mL >75mL *6				02:26:40	02:26:40	
75mL	50mL>40mL				02:20:06	02:20:06	33%
	75mL *6>100mL				05:00:49	05:00:49	
	75mL *6>150g				04:59:57	04:59:57	
	75mL *6>30mL				06:42:30	06:42:30	
	75mL *6>40mL				03:40:06	03:40:06	
	75mL *6>50mL				03:15:06	03:15:06	
	75mL *6>50mL *6				03:15:00	03:15:00	
	75mL *6>50mL			03:00:00		03:00:00	
	75mL *6>75mL		00:30:00			00:30:00	
	75mL>40mL				05:50:00	05:50:00	
	75mL>50mL *6				05:21:15	05:21:15	
	75mL>75mL *6	00:15:00				00:15:00	
100mL	100mL>50mL *6				03:02:33	03:02:33	12%
	100mL>75mL				02:40:03	02:40:03	
	100mL>75mL *6				04:40:53	04:40:53	
50g	50g>75mL *6				04:16:54	04:16:54	2%
150g	150g>50g				09:15:00	09:15:00	7%
	150g>50mL *6				04:47:30	04:47:30	
	150g>75mL *6				05:22:36	05:22:36	

Nb :

- R : Remplisseuse
- E : Etuyeuse
- F : Fardeleuse
- C : Cermex (encartonneuse)

Explication « sens du format » : 30mL>100mL, on passe du format 30mL vers le 100mL

ANNEXE VI

Matrice des temps de changements de l'OPA avec les objectifs de temps

Format	30mL (Edinic sensileave)(x6)	40mL	50mL	50 mL (x6)	75mL	75mL (x6)	100mL (150g)	50g (Dexeryl)	150g (Dexeryl)									
30mL (Edinic sensileave)(x6)	R	E*	R	E*	R	E**	R	E	R	E	R	E	R	E*	R	E		
		C	F	C	F	C	F	C	F	C*	F	C	F	C	F	C*		
				04:30:00					08:15:00									
40mL	R	E*	R	E**	R	E**	R	E	R	E	R	E	R	E*	R	E		
		C	F	C	F	C	F	C	F	C	F	C*	F	C	F	C*		
				03:15:00			05:00:00	05:00:00	05:00:00									
50mL	R	E**	R	E**			R	E	R	E	R	E	R*	godet	E**	R	E	
	F	C	F	C		F	C	F	C	F	C*		C	F	C*			
							03:15:00	03:15:00	03:15:00									
50 mL (x6)	R	E**	R	E**			R	E	R	E	R	E	R*	godet	E**	R	E	
	F	C	F	C		F	C	F	C	F	C*		C	F	C*			
							03:15:00	03:15:00	03:15:00									
75mL	R	E	R	E	R	E			R	E	R	E	R	E	R	E		
	F	C	F	C	F	C			F	C	F	C*	F	C	F	C*		
				04:30:00	04:30:00			00:15:00										
75mL (x6)	R	E	R	E	R	E			R	E	R	E	R	E	R	E		
	F	C	F	C	F	C			F	C	F	C*	F	C	F	C*		
				04:30:00	04:30:00			00:30:00			05:00:00					05:00:00		
100mL (150g)	R	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R	E			R	E	R	E
	F	C*	F	C*	F	C*	F	C*	F	C*	F	C*			F	C*		C*
							03:15:00	03:15:00	04:45:00									
50g (Dexeryl)	R	E*	R	E*	R*	godet	E**	R*	godet	E**	R	E	R	E	R	E		
	F	C	F	C	F	C	F	C	F	C	F	C		C*				
									04:15:00	04:15:00								
150g (Dexeryl)	R	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R	E	R	E		
	F	C*	F	C*	F	C*	F	C*	F	C*	F	C*		C	F	C*		
				04:50:00	04:50:00			05:30:00	05:30:00					09:15:00				

Nb :

- R : Remplisseuse
- E : Etuyeuse
- F : Fardeleuse
- C : Cermex (encartonneuse)











(Les objectifs horaires manquants sont ceux qui n'ont pas encore été validés par les chefs de ligne)

ANNEXE VII

Extrait du Manuel d'entretien préventif opérateurs ligne OPA

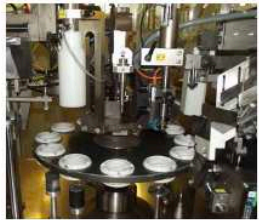






- Lubrifiant : Microlub 22
- Graisse en pot + pinceau
- Pompe à graisse

CODES COULEURS DES FREQUENCES			
Tous les jours		Tous les 2 mois	
A chaque format		Tous les 3 mois	
1 fois par semaine		Tous les 4 mois	
Toutes les 2 semaines		Tous les 6 mois	
1 fois par mois		Tous les ans	

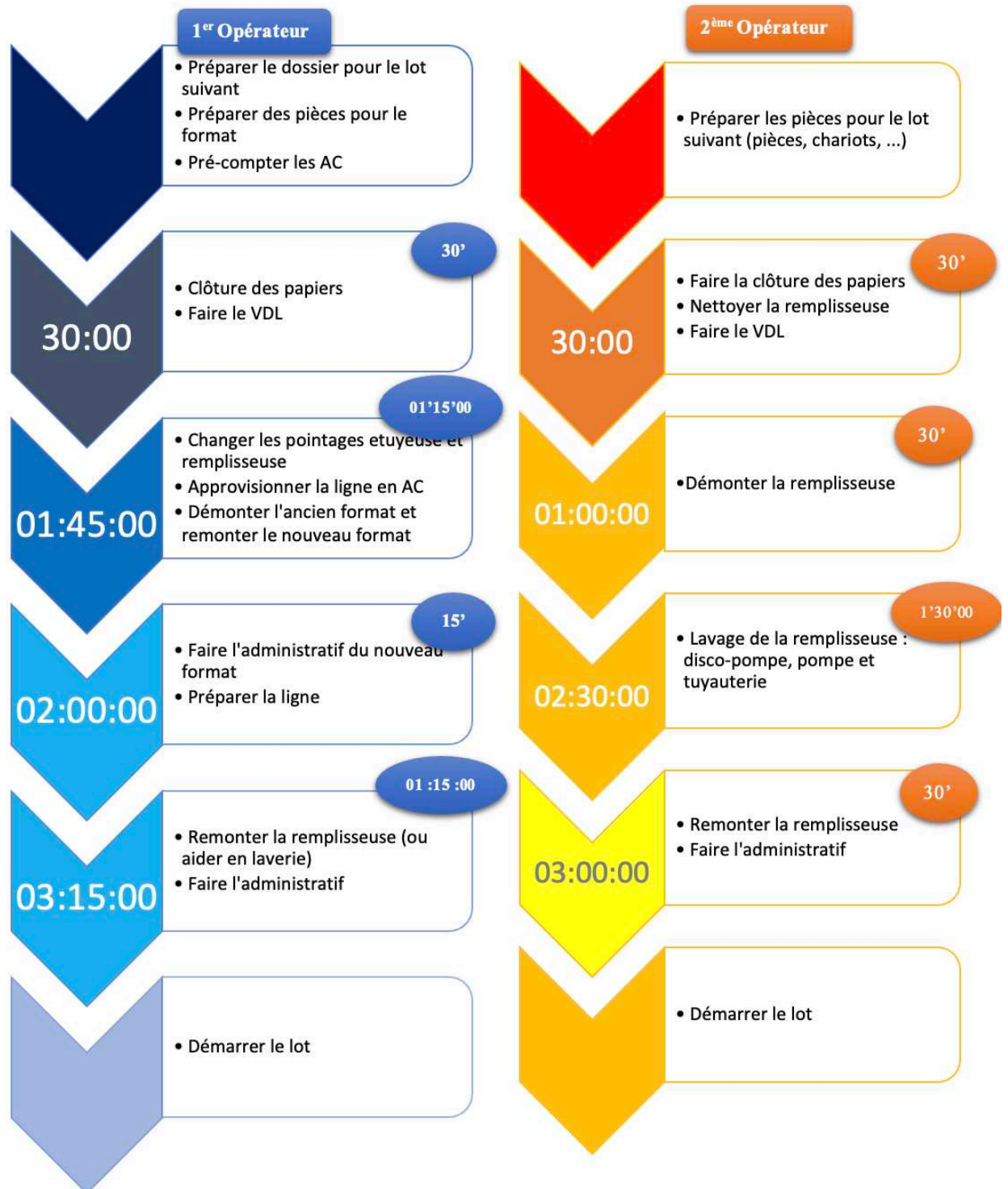
8. TABLEAU D'ENTRETIEN PREVENTIF

8.1 Remplisseuse

Photos	Poste	Actions	Fréquence
	Remplisseuse (Devant) 	Nettoyer l'intérieur de la machine	Tous les jours 5mn
 	Convoyeur acheminement etuyeuse (derrière) 	Nettoyer le tapis après démontage des godets par un technicien	A chaque format 5mn

ANNEXE VIII

Extrait de la procédure de changement de format de l'OPA à la suite du SMED



Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : Melin
Prénom : Marc

Titre de la thèse : Amélioration de la performance des lignes de conditionnement dans un atelier de formes semi-solides

Mots-clés : formes semi-solides, conditionnement, lean management

Résumé :

L'industrie pharmaceutique, longtemps riche et prospère grâce aux blockbusters qui ont soutenu ses résultats, voit ses bénéfices commencer à diminuer. Les coûts de R&D et de production augmentent en raison des progrès de la biotechnologie, des processus de commercialisation difficiles et chronophages, de la concurrence des génériques, des réglementations strictes et de l'émergence de produits contrefaits. Dans ce contexte, le lean management, jusqu'alors cousin faible de l'industrie, devient une arme stratégique de maintien des profits.

Membres du jury :

Président : Karrout Youness, Dr en Pharmacie, MCU Pharmacotechnie Industrielle, UFR3S-Pharmacie Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Karrout Youness, Dr en Pharmacie, MCU Pharmacotechnie Industrielle, UFR3S-Pharmacie Université de Lille

Assesseur(s) : Gervois Philippe, Dr en Pharmacie, MCU Biochimie, UFR3S-Pharmacie
Université de Lille

Membre extérieur : Laouedj Mohamed, Responsable Qualification/Validation

Membre extérieur : Hamrit Aurélien, Dr en Pharmacie, Pharmacien en Assurance Qualité
Opérationnelle