



HAL
open science

Optimisation du processus de revue des dossiers de lot au sein du service mirage : un exemple d'amélioration continue

Pierre-Yves Vivès

► To cite this version:

Pierre-Yves Vivès. Optimisation du processus de revue des dossiers de lot au sein du service mirage : un exemple d'amélioration continue. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02279581

HAL Id: dumas-02279581

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02279581>

Submitted on 5 Sep 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

N°

THESE

pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 21 Juin 2019

par

Vivès Pierre-Yves

Né le 03/12/1992 à Rouen

***Optimisation du processus de revue des dossiers de lot
au sein du service mirage : un exemple d'amélioration
continue***

Président du jury : *Vérité Philippe, Docteur en Pharmacie, Professeur*

Membres du jury : *Grange Faustine, Responsable Qualité Mirage Sanofi Val de Reuil*

Skiba Malika, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences

UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

N°

THESE

pour le **DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 21 Juin 2019

par

Vivès Pierre-Yves

Né le 03/12/1992 à Rouen

*Optimisation du processus de revue des dossiers de lot
au sein du service mirage : un exemple d'amélioration
continue*

Président du jury : *Vérité Philippe, Docteur en Pharmacie, Professeur*

Membres du jury : *Grange Faustine, Responsable Qualité Mirage Sanofi Val de Reuil*

Skiba Malika, Docteur en Pharmacie, Maître de conférences

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leur auteur.

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>urnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>urnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>urnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Alice MOISAN	Virologie
Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
M. Henri GONDE	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANT

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Introduction.....	22
Première partie : Le dossier de lot et les exigences réglementaires associées dans l'industrie pharmaceutique	23
I. Définition d'un lot pharmaceutique	24
II. Le dossier de lot	24
■ Définition.....	24
■ Exigences générales du dossier de lot maître	26
■ Rôles et responsabilités des acteurs du dossier de lot	27
■ Composition type d'un dossier de lot maître et modification	27
■ Cycle de vie et utilisation	30
a. Edition du dossier de lot	30
b. Règles d'enregistrement des données manuscrites.....	31
c. Revue	31
d. Libération de lot et archivage du dossier de lot	32
e. Inspection	34
■ Formation du personnel impliqué dans la revue du dossier de lot	34
Deuxième partie : Présentation du Lean et d'outils d'amélioration continue	36
I. Définition du Lean	37
■ Historique du Lean	37
■ Le principe du Lean	38
a. La production « juste-à-temps ».....	38
b. Le « Jidoka »	39
■ Les limites du Lean	40

II. Quelques outils Lean et Six Sigma	41
■ L’outil DMAIC.....	41
a. Définir	41
b. Mesurer	42
c. Analyser	42
d. Innover.....	42
e. Contrôler.....	42
■ Le PDCA (12).....	43
a. P = plan	43
b. D = do.....	43
c. C = check.....	44
d. A = act.....	44
■ Le QQQQCP (19) (20)	44
■ Le Brainstorming (19) (21)	45
■ Le 5S (22)	45
a. Trier	46
b. Ranger.....	46
c. Nettoyer	47
d. Standardiser.....	47
e. Respecter.....	47
■ Le management visuel	47
■ Le diagramme d’Hishikawa et le 5P	48
■ Process flow.....	50
■ Spaghetti chart (28)	51
10. Analyse de risque (29)	51
11. Le Standard Work	52
12. La conduite du changement	53

Troisième partie : Optimisation du processus de revue des dossiers de lot au sein du service mirage : un exemple d’amélioration continue.. 55

I. Définir : Objectif de la simplification de la revue de dossier de lot	56
■ Contexte et objectif.....	56
■ Présentation du mirage	57
■ Processus de gestion des dossiers de lot.....	58
■ État des lieux et constitution des dossiers de lot	60
II. Mesurer : état des lieux	61
■ Flux des dossiers de lot en phase de revue	61
■ Nombre de dossiers de lot	62
■ Revue du dossier de lot et exigences règlementaires	65
■ Pilotage des dossiers de lot.....	66
III. Analyser : identification des leviers d'amélioration	67
■ Simplification du flux des dossiers.....	67
■ Simplification des dossiers	67
■ La simplification de la revue	68
■ Le pilotage des dossiers de lot.....	68
IV. Innover : mise en place des actions d'améliorations	68
■ Simplification du flux des dossiers.....	68
a. Diminution du nombre de changements de localisations et d'interlocuteurs	68
b. Sécurisation du flux des dossiers de lot.....	70
c. Création d'un processus d'emprunt des dossiers de lot	70
■ Simplification des dossiers	71
a. Optimisation des dossiers de lot des produits liquides et lyophilisés	71
b. Diminution du nombre de trames de dossiers de lot existantes.....	74
■ La simplification de la revue	75

a.	Redéfinition des étapes à vérifier par la production et la qualité	75
b.	Optimisation de la revue qualité	76
■	Le pilotage des dossiers de lot	79
a.	Création d'un pilotage visuel des dossiers de lot	79
b.	Utilisation quotidienne des tableaux de pilotage	81
V.	Contrôler : suivi des actions d'amélioration	83
■	Nombre de dossiers en attente de revue à l'assurance qualité.....	83
■	Temps moyen de traitement d'un dossier.....	84
■	Le taux de dossiers de lot « Bon du Premier Coup »	85
■	Conclusion	86
	Conclusion générale	88
	Annexes.....	90

Tableaux

Tableau 1: Temps de revue moyen d'un dossier de lot.....	64
Tableau 2: Durée de traitement des dossiers sur l'année 2016	64
Tableau 3: Exemple de score de criticité.....	66
Tableau 4: Comparaison des temps de cycle moyen avant/après mise en place des modifications	85

Figures

Figure 1: Exemple de pictogrammes	29
Figure 2: La roue de Deming(18)	43
Figure 3 : Schéma représentant les étapes du 5S	46
Figure 4: Diagramme d'Hishikawa	48
Figure 5: Exemple d'utilisation des 5P(26)	49
Figure 6: Exemple de symboles issus de la norme ISO 10628 (27).....	50
Figure 7: Exemple d'échelle AMDEC (30)	52
Figure 8: Situation du mirage dans la chaîne de production d'un vaccin	57
Figure 9: Process flow de revue de dossier de lot	59
Figure 10: Flux humain et physique des dossiers de lot.....	61
Figure 11: processus standard de mirage des produits liquides.....	62
Figure 12: Processus standard de mirage des produits lyophilisés.....	62
Figure 13: Flux du dossier lors de la revue	69
Figure 14: Flux des dossiers de lot après mise en place des actions	69
Figure 15: Exemple de modifications à effectuer dans les dossiers de lot en fonction des équipes de production.....	72
Figure 16: Schémas simplifié des fiches de revue et du référentiel de revue.....	77
Figure 17: Fiche de revue après modifications.....	78
Figure 18: Tableau de pilotage des dossiers de lot.....	80
Figure 19: Tableau de pilotage des dossiers de lot mirage en utilisation courante	82
Figure 20: Suivi du nombre de dossiers en attente de revue qualité	84
Figure 21: Outil de suivi du BPC	86

Annexes

Annexe 1: Liste des items vérifiés lors de la revue et criticité associée.....	90
Annexe 2: Plan d'action détaillé du projet.....	92
Annexe 3: Standard "animation du pilotage visuel du tableau de suivi des dossiers de lot"	93
Annexe 4: Standard "gestion visuelle des dossiers de lot"	94
Annexe 5: Principe de fonctionnement du tableau	95

Acronymes

5M : Main d'œuvre, Méthode, Machine, Matières, Milieu.

5P : 5 Pourquoi.

5S : Seiri (Supprimer), Seiton (Ranger), Seiso (Nettoyer), Seiketsu (Standardiser), Shitsuke (Progresser).

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

AE : Adjoint d'Encadrement.

AQ Op : Assurance Qualité Opérationnelle.

BPC : Bon du Premier Coup, (taux de), indicateur qualité.

BPF : Bonnes pratiques de fabrication.

CE : Coordinateur d'Équipe.

DMAIC : Define (Définir), Measure (Mesurer), Analyze (Analyser), Improve (Innover), Control (Contrôler).

GPAO : Gestion de Production Assistée par Ordinateur.

PDCA : Plan (Planifier), Do (Faire), Check (Vérifier), Act (Acter).

NQA : Niveau de Qualité Acceptable.

QOQCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi.

RA : Responsable d'Atelier.

Introduction

L'activité d'une entreprise pharmaceutique est encadrée par un contexte réglementaire spécifique, avec des exigences qui doivent être appliquées tout au long de la production. Ces réglementations permettent de garantir la qualité des médicaments afin d'assurer la sécurité des patients. Un des supports permettant de vérifier qu'elles sont appliquées est le dossier de lot : il permet de tracer toutes les étapes de fabrication d'un lot de médicament.

Afin de respecter ces exigences, il convient d'identifier et de mettre en œuvre les améliorations appropriées sur le procédé et la qualité du produit, de réduire les variabilités, de renforcer les innovations et le système qualité pharmaceutique. Et ce, afin d'augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins de qualité. De plus, l'amélioration continue permet aux entreprises de rester compétitives grâce à la diminution des coûts de non qualité. Afin d'innover et de simplifier leurs processus, les entreprises développent des méthodologies permettant d'identifier, d'analyser et de proposer des solutions adaptées à leurs problématiques. C'est ce que proposent les outils du Lean, employés dans les entreprises pharmaceutiques.

L'objectif de cette thèse est, dans une première partie, de présenter et définir le dossier de lot ainsi que les exigences réglementaires associées. Puis, dans une seconde partie le système Lean sera développé, ainsi que quelques outils issus de cette méthodologie. Enfin, la dernière partie traitera d'une application concrète d'amélioration sur un projet d'optimisation du processus de revue des dossiers de lot au sein du service mirage du site de Sanofi Pasteur Val de Reuil.

Première partie : Le dossier de lot et les exigences
réglementaires associées dans l'industrie
pharmaceutique

I. Définition d'un lot pharmaceutique

Un lot pharmaceutique est défini comme étant une quantité de médicaments fabriquée avec les mêmes matières premières, le même mode opératoire, ainsi que les mêmes ressources humaines et techniques (1).

Afin de distinguer un lot de médicament d'un autre, un numéro de lot lui est attribué. Il en est de même pour toutes les matières premières utilisées.

La notion de lot est indispensable : elle permet d'assurer une traçabilité précise de tous les éléments mis en œuvre pour la fabrication du lot : matières premières, personnel, locaux, équipements. C'est grâce au dossier de lot que cette traçabilité est assurée.

II. Le dossier de lot

■ Définition

Le dossier de lot est un ensemble de documents et de formulaires renseignés en temps réel lors de la production d'un lot. Il enregistre toutes les données pour chacune des étapes de fabrication et trace les événements ayant eu lieu au cours du lot.

C'est un document obligatoire, soumis à inspection lors des audits par les autorités de santé. Il doit ainsi répondre aux exigences des BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) et doit être mis à jour régulièrement, en fonction des évolutions réglementaires et des évolutions des processus de fabrication.

Selon les BPF en vigueur (2), il existe des lignes directrices obligatoires :

« Les documents doivent être soigneusement conçus, préparés, revus et distribués. Ils doivent être en conformité avec les parties pertinentes des dossiers de spécifications des produits, les dossiers d'autorisation de fabrication et de mise sur le marché (AMM), selon le cas. La reproduction des documents de travail à partir des documents maîtres ne doit pas permettre l'introduction d'une quelconque erreur au cours du processus de reproduction. »

« Les documents contenant des instructions doivent être approuvés, signés et datés par les personnes appropriées et autorisées. Le contenu des documents ne doit pas être ambigu et doit être identifiable de façon unique. La date de prise d'effet doit être définie. »

« Les documents contenant des instructions doivent être présentés de façon ordonnée et être faciles à vérifier. Le style et la langue des documents doivent correspondre à l'usage prévu. Les procédures, les instructions de travail et les méthodes doivent être écrites dans un style obligatoirement directif. »

« Les documents inclus dans le système de gestion de la qualité doivent être régulièrement révisés et tenus à jour. »

« Les documents ne doivent pas être manuscrits ; toutefois, lorsqu'un document nécessite l'inscription de données, l'espace qui leur est réservé doit être suffisant. »

« Les saisies manuscrites doivent être faites de manière claire, lisible et indélébile. »

« Les enregistrements doivent être effectués ou finalisés au moment où chaque action est réalisée, de telle sorte que toutes les opérations significatives concernant la fabrication des médicaments puissent être tracées. »

« Toute correction apportée à un document doit être signée et datée ; la correction devant permettre la lecture de la mention originale. Le cas échéant, le motif de la correction doit être noté. »

■ Exigences générales du dossier de lot maître

Le dossier de lot maître est la trame de référence qui est éditée et renseignée pour la fabrication des lots de médicaments.

Le format et le contenu du dossier maître doit être en accord avec :

- Le dossier d'AMM.
- Les BPF.
- Les documents qualité de l'entreprise.

La création ou la modification des dossiers de lot maîtres est réalisée par la production et approuvée par le service assurance qualité concerné.

Dans le cas d'un nouveau produit, le dossier de lot maître est rédigé à partir :

- Des dossiers des lots de validation.
- De l'analyse de risque du procédé.
- Des instructions de fabrication.

Le système informatique de gestion du dossier maître doit être validé afin d'assurer que le dossier édité pour l'utilisation en production est une reproduction exacte de la version courante et approuvée du dossier de lot maître.

■ Rôles et responsabilités des acteurs du dossier de lot

Trois acteurs sont identifiés dont les rôles et responsabilités sont décrits ci-dessous :

- Affaires Règlementaires : transmettre les informations nécessaires à la création/modification des dossiers de lot maîtres en fonction des AMM et de leur évolution.
- Responsables de Production : se conforment aux règles de constitution et modifications internes à l'entreprise, s'assurent que les opérations de fabrication sont correctement documentées sur un exemplaire issu du dossier de lot maître applicable. Ils sont également responsables de la véracité des informations renseignées dans le dossier et s'engagent par une signature sur la conformité des informations incluses.
- Assurance Qualité Opérationnelle : s'assure de la conformité réglementaire du dossier maître avec l'AMM lors de sa mise à jour (ou création) ainsi que de la mise à jour des procédures de gestion des dossiers de lot par rapport aux exigences réglementaires. Elle va également vérifier que le système de création/modification/édition des dossiers maîtres permet l'identification unique du document et la traçabilité des changements via un système de gestion des informations.

■ Composition type d'un dossier de lot maître et modification

Afin de constituer un dossier de lot maître répondant aux exigences réglementaires, les éléments suivants doivent être présents :

- Un sommaire, permettant de lister les pages le constituant ainsi que les pièces jointes qui y seront annexées.
- Des emplacements pour collecter les enregistrements issus de la production (graphiques, courbe de température, tickets, étiquettes), mais également les

inscriptions manuscrites (commentaires sur les incidents en cours de production par exemple).

- Les références aux instructions de fabrication, d'échantillonnage et de contrôles pour chaque étape de fabrication.
- L'inscription du numéro de lot ainsi que le nom du produit associé.
- Le nom des personnes ayant participées à la réalisation de chacune des étapes ainsi que les dates, heures de début et de fin de réalisation de chaque étape.

Le dossier est chronologique afin de permettre le renseignement en temps réel. Un diagramme de fabrication peut être présent afin de visualiser et d'appréhender l'enchaînement des étapes de fabrication.

Le dossier de lot maître doit inclure :

- Les paramètres opératoires suivis et les données critiques relevées ainsi que les limites d'acceptabilité.
- Les résultats de contrôles réalisés associés au lot.
- La quantité de matières premières et objets de conditionnement mis en œuvre ainsi que les numéros de lots associés.
- La traçabilité des identifications (étiquettes, mentions repiquées).
- Le suivi des conditions environnementales (température, humidité et pression) en cours de fabrication et de stockage.
- Les équipements utilisés.
- La quantité produite, la réconciliation et le rendement obtenus.
- Les commentaires portant sur tout évènement pouvant avoir eu lieu lors de la production.
- La référence des déviations ou des processus de changement impactant le lot.
- L'approbation de la personne responsable des étapes de fabrication ainsi que des personnes ayant revu le dossier (production et qualité).

Afin de garantir l'homogénéité de la documentation, chaque industrie pharmaceutique a un format type de dossier de lot.

Dans certaines entreprises, une liste de pictogrammes autorisés existe. Ils peuvent être intégrés au dossier de lot maître (Figure 1).

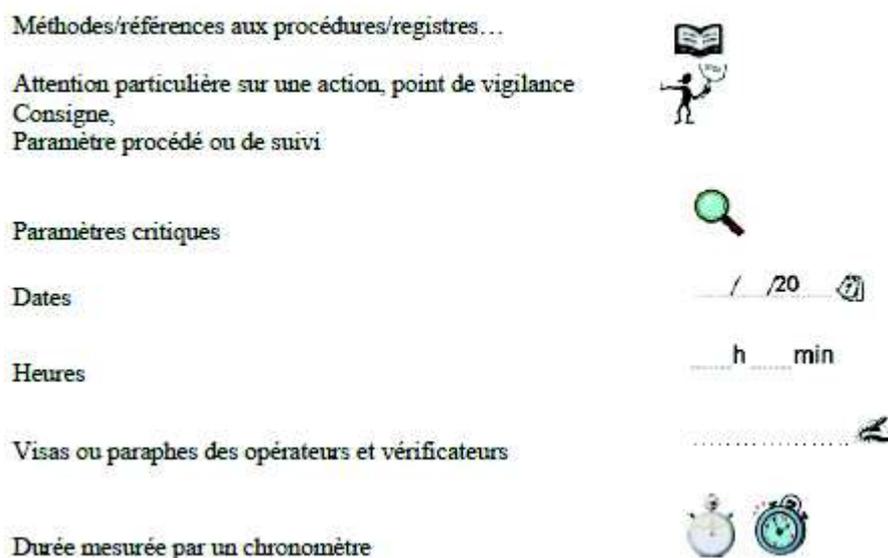


Figure 1: Exemple de pictogrammes

Le dossier de lot maître est renseigné sous format papier ou informatique. Dans ce second cas, le dossier de lot est complété via un logiciel qualifié et certifié.

Les modifications des dossiers de lot maîtres peuvent être de deux types :

- Les modifications majeures, issues d'une nouvelle version de l'AMM ou d'une modification du procédé, doivent être encadrées par un processus de gestion des changements (3).
- Les modifications mineures, issues d'améliorations de routine, sans impact réglementaire ni procédé, sont tracées par l'historique du document.

■ Cycle de vie et utilisation

Les dossiers de production doivent être complétés et revus pour chaque lot de produit.

a. Edition du dossier de lot

Le dossier de production est édité pour chaque lot à partir du dossier maître.

L'édition doit être contrôlée :

- Soit par un système informatisé faisant apparaître le numéro de lot sur chaque page.
- Soit par une édition manuelle et dans ce cas le numéro de lot de chaque page est préparé et vérifié.

Toute modification manuscrite du dossier maître doit être approuvée et justifiée avant mise en production.

La personne responsable de la préparation du dossier de production :

- Édite le dossier pour le lot.
- Édite les documents associés (étiquettes pré-imprimées et annexes).
- Vérifie la conformité des documents et des éditions (versions, mentions, présence de l'ensemble des pages).
- Transmet l'ensemble du dossier de lot aux équipes de production.

Les pages enlevées doivent être facilement identifiables, tout comme les pages ajoutées ou les documents additionnels. Un commentaire validé par l'AQ Op devra justifier de l'ajout ou de l'absence de pages du dossier.

b. Règles d'enregistrement des données manuscrites

Afin de garantir que les dossiers de lot sont renseignés de la même façon, les règles d'enregistrement des données sont à respecter. Elles peuvent varier en fonction de l'entreprise. Cependant, les règles ci-dessous sont unanimement appliquées :

- Toutes les cases non utilisées doivent être barrées, toute absence de donnée suite à un oubli de renseignement, à une erreur de manipulation, à un oubli d'impression, à un problème équipement ou de processus doit être documentée ou justifiée.
- En cas d'évènement inattendu survenu sur la version papier, les pages endommagées doivent être conservées et une réédition doit être effectuée selon les procédures en vigueur dans l'entreprise.
- Toute modification apportée aux mentions manuscrites du dossier de production doivent être datées, signées, justifiées et doivent permettre la lecture de la mention initiale, le cas échéant ces modifications doivent être contresignées par l'AQ Op du secteur, selon les règles d'écriture décrites dans les BPF (2).

c. Revue

La revue des dossiers de lot est effectuée en deux étapes : la revue production puis la revue assurance qualité. Chaque entreprise possède son propre référentiel de revues afin d'en décrire les étapes et de permettre l'homogénéité dans la réalisation de celles-ci. Les revues effectuées peuvent être tracées sur une fiche de relecture, ou intégrées directement au dossier.

La revue de production est effectuée, lorsque le lot est clôturé, par un manager de production ou une personne ayant délégation. La production s'engage sur la conformité des opérations de fabrication. La personne effectuant cette revue doit :

- Vérifier la présence ainsi que la pertinence des commentaires.

- S'assurer du bon remplissage du dossier par les intervenants précédents.
- Effectuer les annotations qualités permettant de donner des informations complémentaires.
- Renseigner les éventuels événements qualités (déviation, processus de changement).
- S'engager sur la conformité aux BPF des opérations effectuées ainsi que sur la cohérence des données.

La production doit s'assurer de transmettre à l'assurance qualité du secteur, un dossier intègre, complet et rempli selon les BPF. La revue qualité est ensuite effectuée de façon indépendante.

La personne en charge de cette revue doit :

- Vérifier la conformité des paramètres identifiés comme critiques.
- Vérifier l'exhaustivité des éléments qualité tel que les annotations, déviation, processus de changement.
- Valider les évaluations d'impact.
- Statuer sur la conformité du dossier de lot.

L'étape faisant suite aux revues production et assurance qualité du dossier de lot est la libération du lot.

d. Libération de lot et archivage du dossier de lot

Il existe deux types de libération : la certification et la confirmation/libération (2).

La certification correspond à la libération d'un lot à un stade de fabrication intermédiaire qui lui permettra de suivre les stades de fabrication suivants. Par exemple, la certification peut être réalisée à l'issue des stades de formulation, compression, répartition ou mirage. Au cours de la certification, des éléments

complémentaires, spécifiques au stade, sont apportés au dossier de lot : les résultats des contrôles libérateurs, les certificats d'analyse, le résultat des contrôles environnementaux. Les paramètres critiques du lot sont recoupés avec les contrôles libérateurs réalisés pour l'étape de fabrication. Tous les événements qualité liés au lot sont analysés. Cette étape est sous la responsabilité d'une personne qualifiée.

Pour la confirmation/libération, aboutissant à l'autorisation de mise sur le marché du lot, l'ensemble des dossiers de lot et éléments complémentaires sont compilés. Les contrôles et évaluations qualité sont réalisés sur toutes les étapes de fabrication du lot. En France, la confirmation/libération est réalisée par le pharmacien responsable ou un pharmacien délégué (4).

Le dossier est ensuite archivé 5 ans au minimum après sa libération (5). Certains types de médicaments, notamment les produits biotechnologiques, doivent être conservés plus longtemps (10 ans pour les produits biologiques, 40 ans pour les produits dérivés du sang) (4).

Les dossiers doivent être conservés dans des boîtes à archives, permettant une bonne conservation des données. Elles sont clairement identifiées, afin de retrouver aisément un dossier de lot. L'espace où elles sont archivées doit être dédié, sécurisé, accessible uniquement aux personnes concernées (6).

Afin d'optimiser la conservation des dossiers de lot, l'espace dédié doit être régulé en hygrométrie et en température (entre 15 et 22°C avec une hygrométrie comprise entre 40 et 55%). Le local doit également être loin d'une canalisation d'eau, d'une chaufferie ou d'une source explosive(6).

Il existe des entreprises spécialisées et agréées permettant un stockage sécurisé.

e. Inspection

Lors d'une inspection, le dossier de lot a le rôle de preuve pour assurer que les Bonnes Pratiques de Fabrication sont respectées. Il va permettre de s'assurer également que les processus de revues et de libération sont effectués et conformes aux attentes.

■ Formation du personnel impliqué dans la revue du dossier de lot

Le renseignement du dossier de lot et sa revue doivent être réalisés par des personnes formées. Pour les étapes de fabrication, les personnes ont une formation spécifique à leur poste incluant la documentation du dossier de lot. Pour les revues production et qualité des dossiers de lot, la formation est spécifique à cette activité.

La formation est réalisée en deux étapes :

- Une partie théorique, sur les Bonnes Pratiques de Fabrication et les règles d'écriture, qui se déroule avec un formateur.
- Une partie pratique, dont l'objectif est de réaliser l'activité de renseignement ou de revue du dossier de lot, en compagnonnage avec un tuteur jusqu'à être autonome. Le tuteur est une personne déjà qualifiée aux opérations ainsi qu'à la formation des nouveaux arrivants au poste.

Les étapes de la formation sont tracées sur des formulaires papier ou numériques. A l'issue de ces étapes, le tuteur statue sur la qualification de la personne formée et donne l'autorisation, ou non, de réaliser l'activité en autonomie. Les formulaires sont archivés dans les dossiers de formation des personnes. Ils peuvent être présentés au cours d'inspections.

La formation est essentielle car c'est la garantie du savoir-faire des personnes.

Pour assurer la qualité des lots, le dossier de lot doit être revu au plus proche de la fin des opérations de fabrication, et dans un temps imparti raisonnable afin de permettre la détection de tout écart qui pourrait se répercuter sur la fabrication des lots suivants. C'est pour optimiser ces délais que les outils d'amélioration continue de la performance peuvent être appliqués à ces étapes de revue.

Deuxième partie : Présentation du Lean et d'outils
d'amélioration continue

I. Définition du Lean

■ Historique du Lean

A la fin de la seconde guerre mondiale, le Japon est en ruine, chaque ressource est donc précieuse. Toyota comprend qu'il est nécessaire d'éviter le gaspillage et d'exploiter au maximum les ressources (7). Toyota va ainsi travailler durant 25 ans pour améliorer et optimiser au maximum ses usines, de la création des pièces au montage de la voiture.

En 1972, les usines sont transformées pour permettre une production optimale, malgré le peu de moyen de l'entreprise. Les voitures sont moins chères, de bonne qualité et les clients fidèles : l'entreprise a réussi à être extrêmement rentable.

Mr Toyoda, directeur de Toyota décide ainsi d'appliquer son système à ses fournisseurs, via des formateurs internes, permettant de produire des produits de bonne qualité en « juste à temps ».

La notion d'amélioration continue, traduction française du « Kaizen » est apparue à la fin des années 80 avec le livre de Imai Maazaki « Kaizen : la clé de la compétitivité Japonaise » (8). C'est ce livre qui explique le premier la notion d'amélioration continue. Il est suivi d'un article scientifique « Triumph of the Lean Production System » de John F. Krafcik(9), un ingénieur travaillant pour un sous-traitant de Toyota et General Motors, où il y décrira brièvement les principes du Lean.

Ses idées seront reprises et étudiées par Womack, James P., Daniel T. Jones, Daniel Roos, qui sortiront en 1990 le livre « The machine that changes the world »(10).

Le livre s'avère être un best-seller. Il décrit le principe du Lean management, et grâce à ce livre, la méthode du Lean management sera adaptée au fur et à mesure par tous les secteurs d'activité : cette méthode devient la référence mondiale.

En France, la première entreprise ayant adopté cette démarche est Renault, qui l'instaure dans les années 90, suite à la grave crise financière que l'entreprise automobile a vécu dans le début des années 80 (11).

Grâce à l'adoption de cette méthode, la dette de Renault qui culminait à 65 milliards de francs, est effacée en seulement 10 ans.

■ Le principe du Lean

L'idée de base du système Toyota est l'élimination totale des gaspillages qui repose sur deux principes fondamentaux : la production « juste-à-temps » et l'autonomie ou « Jidoka. »

a. La production « juste-à-temps »

La production « juste-à-temps » consiste à réduire les gaspillages que constituent les stocks ainsi que le risque d'obsolescence.

Taichi Ohno définit sept catégories de gaspillage ou « Mudas » (12) :

1- La surproduction :

Il s'agit de la production qui ne correspond pas à un besoin réel. La production continue alors que les quantités définies sont produites.

2- Les attentes :

Elles regroupent les temps où le produit n'avance pas mais aussi celui pendant lequel la main d'œuvre est inutilisée. Elles sont liées à la variation de la durée des étapes de production du processus, ce qui contraint le système à attendre pour la suite des opérations.

3- Les déplacements inutiles :

Ce sont des transports ou des manutentions inutiles qui génèrent une perte de temps et un coût. Ils sont dus à une mauvaise gestion des flux dans l'entreprise.

4- Les opérations inutiles :

Il s'agit d'opérations non strictement nécessaires qui contribuent à dépasser les attentes du client en mobilisant des ressources qui pourraient être affectées différemment.

5- Les stocks excessifs :

Ce sont des stocks de « sécurité » produits pour faire face à d'éventuels dysfonctionnements de la production. Ils génèrent une utilisation d'espace ainsi qu'une gestion des stocks coûteuse et consommatrice de temps augmentant le risque d'obsolescence.

6- Les gestes inutiles :

Cette catégorie regroupe les déplacements inutiles de personnel ainsi que les gestes de travail superflus ou inappropriés dus à une mauvaise conception des postes.

7- Les défauts et rebuts :

La fabrication de produits non-conformes entraîne la mise au rebut ou le retraitement de ces produits. Il s'agit d'un gaspillage de temps, de main d'œuvre et de matières premières (13).

Le Toyota Production System cherche à optimiser le processus de production en enlevant tout ce qui ne génère pas de valeur ajoutée. Celle-ci est créée par la transformation des matières premières, au fur et à mesure des étapes : c'est la chaîne de la valeur. De manière générale, elle ne représente pas plus de 10% de l'activité d'une entreprise.

b. Le « Jidoka »

Le « Jidoka » est un terme japonais qui signifie « transfert de l'intelligence humaine à la machine ». L'objectif est d'avoir un système de production optimisé, permettant d'éviter de créer des pièces défectueuses en préférant arrêter la production plutôt que de créer de la non-qualité. Les équipements sont modifiés afin qu'ils détectent leurs propres défauts de production et s'arrêtent d'eux-mêmes. Ainsi, la machine fonctionne

en autonomie et il n'est plus nécessaire d'avoir un opérateur pour la contrôler. Ce dernier intervient dès lors que la machine s'arrête à cause d'un défaut qu'elle a détecté. Un opérateur peut donc s'occuper de plusieurs équipements en même temps (13).

Toyota crée la machine « auto-activée » (également appelé automation), c'est-à-dire équipée d'un dispositif d'arrêt automatique en cas de problème de production. Divers systèmes ont été installés, généralement mécaniques. Ils permettent de prévenir des productions défectueuses : ce sont des systèmes dits « Poka-Yoke » (détrompeurs), ce qui leur confère des facultés d'intelligence. Des notions de qualité sont ainsi intégrées à ce concept : pouvoir faire de la production en grande quantité et de qualité.

Cette méthodologie intègre un ensemble de principes, de pratiques, d'outils et de techniques conçus pour éradiquer les causes de mauvaise performance opérationnelle. L'objectif du Lean est d'optimiser les lignes de production, la qualité, les coûts et les délais de livraison, tout en améliorant la sécurité du personnel, et ce afin de produire rapidement et efficacement.

En parallèle une conception managériale doit être développée. L'état d'esprit et le comportement du personnel sont essentiels. C'est pourquoi, le Lean apporte une dimension managériale ayant pour principe le « Genchi Genbutsu » qui signifie « aller voir par soi-même », le challenge, le Kaizen, le respect et le travail d'équipe. Le Lean est une logique, une manière de voir et de penser (14).

■ Les limites du Lean

Le Lean n'est pas qu'un outil, il s'agit d'une philosophie d'entreprise, faisant appel au savoir-faire, au sens commun et à l'implication de tous. Elle est basée sur la reconstruction du processus en permanence, avec des résultats rapides mais légers.

Il est nécessaire de créer une culture d'entreprise, tout en fédérant les employés. C'est une démarche qui permet de réduire le gaspillage, en se concentrant sur les besoins des clients.

Cependant, le Lean ne permet pas de diminuer la production de non qualité, hormis grâce à l'autonomation. Il est nécessaire d'utiliser d'autres outils complémentaires pour compenser cela : ceux de la méthodologie dite des Six Sigma. Cette méthodologie a été inventée par le groupe Motorola afin de réduire la variabilité de la qualité finale de ses produits. Il en résulte la démarche d'amélioration « Six Sigma », s'appuyant sur la maîtrise statistique des procédés.

L'alliance du Lean (productivité) et du Six Sigma (variabilité), est une méthode de management visant à améliorer la qualité et l'efficacité des processus. Déployée en mode projet, elle suit les cinq phases du DMAIC.

II. Quelques outils Lean et Six Sigma

■ L'outil DMAIC

L'outil DMAIC est une méthode de résolution des problèmes permettant le pilotage d'un projet. Elle repose sur 5 phases (12) (15) (16) (17).

a. Définir

Cette étape permet de définir les contours du projet, les systèmes, les services impactés. C'est également dans cette étape que les objectifs du projet sont définis, les nouveaux indicateurs, le rendu espéré. Les objectifs doivent être réalistes.

b. Mesurer

Cette étape permet de mesurer l'existant. C'est une étape d'observation des pratiques, de l'existant, des personnes et de collecte de données. Elle va permettre d'objectiver les problèmes, de déterminer les zones à risque. Il est important de se concentrer sur les paramètres qui auront la plus grande influence pour l'atteinte des objectifs définis.

c. Analyser

Les données obtenues lors de l'étape précédente sont analysées afin de déterminer les écarts de performance et les axes d'améliorations. C'est dans cette phase que vont être étudiées les origines de la variabilité dont découlera le plan d'action destiné à supprimer les causes racines.

d. Innover

C'est la mise en place des actions identifiées lors de la phase précédente en intégrant les différents acteurs du changement : le leader du projet, les acteurs ainsi que les utilisateurs. Le projet sera une réussite grâce à cette implication collective qui permet aussi de mieux vivre le changement.

e. Contrôler

Cette dernière étape consiste à contrôler le processus pour s'assurer que les actions mises en place ont permis d'atteindre les objectifs identifiés dans la partie « Définir ». Elle permet aussi de choisir les indicateurs de suivi qui permettront de piloter l'activité et d'assurer que les bénéfices acquis sont pérennes.

■ Le PDCA (12)

L'outil PDCA est aussi connu sous le nom de roue de Deming (Figure 2):

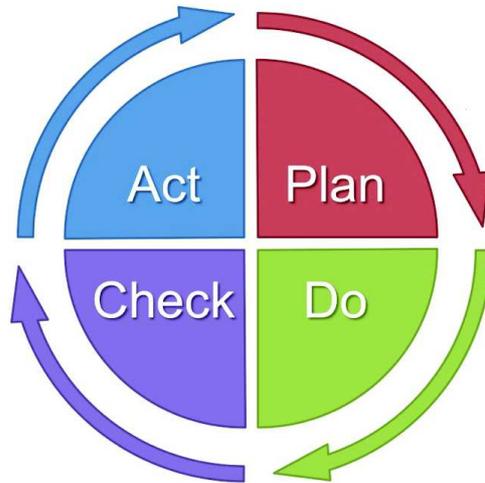


Figure 2: La roue de Deming(18)

Cet outil est composé de 4 étapes distinctes :

a. P = plan

Cette étape consiste à planifier toutes les étapes du changement : définir un titre simple, un calendrier, un responsable des actions et le résultat attendu.

b. D = do

Cette étape consiste à réaliser l'action selon le plan et les échéances définies dans la partie « P ». Il est nécessaire de prévenir le responsable des actions si le délai n'est pas suffisant et de garder la traçabilité des actions déjà menées (notamment si le projet dure longtemps ou en cas de changement de leader).

c. C = check

Cette étape permet de vérifier si les actions réalisées sont efficaces et permettent d'obtenir le résultat escompté dans la première phase.

d. A = act

Cette étape est l'incrémentation en routine de l'action menée. Elle peut servir pour faire un ajustement si le résultat obtenu n'est pas celui escompté lors de la première phase du projet.

Cet outil standardisé, permet de piloter des actions d'amélioration selon le même modèle dans n'importe quel service de l'entreprise.

■ Le QQQQCP ⁽¹⁹⁾ ⁽²⁰⁾

Le QQQQCP est un outil qui tient son nom des initiales des pronoms interrogatifs : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi. Il est simple et souvent utilisé car il permet de définir précisément un sujet ou une problématique. Il évite d'oublier un élément indispensable à la compréhension de ces derniers.

Les six questions clés sont les suivantes :

- Qui : Qui est concerné ? Quelle personne ? Quelle équipe ? Quel service ? Quel fournisseur ou client ?
- Quoi : Quel est le problème ? De quoi s'agit-il ? Quel produit ? Quels constituants ? Quel est le défaut ? Quelle quantité ? Que voulons-nous faire ?
- Où : A quel endroit ? A quelle étape ? Quel secteur ? Sur quel procédé ?
- Quand : A quel moment ? Depuis quand ? A quelle fréquence ?
- Comment : Comment a été détecté le problème ? Par quel moyen ? Quel matériel ?
- Pourquoi : Est-ce un problème ? Quel coût ?

■ Le Brainstorming (19) (21)

Le Brainstorming, qui se traduit en français par « remue-méninges », est un travail de groupe permettant de stimuler la créativité et ainsi de favoriser la production de toutes les idées nouvelles dans un temps court. Toutes les idées sont notées, sans critique ni jugement.

Tous les membres d'une équipe participent ainsi de manière enthousiaste, sans domination par un membre du groupe. Chaque membre s'appuie sur la créativité des autres.

Cet outil est répandu pour :

- Faire le point sur une problématique issue d'une étape du projet.
- Déterminer la cause possible de cette problématique.
- Trouver la solution envisageable à cette cause racine.

Le Brainstorming permet de faire un inventaire complet des dysfonctionnements dont les causes racines seront ensuite déterminées puis solutionnées.

■ Le 5S (22)

Le 5S se résume par la mise en ordre d'un espace de travail. Son application permet une organisation de travail optimale, standardisée permettant l'amélioration continue des résultats (10).

Il peut être déployé sur un bureau comme sur une ligne de production. Cet outil est appelé ainsi car les 5 mots traduits commencent par un S en Japonais (Figure 3).

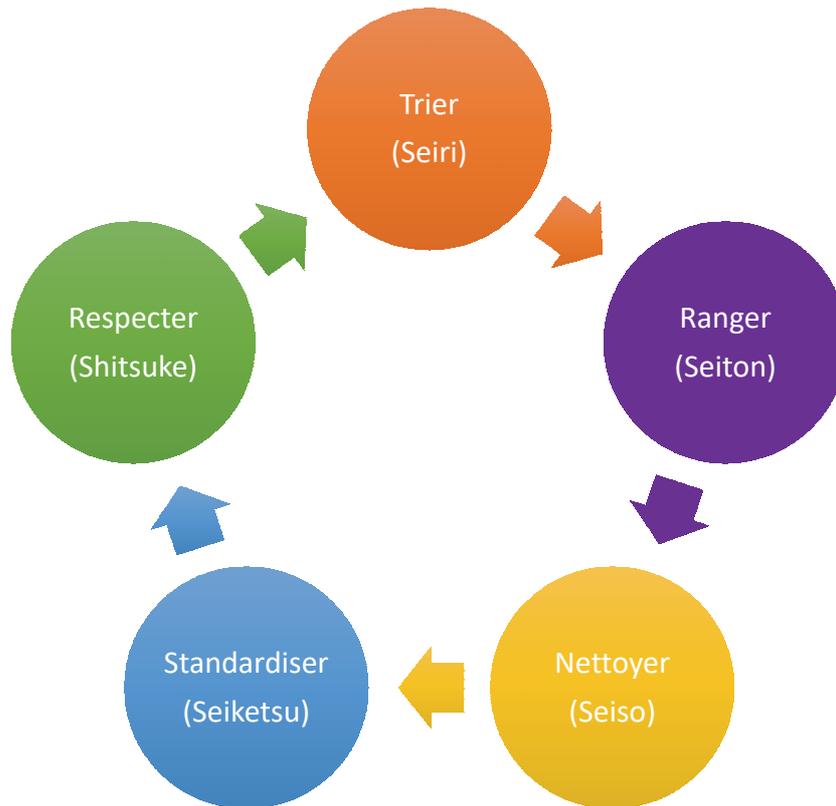


Figure 3 : Schéma représentant les étapes du 5S

a. Trier

Cela consiste à évaluer ce qui est obligatoire dans l'espace de travail et ce qui peut être enlevé. L'objectif est de garder uniquement le nécessaire, de se débarrasser du superflu.

b. Ranger

Le superflu éliminé, il est nécessaire de « trouver une place pour chaque chose et une chose pour chaque place ». C'est à dire qu'il faut déposer les objets utilisés de manière optimale, afin d'éviter les déplacements inutiles.

c. Nettoyer

Le nettoyage de l'espace de travail est nécessaire, autant pour soi que pour les autres personnes. Cela rend l'espace de travail plus agréable et permet de travailler dans un environnement sain.

d. Standardiser

La standardisation de l'espace de travail permet de pouvoir travailler de la même manière à plusieurs endroits différents, en gardant les mêmes habitudes.

e. Respecter

Il est nécessaire de respecter ce qui a été réalisé pour permettre une gestion optimale des objets utilisés et également de limiter les déplacements.

Cet outil est une introduction à la démarche qualité et au Lean dans un environnement qui n'en a pas forcément connaissance. C'est un outil répandu qui ouvre à l'utilisation d'outils plus complexes.

■ Le management visuel

Il repose sur des outils visuels : tableaux, affichages, vignettes par exemple.

Sachant que 83% des informations sont observées par l'œil (23), le management visuel est un outil capital pour piloter une activité.

Selon la même étude (23), la meilleure méthode pour retenir un processus ou une information, est lorsqu'on le fait soit même (90%). L'animation du management visuel est donc essentielle pour impliquer les acteurs dans l'activité pilotée par cet outil.

Il existe plusieurs types de management visuel :

- Le management visuel de position, permet de délimiter une zone par exemple.
- Le management visuel des indicateurs, permet d'animer une réunion avec plusieurs acteurs
- Le management visuel informatif, permet d'informer toute personne passant devant.

C'est un outil puissant pour les managers car il permet de regrouper plusieurs informations et indicateurs ainsi que leur tendance afin d'observer les dérives et de les solutionner. Le plan d'action y est souvent associé ainsi que le suivi de la charge de travail et de la capacité de l'atelier. L'important dans cet outil est de choisir et de suivre des informations et des indicateurs cohérents et représentatifs de ce qui est à suivre.

■ Le diagramme d'Hishikawa et le 5P

Le diagramme d'Hishikawa connu aussi sous la méthode 5M (24) permet d'identifier la cause racine d'un problème selon 5 catégories de cause : Méthode, Matière, Machine, Main d'œuvre ou Milieu. Il est représenté sous forme de diagramme dit « en arête de poisson » (Figure 4).

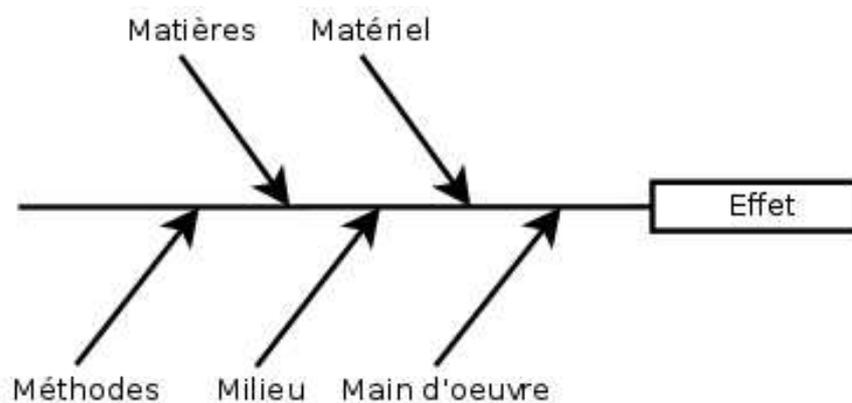


Figure 4: Diagramme d'Hishikawa

L'objectif est d'identifier toutes les défaillances possibles par cause. Une fois la cause identifiée, un outil va permettre de déterminer la cause racine : le 5P.

L'outil 5P ou 5Pourquoi (25) permet de déterminer la cause racine du problème en répétant 5 fois la question suivante : Pourquoi il y a eu ce problème ?

Un exemple des 5P est déroulé sur la Figure 5.

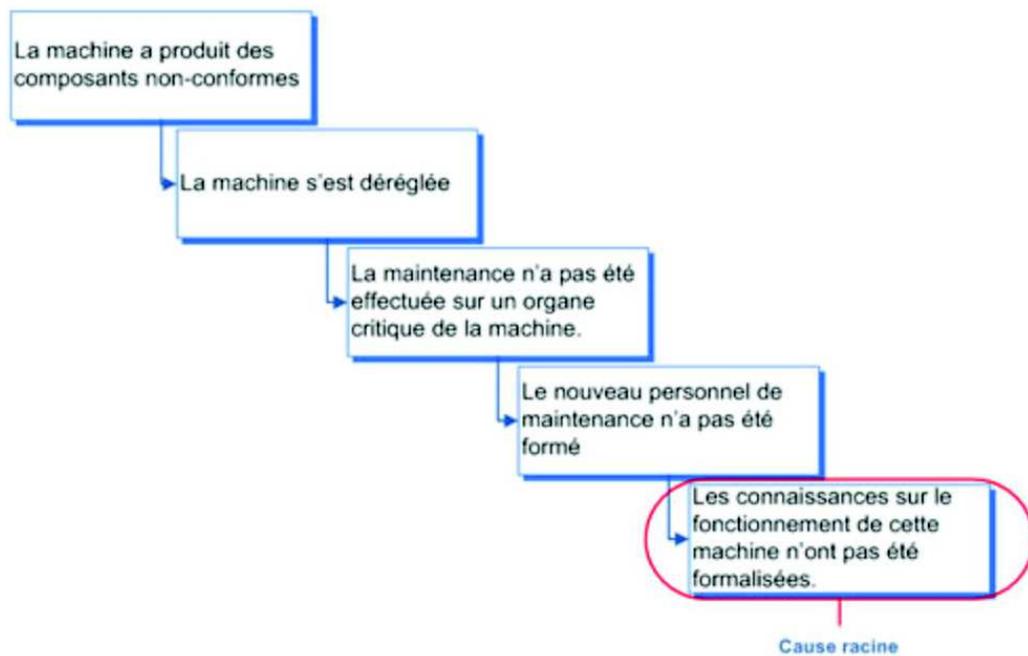


Figure 5: Exemple d'utilisation des 5P(26)

Ces outils combinés vont permettre d'identifier la cause racine du problème et de mettre en place des actions correctives adaptées afin d'éviter que la problématique ne se reproduise.

■ Process flow

Le Process Flow consiste à représenter de manière visuelle toutes les étapes et points décisionnels d'un processus donné. Il permet d'observer schématiquement un processus, augmentant ainsi sa compréhension. Sous cette forme, il est plus facile de visualiser les étapes présentant des dysfonctionnements et ainsi d'identifier des opportunités d'amélioration. Lorsque les étapes du processus pouvant être améliorées sont identifiées, la démarche DMAIC peut alors s'appliquer pour chacune.

C'est un outil qui peut être déployé sur un flux physique ou d'informations. Il est basé sur l'observation de terrain et fait appel à des codes couleurs et des formes afin de représenter les différentes étapes. Ces formes et couleurs peuvent être arbitraires, mais il existe la norme ISO 10628 qui référence les différents symboles utilisés.

Les symboles sont organisés de façon horizontale ou verticale et sont reliés par des flèches. Il est recommandé de ne pas trop diversifier les symboles, afin de garder la bonne compréhension du processus étudié (27).

Quelques exemples de symboles sont visibles sur la Figure 6.

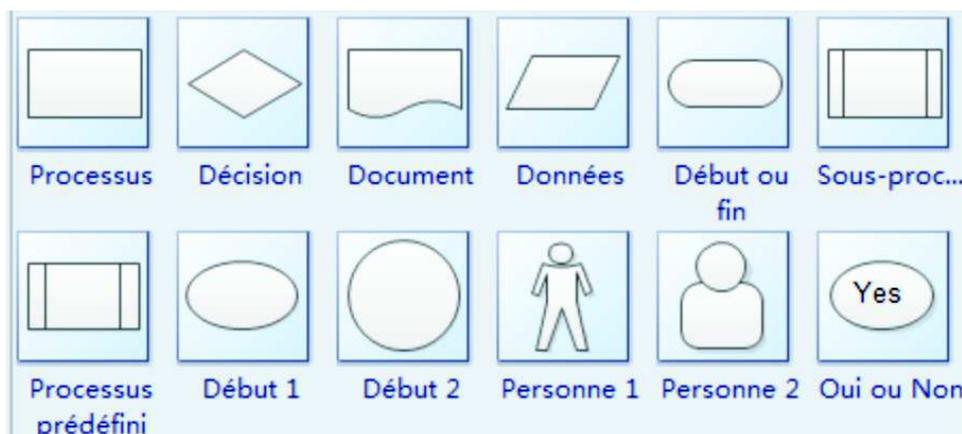


Figure 6: Exemple de symboles issus de la norme ISO 10628 (27)

■ Spaghetti chart (28)

Cet outil, issue de la méthodologie Six Sigma permet de représenter sous forme schématique les déplacements humains, matériel dans un environnement de travail défini.

Ces schémas, représentés sous forme de diagramme, permettent de faire une cartographie des déplacements dans un environnement et sont révélateurs de la complexité des différents déplacements, qui sont des gaspillages, un des sept mudas du Lean.

10. Analyse de risque (29)

L'analyse de risque, connue également sous le nom de méthode AMDEC pour « Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité » est une méthode qui a pour origine la gestion de la qualité.

L'analyse de risque est un outil qui considère le risque comme un aléa et qui peut avoir des conséquences sur l'atteinte d'objectifs. Le but de cet outil est ainsi de déterminer une liste de risques de défaillance. Ces risques sont ensuite classés les uns par rapport aux autres, selon une échelle de criticité commune.

Cette échelle est composée de trois critères : la fréquence, la gravité et la détection.

Afin de déterminer la criticité, chaque indice est noté de 1 à 10, les trois outils sont multipliés entre eux et un score de criticité est obtenu pour chaque risque. Cela permet de hiérarchiser les risques les uns par rapport aux autres et ainsi d'identifier les actions à mettre en place prioritairement.

Un exemple d'échelle d'analyse de risque est présenté en Figure 7.

Cotation	Probabilité d'occurrence de l'événement redouté (vraisemblance)
1	Très rarement (max tous les deux ans)
3	Rarement (une à plusieurs fois par an)
5	Une à plusieurs fois par mois
8	Une à plusieurs fois par semaine
10	Une à plusieurs fois par jour

Cotation	Gravité maximale de l'événement redouté
1	Nulle ou minime : passe inaperçu pour le patient
3	Mineure : gêne légère non médicale pour patient
5	Significative : insatisfaction ou dégradation des soins pour le patient
8	Critique : forte dégradation de l'état du patient
10	Catastrophique: risque vitale pour le patient

Cotation	DéTECTABILITÉ
1	Détection certaine et immédiate
2	Détection probable et immédiate
3	Détection probable mais tardive
4	Détection peu probable
5	IndéTECTABLE

Figure 7: Exemple d'échelle AMDEC (30)

11. Le Standard Work

Le Standard Work ou travail « standard » en français est l'exécution d'une tâche selon la meilleure façon de procéder.

Il permet de garantir la reproductibilité des opérations en permettant d'éliminer les variations pouvant diminuer les performances. Cet outil est utilisé afin qu'une tâche soit effectuée de la même manière par n'importe quelle personne.

Le Standard Work, grâce à la reproductibilité de la tâche, permet d'optimiser la qualité des produits, via la diminution des variations. Cet outil peut être utilisé pour améliorer l'efficacité du travail ou la mise en place de nouvelles tâches : en effet cela permettra d'éviter toute dérive dans l'exécution de ces nouvelles tâches.

Cet outil déployé permet également de former plus facilement les nouveaux arrivants, grâce à la reproductibilité des actions permettant une formation réalisée de la même manière par n'importe quel opérateur (31)(32).

12. La conduite du changement

La conduite du changement est plus une notion qu'un outil. Elle est déployée de plus en plus dans les entreprises car elle permet de maîtriser, en plus des risques techniques, les risques fonctionnels, humains ou encore financiers : c'est ce qui est nommé la résistance au changement.

Cette démarche permet d'accompagner un changement par l'élaboration et la mise en place de solutions futures en collaboration avec les équipes dans des conditions optimales de réussite.

Chacun se voit ainsi expliquer l'impact direct qu'aura le ou les changements proposés afin de faciliter l'apprentissage de ces changements (33).

Au cours d'un projet, les modalités de réalisation et de prise en main du changement par les utilisateurs doivent être définies.

Quatre étapes sont essentielles à l'acceptation du changement et au succès d'un projet :

- Identifier les risques majeurs associés aux changements.
- Coordonner les acteurs du changement.
- Communiquer sur les enjeux des changements afin de faciliter l'adhésion des acteurs concernés.
- Assurer la formation des utilisateurs aux nouvelles pratiques.

Il faut être capable d'amener les améliorations de façon cadrée pour assurer la compréhension et le respect des nouvelles pratiques par les utilisateurs.

Les outils présentés dans cette partie sont des outils courants, logiques et qui peuvent être appliqués à de nombreux cas. Ces outils servent de trame et garantissent une analyse construite de la problématique rencontrée. Il n'est pas nécessaire d'être un professionnel du Lean ou de la méthode Six Sigma pour pouvoir s'en servir, l'objectif n'étant pas de tous les utiliser mais de ne se servir que des plus appropriés au type et à l'envergure du projet.

La partie à venir est une illustration de l'utilisation des outils du Lean dans le cadre d'un projet de simplification de revue de dossiers de lot. L'objectif étant d'améliorer la qualité de la revue ainsi que la performance de ce processus.

Troisième partie : Optimisation du processus de revue
des dossiers de lot au sein du service mirage : un
exemple d'amélioration continue

I. Définir : Objectif de la simplification de la revue de dossier de lot

■ Contexte et objectif

Au sein du service mirage de Sanofi Pasteur Val De Reuil, la revue des dossiers de lots est effectuée par la production puis par l'assurance qualité selon un référentiel, qui décrit les éléments à revoir et les conformités associées.

Les objectifs sont :

- La réalisation d'une revue complète du dossier de lot en 20 jours : 10 jours pour la revue production, 10 jours pour la revue assurance qualité. En campagne grippe, l'objectif de revue est de 6 jours au total, 3 jours pour chaque revue.
- Un en-cours de dossiers de lot à revoir à l'assurance qualité inférieur à 40.
- Un taux de dossiers de lot sans demande de correction (Bons du Premier Coup) à 75%.

Les indicateurs de temps de cycle et de BPC (Bon du Premier Coup) sont suivis par le site de Val de Reuil.

Fin 2016, le temps de revue moyen d'un dossier de lot est de 40 jours : 20 jours pour la production et 20 jours pour la qualité et l'en-cours moyen est de 83 dossiers. Cette durée impacte le temps de cycle de libération des produits et la mise à disposition des vaccins aux patients. De plus, en cas de détection tardive d'écarts, il est plus difficile d'identifier les causes dans le cadre des investigations menées et il est probable que ceux-ci se soient répétés sur plusieurs lots.

Le mirage des produits liquides et lyophilisés a été réuni en 2015 dans un secteur unique. Précédemment, les deux secteurs étaient distincts. Les dossiers de lot et leur

gestion sont différents. Le manque de standardisation des pratiques génère des formations complexes et une difficulté dans l'enchaînement des revues.

De plus, dans le cadre de la promotion des outils « the way we work » au sein de Sanofi Pasteur, l'ensemble des collaborateurs ont pour objectif de simplifier leurs processus.

Au vu de ces éléments, il a été identifié qu'une optimisation était nécessaire afin d'améliorer le temps de cycle de revue des dossiers de lot, le délai de traitement des écarts et ainsi la qualité des produits. Les objectifs étant d'atteindre la cible de 20 jours et d'homogénéiser les pratiques entre la gestion des dossiers de lot des produits liquides et des produits lyophilisés.

■ Présentation du mirage

Le mirage ou inspection visuelle est située entre la répartition des produits injectables et le conditionnement de ceux-ci. C'est une étape obligatoire pour tous les produits injectables, selon les BPF (Ligne directrice 1.90) (5).



Figure 8: Situation du mirage dans la chaîne de production d'un vaccin

Le mirage est destiné à éliminer les unités présentant un défaut, issues de la répartition, sur base d'une liste de défauts et de leurs criticités associées. Cette liste est établie avec l'ensemble des défauts qui peuvent impacter les objets de conditionnement primaire (issus des processus fournisseurs) et ceux pouvant être créés en cours de répartition. Les défauts peuvent être critiques (exemples : fêlure, sous volume, particule exogène), majeurs (exemples : position du bouchon piston, flacon mal serti) ou mineurs (exemples : tâches, rayures). Les équipements et les opérateurs réalisant le mirage sont

qualifiés à la détection et l'éjection des défauts de la liste. L'efficacité de chaque étape de mirage est vérifiée par la réalisation d'un contrôle statistique du Niveau de Qualité Acceptable selon la norme ISO 2859 (34). Un prélèvement d'unités mirées conformes est réalisé tout au long du lot. L'échantillon est miré manuellement et des bornes d'acceptations et de rejets sont fixées en fonction de la criticité du défaut. Par exemple, la borne de rejet des défauts critiques est 1.

Sur le site de Val de Reuil, le service mirage est composé de 3 entités : le service production du mirage des produits liquides et lyophilisés (106 opérateurs et 23 encadrants : 1 Responsable d'Atelier (RA), 5 Adjoints d'Encadrements (AE) et 17 Coordinateur d'Equipe (CE)), du service support production (1 Responsable, 2 Coordinateurs, 5 Techniciens) ainsi que du service assurance qualité opérationnelle (1 Responsable, 2 Coordinateurs, 6 Techniciens).

Plusieurs types de mirage sont en place sur le site :

- Le mirage automatique : 3 lignes permettant de mirer des seringues pré-remplies, 1 ligne permettant de mirer des flacons de produits liquides, 2 lignes permettant de mirer des flacons de produits lyophilisés.
- Le mirage semi-automatique : 4 lignes permettant de mirer des flacons de produits lyophilisés.
- Le mirage manuel : 30 cabines destinées à tous types de produits.

■ Processus de gestion des dossiers de lot

Le processus de gestion des dossiers de lot a été matérialisé à l'aide d'un « Process Flow », qui permet la compréhension des étapes du flux des dossiers de lot. Il a été réalisé par observation, sur le terrain, des acteurs impliqués dans la gestion des dossiers de lot. Le « Process Flow » de gestion des dossiers est visible en Figure 9.

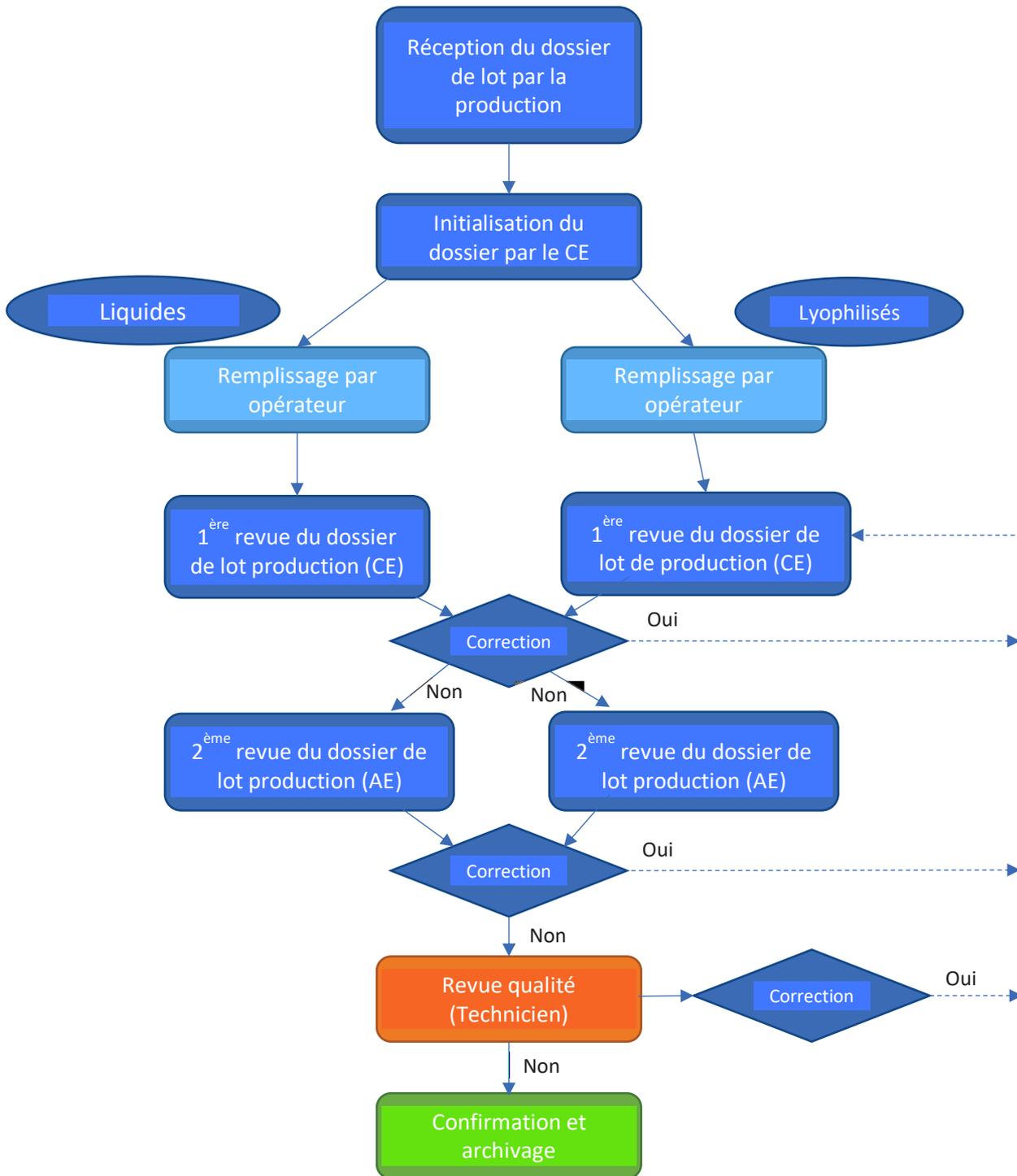


Figure 9: Process flow de revue de dossier de lot

Cet outil permet d'identifier que le nombre d'étapes entre l'édition du dossier de lot et son archivage est important : au minimum 9. Ce nombre peut augmenter en fonction du nombre d'allers-retours nécessaires à la réalisation des corrections.

■ État des lieux et constitution des dossiers de lot

Au sein du service mirage, il existe 16 dossiers de lot différents, en fonction des différents types de mirage et des équipements utilisés.

Les dossiers de mirage automatique sont composés de 80 à 90 pages, ceux du mirage semi-automatique sont composés de 70 à 73 pages, ceux du mirage manuel de 50 à 55 pages.

Chaque revue est composée de la vérification de 97 items, comme par exemple la vérification du respect des BPF, du plan d'échantillonnage, des vides de poste.

Ce temps de revue varie en fonction de la disponibilité des différents acteurs, notamment en phase de correction.

A l'issue de cette étape de définition, il est acté que le projet d'amélioration portera :

- Sur la simplification du flux des dossiers de lot.
- Sur le nombre de dossiers de lot.
- Sur le nombre d'items revus dans les dossiers de lot.
- Aux bornes des mirages liquides et lyophilisés.

La seconde étape de mesure permet d'approfondir la connaissance des processus encadrant le dossier de lot.

II. Mesurer : état des lieux

■ Flux des dossiers de lot en phase de revue

Deux grands types de flux existent : le flux physique des dossiers de lot et le flux humain.

Le flux physique des dossiers de lot est la conséquence des responsabilités de chaque intervenant dans la revue de ceux-ci. Il est similaire entre les produits liquides et lyophilisés et se présentent schématiquement sous cette forme (Figure 10):

Ligne de mirage	Bureau CE	Bureau AE	Bureau Techniciens AQ OP	Bureau AE	Bureau Techniciens AQ Op	Archives AQ Op
Clôture du lot par les opérateurs	Revue production par le CE	Pilotage par des corrections demandées par le CE	Revue qualité	Pilotage des corrections demandées par l'AQ Op	Vérification de la conformité des corrections demandées	Confirmation et archivage des dossiers de lot

Figure 10: Flux humain et physique des dossiers de lot

Les dossiers de lot transitent 7 fois dans 5 lieux différents.

Au cours du processus de revue, il n'est pas possible de savoir à quelle étape se situe un dossier de lot. Il faut demander à chaque acteur de la revue si le dossier se trouve dans son bureau. De plus, le flux n'étant pas sécurisé, l'ensemble des intervenants du mirage ont accès aux dossiers de lot disponibles dans les bureaux. En cas d'emprunt d'un dossier de lot pour consultation (exemple : cas du traitement des anomalies) par une personne non impliquée dans le processus de revue, celui-ci n'est pas facilement retrouvable.

■ Nombre de dossiers de lot

Le service mirage utilise en routine 14 dossiers de lot. Les dossiers de lot sont adaptés aux modes de mirage et aux produits. Ci-dessous, les processus standards de mirage des produits liquides et des produits lyophilisés.

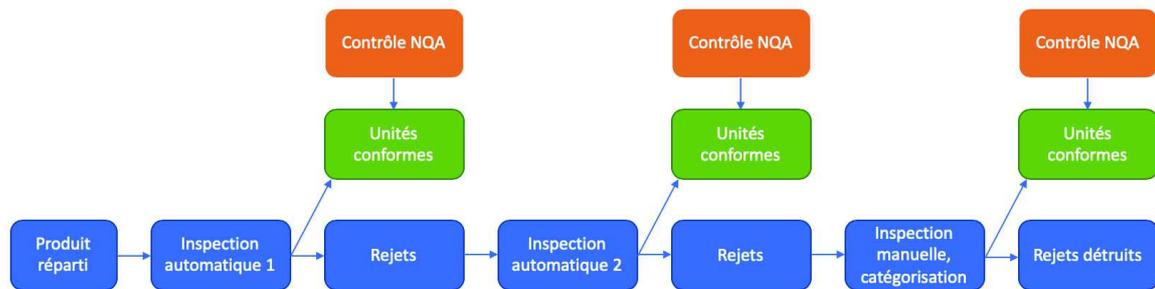


Figure 11: processus standard de mirage des produits liquides

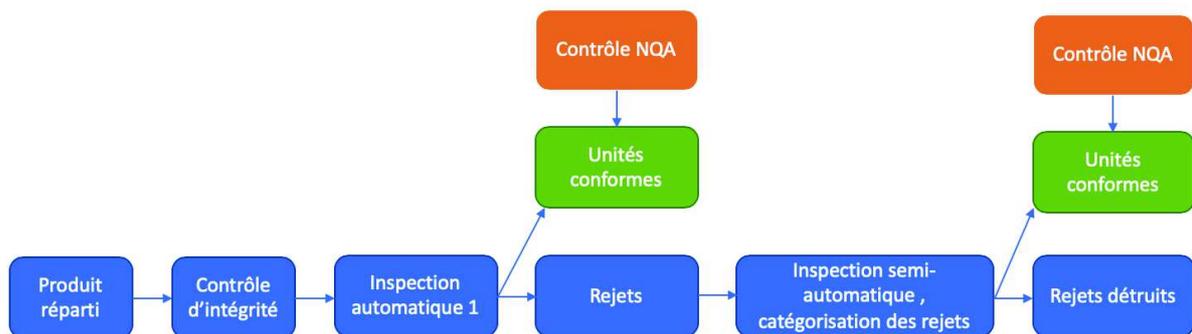


Figure 12: Processus standard de mirage des produits lyophilisés

Du fait de la nature de la seringue, le produit HaVi est uniquement miré manuellement. De plus, les modes de mirage peuvent être adaptés en fonction des besoins pour un lot. Par exemple, en cas de taille de lot faible, seul un mirage manuel peut être effectué.

Ces 14 dossiers sont organisés de la manière suivante :

- 7 dossiers liés à l'équipement utilisé (3 mireuses automatiques seringues produits liquides, 1 mireuse automatique flacons produits liquides, 2 mireuses automatiques flacons produits lyophilisés et 1 contrôle d'intégrité).
- 5 dossiers liés au processus utilisé (1 contrôle d'intégrité, 2 mirages automatiques, 1 mirage semi-automatique, 1 mirage manuel).
- 2 dossiers spécifiques d'un produit : HaVi et Vaxigrip pédiatrique.

Ce nombre de dossiers est important, pour 3 processus standards (produits lyophilisés, produits liquides et HaVi). L'objectif des dossiers adaptés à un équipement, un processus ou un produit est de simplifier son utilisation par l'opérateur (pas de choix d'équipement ni de processus à réaliser lors du renseignement du dossier de lot) et d'être le plus synthétique possible. Cependant, il est constaté que ces deux bénéfices ne sont pas récoltés. En effet, les processus de mirage ont évolué sans entraîner de mise à jour de l'arborescence des dossiers de lot (intégration de la possibilité de choisir le mode de mirage des rejets adapté au taux constaté en temps réel). Ceci génère de nombreuses pages peu utilisées en routine (jusqu'à 30 pages), nécessitant une invalidation lors de l'utilisation des dossiers. De plus, les opérateurs sont polyvalents et les dossiers de lot hétérogènes. Enfin, l'étude des dossiers de lot a mis en évidence la présence d'informations à renseigner en doublons.

L'ensemble de ces éléments participe à l'augmentation du nombre de demandes de corrections lors des différentes revues, ce qui impacte directement le temps de cycle et le BPC (Bon du Premier Coup) : le pourcentage de dossiers « Bon du Premier Coup » est de 53% pour un objectif de 75%. Un dossier est dit « Bon du Premier Coup » lorsqu'il n'y a pas de retours demandés par la qualité, où que ces derniers sont traités dans les 24 heures par les personnes concernées.

Du fait de cette variabilité de dossiers de lot, les temps de revue associés varient également. Le Tableau 1 permet de visualiser le temps effectif passé pour une revue,

ainsi que celui passé pour expliquer les corrections demandées (retours), et vérifier la réponse associée.

	Dossiers de lot produits lyophilisés	Dossiers de lot seringues liquides	Dossiers de lot flacons liquides
Temps de revue moyen production	2h30 minutes revue 0h50 minutes retours	2h30 minutes revue 0h30 minutes retours	3h20 minutes revue 0h45 minutes retours
Temps de revue moyen qualité	1h10 minutes revue 0h20 minutes retours	1h40 minutes revue 0h15 minutes retours	2h00 minutes revue 0h35 minutes retours
Temps total par revue	4h50 minutes	4h55 minutes	7h00 minute

Tableau 1: Temps de revue moyen d'un dossier de lot

Le tableau 2 permet de connaître le temps de cycle moyen pour un dossier sur l'année 2016 :

	Dossiers de lot produits lyophilisés	Dossiers de lot produits liquides
Durée de traitement production	21 jours	21 jours
Durée de traitement qualité	19 jours	20 jours
Durée totale de traitement	40 jours	41 jours

Tableau 2: Durée de traitement des dossiers sur l'année 2016

Il est constaté qu'en fonction des produits, les temps effectifs de revue sont disparates et très inférieurs au temps de cycle moyen constaté sur 2016 ainsi qu'au temps de cycle cible de 20 jours.

Les personnes qui effectuent la revue des dossiers de lot ont à disposition un formulaire de traçabilité joint au dossier, et un référentiel explicitant les items du formulaire de traçabilité. Ces documents ont des formats différents selon que la revue est production

ou qualité. Cependant, les items vérifiés sont similaires. Il y a donc une double vérification de toutes les données du dossier de lot.

Certaines données sont aussi vérifiées en temps réel du mirage, par les opérateurs, car les dossiers de lot prévoient la double vérification d'étapes critiques comme le vide de poste.

■ Revue du dossier de lot et exigences réglementaires

L'optimisation de la revue du dossier de lot doit être réalisée en accord avec les exigences réglementaires :

Le dossier de lot doit être conforme aux procédures du mirage et du site de Val de Reuil, à l'Autorisation de Mise sur le Marché ainsi qu'aux BPF.

La liste des données renseignées dans les dossiers de lot du mirage a été étudiée de façon à en déterminer la criticité de chacune d'entre elle. Il a été identifié :

- Les données critiques, garantissant le respect des processus du mirage et de la qualité du lot (exemples : vide de poste, réconciliation, set de démarrage, contrôle du niveau de qualité acceptable).
- Les données non critiques, nécessaires à la compréhension du déroulement des opérations, sans impact sur les processus de mirage, ni la qualité des lots (exemples : fiches de comptabilisation des rejets, liste des opérateurs ayant participé au lot).

Au vu de ces éléments, le processus de revue des dossiers de lot est simplifiable tant qu'il garantit que les données critiques sont revues par la production et la qualité.

Une analyse de la criticité a été effectuée sur chaque item revu du dossier de lot. La criticité de chaque item est présentée en

Annexes

Annexe 1: Liste des items vérifiés lors de la revue et criticité associéeAnnexe 1.

Pour chacun des items, 4 critères ont été évalués :

- L'item est-il une exigence réglementaire/AMM ?
- L'item est-il une exigence issue des procédures internes ?
- L'item statue-t-il sur la conformité d'un résultat (exemples : contrôle de démarrage du lot, calcul de réconciliation) ?
- L'item apporte-t-il une information pouvant avoir un impact sur la qualité du lot (exemple : annotations)?

Pour chaque oui, un score de 3 est attribué. Pour chaque non, un score de 1. Le score de chaque critère est multiplié, permettant d'obtenir un score de criticité : l'item est considéré comme critique s'il obtient un score supérieur ou égal à 9, et non critique s'il est inférieur.

Le Tableau 3 donne à titre d'exemple la détermination du score d'un item critique et d'un non critique.

Donnée	Exigence réglementaire /AMM	Exigence procédures internes	Conformité attendue	Impact sur la qualité du lot	Total	Criticité
Vide de poste	oui	oui	oui	oui	81	Critique
Bâtonnage des rejets	non	oui	non	non	3	Non critique

Tableau 3: Exemple de score de criticité

■ Pilotage des dossiers de lot

Le pilotage des dossiers des lots est réalisé informatiquement via SAP (logiciel GPAO : Gestion de Production Assistée par Ordinateur). Les intervenants sur le dossier de lot enregistrent le statut de celui-ci dans SAP. Il existe 3 étapes :

- La clôture de la production : le dossier de lot est arrivé en revue production.
- La clôture de la revue de production : le dossier de lot est arrivé en revue qualité.
- La clôture de la revue qualité : le dossier de lot est prêt pour libération.

3 étapes sont suivies informatiquement alors que chaque dossier de lot transite au minimum 7 fois dans 5 lieux différents. En stade de revue, il n'est pas possible de savoir facilement où se trouve physiquement un dossier de lot.

III. Analyser : identification des leviers d'amélioration

■ Simplification du flux des dossiers

Concernant le flux des dossiers de lot, trois leviers ont été identifiés :

- La diminution du nombre de changements de localisations et d'interlocuteurs.
- La sécurisation du flux des dossiers de lot.
- La création d'un processus d'emprunt des dossiers de lot.

■ Simplification des dossiers

Les mesures réalisées sur les dossiers de lot ont permis d'identifier trois axes d'amélioration :

- L'homogénéisation des dossiers de lot entre les produits liquides et lyophilisés.
- L'élimination des redondances et amélioration de la chronologie des étapes de mirage.

- La diminution du nombre de trames de dossiers existantes en fusionnant les trames similaires.

■ La simplification de la revue

Concernant les étapes de revue, deux actions ont été identifiées :

- La redéfinition des étapes à vérifier par la production et la qualité afin d'éliminer les redondances de vérifications entre ces deux secteurs.
- La fusion et simplification du référentiel et des fiches de revue des dossiers de lot.

■ Le pilotage des dossiers de lot

Le constat concernant le pilotage des dossiers de lot amène l'identification de l'action suivante :

- La création d'un pilotage visuel des dossiers de lot.

Un plan d'action résumant l'ensemble des actions d'amélioration ainsi que les délais et les acteurs est disponible en Annexe 2.

IV. Innover : mise en place des actions d'améliorations

■ Simplification du flux des dossiers

a. Diminution du nombre de changements de localisations et d'interlocuteurs

Un brainstorming a été réalisé entre la production et la qualité ayant pour objectif de simplifier le flux de dossiers de lot. Les points suivants ont été identifiés :

- La revue production et la revue qualité sont obligatoires et distinctes.
- Le processus des revues est à la main de l'atelier mirage.
- La valeur ajoutée du suivi des corrections par les AE n'est pas démontrée. En effet, l'objectif de ce suivi par l'AE est pédagogique. Le manager doit expliquer son erreur à l'opérateur afin d'éviter la récurrence.
- L'activité de suivi des corrections n'est pas prioritaire dans l'activité des AE. La charge des AE ne permet pas de réaliser le suivi des corrections dans le délai permettant de respecter le temps de cycle de 3 jours (grippe) ou 10 jours (autres produits).

Ce travail conjoint a permis d'identifier l'amélioration suivante : la suppression des étapes de pilotage des corrections par les AE. Le traitement des corrections est désormais effectué directement entre les CE et les opérateurs ou entre la qualité et les personnes concernées (opérateurs ou CE).

Pour rappel, le flux minimum d'un dossier était le suivant :

Ligne de mirage	Bureau CE	Bureau AE	Bureau Techniciens AQ Op	Bureau AE	Bureau Techniciens AQ Op	Archives AQ Op
Clôture du lot par les opérateurs	Revue production par le CE	Pilotage par des corrections demandées par le CE	Revue qualité	Pilotage des corrections demandées par l'AQ Op	Vérification de la conformité des corrections demandées	Confirmation et archivage des dossiers de lot

Figure 13: Flux du dossier lors de la revue

Le nouveau flux de dossier, après application de cette modification est représenté ci-dessous :

Ligne de mirage	Bureau CE	Bureau Techniciens AQ Op	Archives AQ Op
Clôture du lot par les opérateurs	Revue production et corrections avec les opérateurs	Revue qualité et corrections avec les opérateurs	Confirmation et archivage des dossiers de lot

Figure 14: Flux des dossiers de lot après mise en place des actions

Deux étapes du flux du dossier ont été supprimées. Il s'agit des deux étapes les plus chronophages dans le temps de cycle de revue des dossiers de lot.

Deux créneaux horaires ont été fixés, pour recevoir les personnes devant réaliser une correction. Cela permet d'accompagner les corrections et de les grouper afin de ne pas perturber les correcteurs dans leurs autres tâches quotidiennes.

Le rôle pédagogique est maintenu. De plus, l'échange entre les protagonistes directement impliqués dans ce processus permet d'identifier des améliorations à apporter à la documentation, et ainsi d'éviter le risque de récurrence d'erreurs.

b. Sécurisation du flux des dossiers de lot

La mise en place du flux simplifié des retours permet de limiter le nombre de zones de stockage des dossiers de lot.

Un 5S a été déployé et a permis de définir les zones de stockage identifiées suivantes au sein de l'atelier mirage :

- Bureau des CE produits lyophilisés.
- Bureau des CE produits liquides.
- Bureau des techniciens assurance qualité mirage.

Dans chaque bureau, une armoire fermant à clés a été installée afin de recevoir les dossiers de lot. Les étagères correspondent aux statuts des dossiers de lot : à revoir, en cours de revue, en attente de corrections, corrections à vérifier, à transférer à l'étape suivante.

Un contrôle d'accès par badge a été mis en place pour chacun de ces bureaux. Dans chacun des bureaux, une zone de correction a été définie afin de les réaliser sur place.

c. Création d'un processus d'emprunt des dossiers de lot

La mise en place du flux simplifié ne résout pas une autre problématique : l'absence de traçabilité lorsqu'un dossier est emprunté par une personne de l'atelier, ou extérieure à celui-ci.

Afin de sécuriser ce flux d'emprunt, un registre d'emprunt a été créé. Il s'agit d'un cahier où l'emprunteur doit noter son nom, la date d'emprunt, le numéro du dossier de lot emprunté ainsi que son statut. Lorsqu'il a fini de le consulter, il enregistre la date de retour sur le registre puis le replace dans l'armoire.

■ Simplification des dossiers

a. Optimisation des dossiers de lot des produits liquides et lyophilisés

Une analyse d'écart a été réalisée entre les dossiers de lot des produits liquides et lyophilisés, par l'assurance qualité et les CE de production. Ce travail a permis de mettre en évidence que même sur les processus communs de production, les trames de dossiers de lot sont différentes.

Les processus communs sont les suivants :

- Préparation du dossier de lot.
- Paramétrage des machines.
- Étiquetage et gestion des étiquettes.
- Vide de poste.
- Passage du set de démarrage.
- Étape de mirage.
- Étape de mirage des rejets.
- Contrôles du niveau de qualité acceptable.
- Réconciliations.

- Gestion des taux de rejets.
- Prélèvement des échantillons pour le contrôle qualité.
- Engagements production et qualité.

Les principales différences identifiées sont :

- La chronologie des étapes dans les dossiers de lot.
- Des dossiers de lot organisés par lot et par journée (produits lyophilisés) ou par lot (produits liquides).
- Le nombre d'étapes double vérifiées par la production.

A l'issue de cette analyse, un brainstorming a été réalisé avec une équipe élargie, incluant des opérateurs, afin de définir la chronologie commune des étapes dans les dossiers de lot des produits lyophilisés et liquides. Toutes les équipes ont été consultées et les propositions de celles-ci ont été compilées dans un fichier Excel. Ce travail a aussi permis de remonter les améliorations identifiées par les opérateurs.

Un code couleur a été prévu :

- Vert : les modifications proposées par au minimum trois équipes – modifications acceptées sans validation hiérarchique.
- Orange : les modifications proposées par deux équipes – modifications à faire valider par la hiérarchie.
- Rouge : les modifications proposées par une équipe – modifications à faire valider par la hiérarchie.

Un exemple de compilation des modifications est visible en Figure 15.

Compilation des modifications de revue de la chronologie des dossiers de lot			
Equipe 1	Equipe 2	Equipe 3	Equipe 4
§1.4 : passer l'étape 1 après l'étape 3	§1.4 : passer l'étape 1 après l'étape 3	§1.4 : passer l'étape 1 après l'étape 3	§1.4 : passer l'étape 1 après l'étape 3

§2.1 Ajouter un visa	§1.7 à fusionner avec §1.8	§1.7 Supprimer l'étape 3 (redondante)	§1.7 à fusionner avec §1.8
§2.4 Etape 3 n'existe plus	§2.4 Etape 3 n'existe plus	§2.1 Ajouter un visa	§2.4 Etape 3 n'existe plus

Figure 15: Exemple de modifications à effectuer dans les dossiers de lot en fonction des équipes de production

En synthèse, les propositions vertes aboutissent à la définition des étapes chronologiques constitutives des dossiers de lot :

- Préparation du mirage.
- Mirage automatique.
- Mirage automatique des rejets.
- Mirage semi-automatique des rejets.
- Mirage manuel.
- Finalisation du mirage.

Ainsi qu'à une organisation similaire des sous étapes (exemples : vide de poste, réconciliations).

De plus, chaque partie ou sous partie non utilisée en cours de lot peut être invalidée en cochant une case « NA » (Non Applicable). Il n'est plus nécessaire d'invalider des étapes ou sous étapes en barrant, datant et visant. Cela pouvait représenter jusqu'à 30 pages.

Enfin, certaines redondances ont été éliminées : le report des mêmes quantités sur plusieurs pages du dossier de lot et la signature de conformité d'un résultat qui était réalisée trois fois.

La modification des dossiers de lot a été réalisée en prenant en compte toutes les propositions vertes. Cette version a été présentée et approuvée par l'encadrement production et qualité. Les propositions oranges et rouges ont été évaluées par l'encadrement, 4 ont été refusées.

En conclusion, sur les 52 propositions vertes, oranges et rouges, 48 ont été acceptées.

Il a aussi été statué que les dossiers de lot seraient organisés par lots et non plus par journée. Enfin, seules les étapes du démarrage de lot (paramétrage des machines, vide de poste, passage de set de démarrage) seront doubles vérifiées par la production, en temps réel, afin de garantir le bon déroulement de celui-ci.

A l'issue de cette étape, les dossiers de lot prennent en compte la voix du terrain, ce qui garantit une mise en œuvre facilitée des nouvelles versions de ceux-ci.

b. Diminution du nombre de trames de dossiers de lot existantes

Le travail d'homogénéisation et d'optimisation des dossiers de lot a permis de créer des trames semblables, ce qui a facilité l'identification des opportunités de fusion de celles-ci.

Ainsi, les trames suivantes ont été identifiées :

- Dossier de lot des produits liquides seringues mirés automatiquement.
- Dossier de lot des produits liquides flacons mirés automatiquement.
- Dossier de lot des produits lyophilisés mirés automatiquement.
- Dossier de lot des produits mirés manuellement.

Les trois dossiers de lot seringues ont été fusionnés en un. Les trois dossiers de lot produits lyophilisés ont été fusionnés en un. Les 5 dossiers de lot liés au processus utilisé ont été supprimés. Les 2 dossiers spécifiques produits ont été supprimés et remplacés par un dossier de lot mirage manuel commun à tous les produits. Cette réorganisation a pu être envisagée grâce à la mise en place de l'invalidation facile, via la case « NA », des parties non utilisées.

Ces différentes modifications ont permis plusieurs améliorations :

- Un gain de temps lors du renseignement des dossiers de lot par les opérateurs ainsi que lors des revues production et qualité.
- Une mise à jour des dossiers plus réactive et plus flexible.
- Une polyvalence des opérateurs favorisée.
- Une formation plus rapide pour les nouveaux arrivants.

■ La simplification de la revue

a. Redéfinition des étapes à vérifier par la production et la qualité

Lors de la phase d'observation, il a été identifié que les mêmes items sont vérifiés par la production et la qualité. Dans les BPF, la production est garante des données renseignées dans le dossier de lot et de la conformité des étapes réalisées. Pour la qualité, l'objectif est de vérifier la conformité des étapes réalisées aux documents applicables ainsi que les bonnes pratiques d'écriture.

L'analyse de criticité réalisée précédemment a permis plusieurs modifications sur les fiches de revues :

- Les items évalués non critiques, sont vérifiés par un opérateur différent de celui qui les a renseignés. Il n'y a plus de revue production de ces items. L'assurance qualité opérationnelle, s'assure du bon respect de ces règles.
- Les items évalués critiques, sont vérifiés par l'encadrement en temps réel, sur ligne de production. Il n'y a plus de revue production de ces items. L'assurance qualité opérationnelle, s'assure de la conformité de ces étapes.
- Les items évalués critiques et non vérifiables en temps réel (exemple : réconciliations, taux de rejets) sont vérifiés lors de la revue du dossier de lot par la production puis par l'assurance qualité opérationnelle.

Pour illustrer ce changement, l'exemple de la revue des formulaires de catégorisation des rejets au mirage est présenté :

Ces formulaires sont remplis par les opérateurs afin d'enregistrer toutes les unités défectueuses, par catégorie de défauts (exemple : sous volume, rayure, fêlure). Une unité défectueuse correspond à un bâton. Lorsque le formulaire est rempli, les totaux de défauts sont réalisés pour chaque catégorie. Ces données sont non critiques car elles ne sont pas utilisées pour statuer sur la conformité d'un lot. Ces formulaires étaient complétés par les opérateurs, puis vérifiés par un autre opérateur et à nouveau vérifiés lors des revues production et qualité. Ils sont maintenant complétés par un opérateur, puis vérifiés par un second. L'assurance qualité opérationnelle s'assure que les règles d'écritures sont respectées.

Pour certains lots, il pouvait y avoir plus de 200 feuilles à vérifier, comprenant chacune une vingtaine de défaut. La vérification des règles d'écritures et des quantités de bâtons ainsi que des totaux pouvait prendre jusqu'à 5 heures. Suite à cette simplification, la vérification effectuée par l'opérateur est réalisée en temps réel de la production. Il n'y a plus de revue production. Le temps de la revue qualité est d'une heure maximum, soit une diminution de 80%.

b. Optimisation de la revue qualité

Lors de l'état des lieux, il a été identifié que le référentiel de revue des dossiers de lot ainsi que les fiches de revue n'étaient plus adaptés à la chronologie de ceux-ci. De plus, les modifications réalisées dans le cadre de ce projet, devaient être prises en compte dans les processus de revues des dossiers de lot.

Il existe deux procédures encadrant le processus de revue qualité : la fiche de revue qui permet d'enregistrer la conformité de chaque item, et le référentiel qui indique le critère de conformité.

La situation avant modification est présentée en Figure 16.

Schéma fiche de revue		
Etape	Vérifications à effectuer	Commentaire
Etape 1	Point A <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Etape 2	Point A' <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC Point B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Etape 3	Point C <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC Point D <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC Point E <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Etape 4	Point F <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC Point G <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC Point H <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC Point I <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC Point J <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Etape 5	Point K <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC Point L <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC Point M <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	

Schéma Référentiel de revue		
Etape	Vérifications à effectuer	Critères de conformité
Etape 1	Point A	Vérifier les BPF
Etape 2	Point A' Point B	Vérifier les normes Vérifier le pourcentage
Etape 3	Point C Point D Point E	Vérifier l'information de X Vérifier la réconciliation Présence de tel procédure

Figure 16: Schémas simplifié des fiches de revue et du référentiel de revue

Le brainstorming réalisé avec les techniciens qualité a abouti à une fusion des deux documents. En plus de la mise à jour de la chronologie des étapes à vérifier, un travail de simplification de la partie critères de conformité du référentiel de revue a été réalisé afin d'aboutir au format suivant :

- Étape à vérifier.
- Source de l'information : il s'agit des documents où trouver les critères de conformité de l'item vérifié.
- Objet de la vérification : il s'agit des items à vérifier pour chaque étape.
- Conformité.
- Commentaires.

Un schéma présentant la nouvelle fiche de revue est présenté en Figure 17.

Référentiel et fiche de revue de l'AQ Op pour des produits liquides				
N° Lot:		Visa revue AQ OP terrain :		Visa revue AQ Op:
Etape	Source de l'information	Objet de la vérification	Conformité	Commentaires
Etape A	Dossier de lot Procédure X	<ul style="list-style-type: none"> • BPF respectées sur l'ensemble du dossier 	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Etape B	Dossier de lot Procédure Y	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Les mentions présentes sont concordantes</i> • Procédure Y présente et conforme 	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Etape C	Procédure Z	<ul style="list-style-type: none"> • Vide de poste correctement réalisé • <i>Vérification de vide de poste correctement réalisée</i> • Consignes particulières respectées 	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	
Etape D	Annexe 1	<ul style="list-style-type: none"> • <i>L'annexe 1 est présente</i> • <i>Les informations présentes sur l'annexe 1 sont conformes à la procédure M</i> 	<input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> NC	

Figure 17: Fiche de revue après modifications

La fusion des deux documents nécessaires à la revue à trois avantages : la compilation de toutes les informations permettant la revue des dossiers de lot sur une même page, ce qui rend ce standard de travail synthétique et facile d'utilisation. Une mise à jour facilitée car un seul document est désormais disponible pour cette étape de revue. Enfin, une formation des nouveaux arrivants améliorée grâce à un standard simple, complet et compréhensible.

A ces améliorations s'ajoute le déploiement de la revue dynamique. Tous les items doubles vérifiés sur ligne par la production, peuvent être revus par la qualité avant la clôture du dossier de lot en fin de mirage. Par conséquent, il est désormais possible de réaliser une revue qualité de ceux-ci en temps réel, ce qui facilite les corrections et favorise les échanges entre la production et la qualité sur le terrain. La fiche de revue identifie en gras, souligné et italique, les items pouvant être vérifiés par la qualité directement sur les lignes de mirage.

■ Le pilotage des dossiers de lot

Le dernier axe d'amélioration identifié est l'absence de pilotage de dossiers de lot : il est difficile de savoir à quelle étape se situe un dossier de lot.

a. Création d'un pilotage visuel des dossiers de lot

Le pilotage visuel des dossiers de lot est en place dans le secteur de la répartition liquide. Un benchmark a été réalisé dans ce secteur, où un tableau à fiches en T (une fiche par lot) suit l'avancement des dossiers de lot en cours de revue, par jour et par secteur (production et qualité). Il a été statué que ce processus serait adapté au mirage.

Au sein du mirage, la réflexion sur l'adaptation de cet outil a abouti au cahier des charges suivant :

- 2 tableaux : un pour les produits liquides et un pour les produits lyophilisés.
- 2 parties : une partie production et une partie qualité.
- Un pilotage journalier pour la production intégrant les temps de cycles impartis ainsi que leur statut SAP : délai de déclaration de fin lot, délai de revue du dossier de lot et délai de correction des retours production.
- Un pilotage par étape pour la qualité : revue, retours qualité vers production, retours production vers qualité.
- Un standard d'utilisation des tableaux.

Les tableaux de pilotage ont été accrochés dans le couloir principal, permettant à chaque acteur de la revue de suivre l'avancement d'un dossier.

La Figure 18 montre les tableaux de pilotage visuel installés.

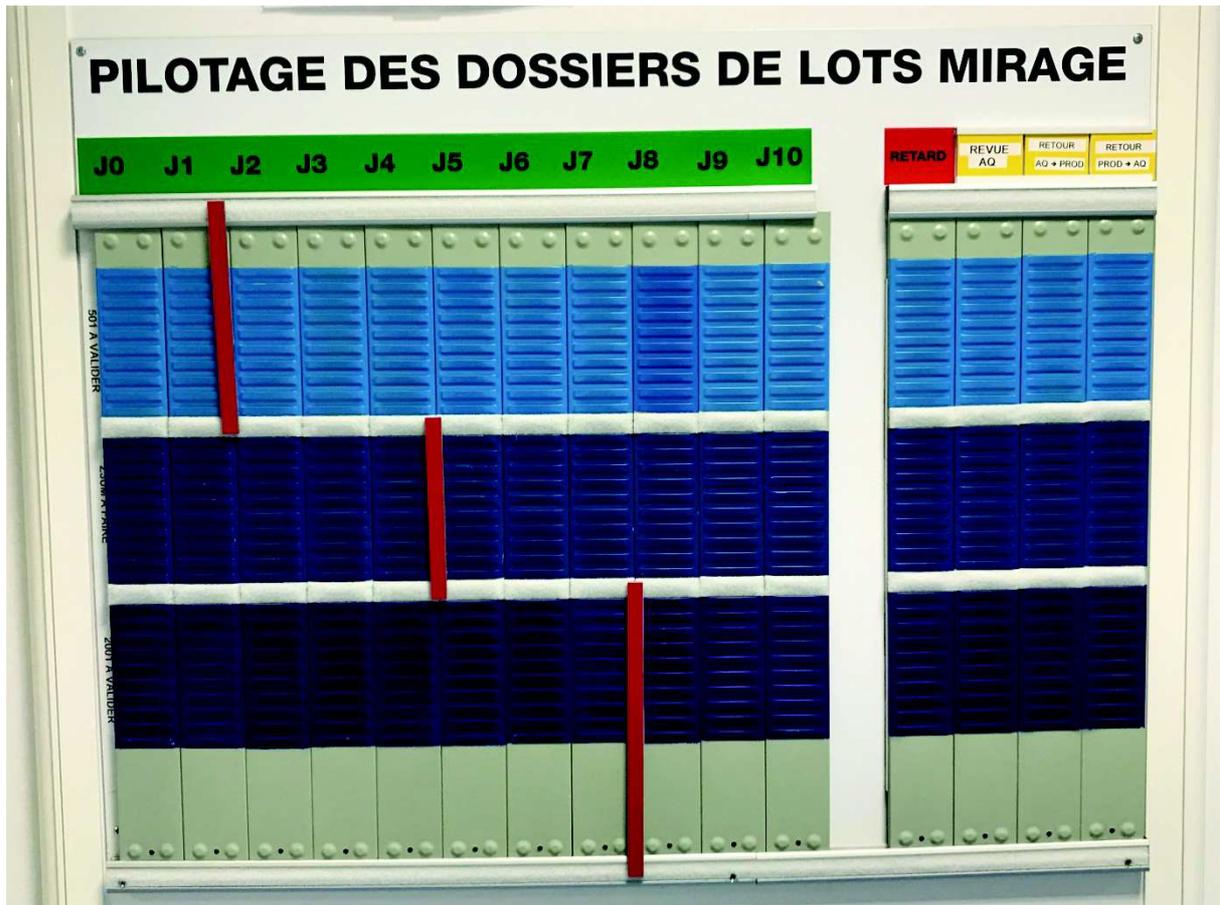


Figure 18: Tableau de pilotage des dossiers de lot

Le tableau est séparé en deux parties verticales : la partie production à gauche et la partie qualité à droite. La colonne retard est commune aux deux secteurs.

La partie production est séparée en trois parties horizontales (correspondant aux différentes teintes de bleu) afin de piloter les statuts SAP et en trois parties verticales (les délimitations rouges) afin de piloter les temps de cycles :

- Déclaration de fin de lot : jours 0 et 1.
- Revue du dossier de lot : jours 2 à 4.
- Correction des dossiers de lot (retours) : jours 5 à 7.

Ainsi, le temps de revue production est fixé à 8 jours, afin d'avoir deux jours supplémentaires si nécessaire.

Deux standards ont été créés :

- Le standard « animation pilotage des dossiers de lot » : il décrit la fréquence de pilotage (tous les matins), le code couleur des fiches en T, les questions à se poser dans le cadre du pilotage. Ce standard est présenté en Annexe 3.
- Le standard « gestion visuelle des dossiers de lot » : il décrit comment faire avancer les fiches en T en fonction des étapes et comment identifier les lots prioritaires. Ce standard est visible en Annexe 4.

b. Utilisation quotidienne des tableaux de pilotage

Lorsqu'un dossier d'un lot miré est réceptionné pour la revue production, une fiche en T est créée. Les informations suivantes sont indiquées :

- Numéro de lot.
- Quantité d'unités mirées.

Elle est ensuite positionnée dans la colonne J0 : le cycle de revue commence. La fiche en T est déplacée au fur et à mesure des étapes de revue production et qualité. Une fois la revue effectuée, la fiche en T est détruite.

Le principe de fonctionnement est détaillé en Annexe 5.

La Figure 19 représente un tableau en activité de routine ainsi que les standards d'utilisation de celui-ci.

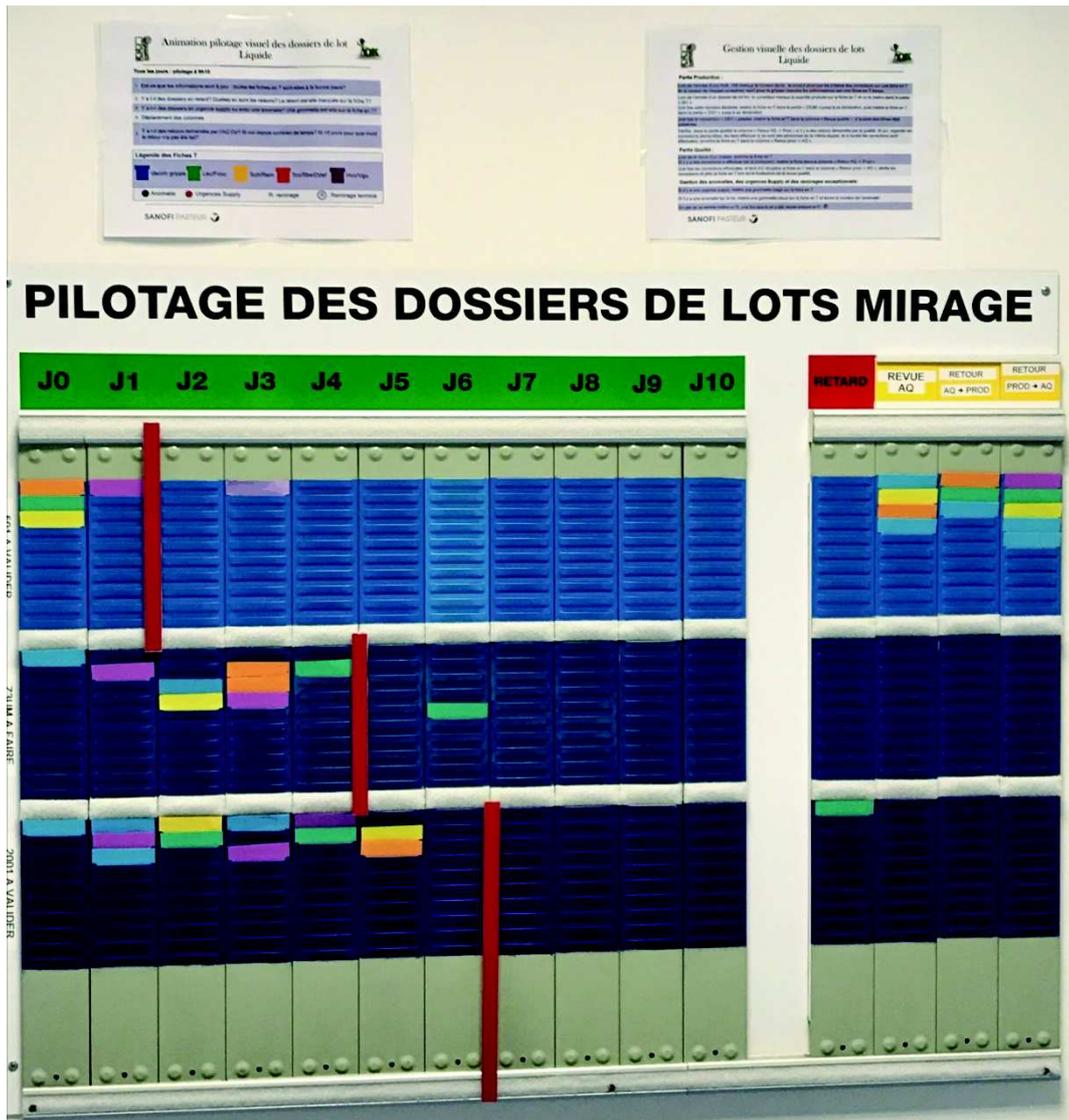


Figure 19: Tableau de pilotage des dossiers de lot mirage en utilisation courante

La mise en place de ces tableaux permet :

- De piloter l'avance-retard de la revue pour chaque dossier de lot.
- De connaître le statut des lots : prioritaire, sous anomalie, à remirer.
- D'identifier les lots à revoir en priorité pour la journée.
- D'escalader au management des points de blocages.
- De connaître la situation géographique de chaque dossier de lot.
- De coordonner les activités de revue entre la production et la qualité.
- De lisser la charge de l'activité de revue sur tous les jours de la semaine.
- De favoriser l'échange production - assurance qualité.

La mise en place de ces tableaux a été accompagnée d'une formation auprès des utilisateurs. Puis, une phase d'accompagnement a été réalisée durant trois semaines afin de répondre aux questions et d'identifier des optimisations.

Après quelques semaines d'utilisation, il en résulte une amélioration du temps de cycle de revue des dossiers de lot, une fiabilisation du flux des dossiers de lot et une meilleure coopération entre les acteurs de la revue production et assurance qualité.

V. Contrôler : suivi des actions d'amélioration

Cette dernière partie permet d'évaluer l'efficacité des actions déployées. Les actions de simplification et de pilotage des flux ont été mises en œuvre en semaine 18 (année 2017). Les actions de simplification des dossiers de lot et de la revue ont été mises en œuvre en semaine 25 (année 2017). Pour apprécier les résultats du projet, plusieurs indicateurs ont été choisis :

- Le nombre de dossiers en attente de revue à l'assurance qualité.
- Le temps moyen de traitement d'un dossier.
- Le taux de dossiers de lot « Bon du Premier Coup ».

L'évolution de ces indicateurs témoignera de l'efficacité des changements réalisés sur le processus de revue des dossiers de lot de l'atelier mirage. Dans le même temps, ces indicateurs seront surveillés afin de déceler d'éventuels points d'améliorations.

■ Nombre de dossiers en attente de revue à l'assurance qualité

L'objectif initial du projet était de passer à un en-cours de dossiers inférieur à 40. L'en-cours de dossiers avant les premiers changements, mis en place en semaine 18, était de 83 dossiers de lot aux bornes du mirage. La mise en place de ces changements a permis une nette diminution de l'en-cours, passant de 83 dossiers à 38 dossiers en un mois. La

seconde vague de modifications, mise en œuvre en semaine 25, a permis de confirmer la tendance observée, à savoir une diminution du nombre de dossiers en-cours de revue jusqu'à atteindre le nombre de 4 dossiers en semaine 34 (fin du projet). L'évolution du nombre de dossiers en attente de revue est visible en Figure 20.

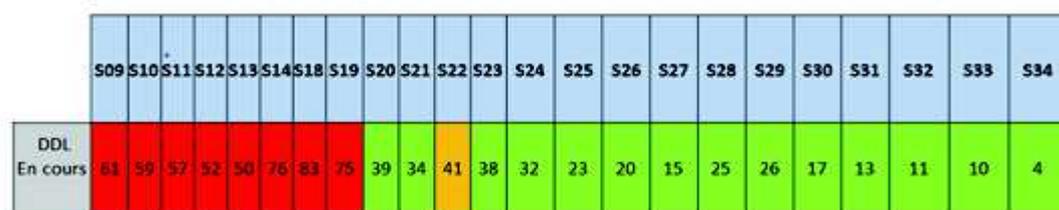


Figure 20: Suivi du nombre de dossiers en attente de revue qualité

■ Temps moyen de traitement d'un dossier

L'objectif du projet était de diminuer le temps de cycle moyen de 33%, pour atteindre la cible de 20 jours.

L'impact des améliorations déployées dès la semaine 18 est constaté sur le temps de cycle de revue des dossiers de lot qui est diminué de 19% en deux mois, aussi bien sur la revue production que sur la revue qualité, passant d'un temps de cycle moyen de 32 à 26 jours.

La mise en place de toutes les modifications a permis une diminution de 81,25% du temps de cycle moyen, passant d'un temps cycle global de 32 jours à 6 jours dès les mois de juillet et août. L'objectif principal est dépassé.

Le détail de la diminution du temps de cycle production et qualité est visible sur le Tableau 4.

Période	Nombre de dossiers revus	Temps de cycle moyen	Temps de cycle moyen production	Temps de cycle moyen qualité
Janvier - Avril (semaines 1 à 17)	345	32 jours	15 jours	17 jours
Mai - Juin (semaines 18 à 26)	261	26 jours	12 jours	14 jours
Juillet - Août (semaines 27 à 34)	197	6 jours	3 jours	3 jours

Tableau 4: Comparaison des temps de cycle moyen avant/après mise en place des modifications

■ Le taux de dossiers de lot « Bon du Premier Coup »

L'objectif de cet indicateur est d'obtenir un taux de dossiers « Bon du Premier Coup » à 75% après revue par l'assurance qualité.

Au début du projet, le taux de bon du premier coup aux bornes de l'atelier mirage était de 53%. La mise en place de la première vague d'amélioration n'a pas eu d'effet significatif sur le BPC, passant de 53 à 55% fin juin 2017.

La seconde vague d'améliorations, ainsi que l'action pédagogique des retours qualités en direct aux opérateurs et encadrants de production a permis d'améliorer le BPC. Le nombre de dossiers BPC à la fin du projet (août 2017) est de 76%, légèrement au-dessus de la cible initiale.

Afin de pérenniser ce résultat, un outil de suivi journalier du BPC a été développé. Il permet d'alerter lorsque le BPC est inférieur à 80%. La cause de non « Bon du Premier Coup » est déterminée en temps réel et des actions adaptées sont définies pour y remédier. Cet outil est visible en Figure 21. Tous les dossiers revus sont notés dans la colonne bleue. Les dossiers ayant un BPC non conforme sont aussi reportés dans la colonne orange et rouge. Pour respecter les 80%, une tolérance de 2 dossiers de lot non conformes sur 10 est fixée.

Suivi du BPC liquide Mirage											
Mois : Septembre											
Lot N°10		Lot N°20									
Lot N°9		Lot N°19									
Lot N°8		Lot N°18									
Lot N°7		Lot N°17									
Lot N°6		Lot N°16									
Lot N°5		Lot N°15		Lot N°25							
Lot N°4		Lot N°14		Lot N°24							
Lot N°3	Lot N°9	Lot N°13		Lot N°23							
Lot N°2	Lot N°8	Lot N°12		Lot N°22							
Lot N°1	Lot N°4	Lot N°11		Lot N°21	Lot N°23						
DDL revus	DDL NCF	DDL revus	DDL NCF	DDL revus	DDL NCF	DDL revus	DDL NCF	DDL revus	DDL NCF	DDL revus	DDL NCF

Figure 21: Outil de suivi du BPC

Depuis la mise en place de ce pilotage en septembre 2017 et jusqu'à décembre 2018, le BPC n'est pas descendu en dessous des 75%. Il est en moyenne de 92%.

■ Conclusion

A la fin du projet, les acteurs impliqués dans la vie des dossiers de lot ont été interrogés afin d'exprimer leur ressenti sur les améliorations mises en place. Il en ressort :

- Des dossiers de lot simples, clairs et sans redondance.
- Un flux des dossiers de lot optimisé, permettant d'accéder rapidement à ceux-ci.
- Un flux de revue Lean, limitant le nombre d'intervenants.
- Une interaction forte entre la production et la qualité.
- Un pilotage efficace, permettant de maîtriser les en-cours et les temps de cycle.

Les en-cours de dossiers de lot étant maîtrisés en production et en qualité, le suivi de cet indicateur n'était plus pertinent. Deux indicateurs ont donc été maintenus en

routine, en plus du pilotage journalier des dossiers de lot : le suivi du temps de cycle des dossiers de lot ainsi que le taux de « Bon du Premier Coup ».

Ces optimisations ont permis d'élever le niveau de qualité du processus de revue des dossiers de lot car celui-ci a été fiabilisé, sécurisé et est devenu plus robuste. Le niveau de réactivité a aussi été augmenté grâce à la diminution des temps de cycle et au pilotage des en-cours. L'ensemble de ces gains servent la compétitivité de l'entreprise.

Conclusion générale

Si le projet d'optimisation du processus de revue des dossiers de lot est une réussite, c'est parce que chaque étape du DMAIC a été respectée, ce qui a permis d'utiliser les outils adaptés à chacune de celles-ci. La bonne conduite de ce projet a aussi permis d'impliquer tous les collaborateurs et de prendre en compte l'ensemble des problématiques du processus de revue. Enfin, le respect des étapes garantit que les données analysées sont exhaustives aboutissant ainsi à l'identification de solutions adaptées. Les gains obtenus augmentent le niveau de qualité du processus ainsi que sa performance. Ce projet est l'illustration que l'amélioration au service de la qualité permet d'augmenter la compétitivité de l'entreprise.

La méthode Lean est facile à mettre en œuvre pour des projets de petite envergure. Cependant, elle n'est pas adaptée au pilotage de projets « long terme » tel que le transfert d'un produit, l'installation d'un équipement ou la création d'un bâtiment qui nécessitent l'utilisation d'outils spécifiques de planification et de coordination.

L'utilisation de la méthodologie Lean, uniquement pour servir la performance, peut conduire à mettre en œuvre des solutions inadaptées aux collaborateurs, par exemple, l'augmentation des cadences de production pouvant accroître le risque de troubles musculo-squelettique ou la définition d'objectifs inatteignables ne prenant pas en compte les contraintes du terrain.

Le Lean est introduit dans les entreprises par la formation des collaborateurs à cette méthodologie et à l'emploi des outils. Au fur et à mesure, ces outils sont intégrés aux procédures de production et de gestion de la qualité jusqu'à ce que l'emploi de ceux-ci soit quotidien et à tous les niveaux de l'entreprise. Désormais, les collaborateurs développent leurs propres outils, amenant les entreprises à créer leur méthodologie, plus adaptée à leurs contraintes. Des services spécialisés peuvent ainsi être créés, comme par exemple le service Manufacturing Excellence chez Sanofi Pasteur ou

Operational Excellence chez GlaxoSmithKline dont l'ambition est de créer un système de production performant et harmonisé ainsi qu'une culture d'entreprise forte.

Annexes

Annexe 1: Liste des items vérifiés lors de la revue et criticité associée

<i>Items vérifiés par chapitre du dossier</i>	<i>Criticité</i>
1. Intégrité du dossier	
Edition, nombre de pages, Bon numéro de master	C
Règles d'écriture	C
AUA	C
2. Preparation des opérations	
Consignes	C
Demande d'étiquettes bleues+ Réconciliation+ conformité	C
Demande d'étiquettes grises+ réconciliation+ conformité	C
Demande d'étiquettes blanches +réconciliation	C
Demande d'étiquettes marrons +réconciliation	C
Demande d'étiquettes plot palette	C
Bilan étiquettes	C
Fiche récapitulative SAP étiquettes	C
Etiquettes palette rejets R2 et R3	C
3. Réalisation des opérations de mirage électronique	
Conformité des produits réceptionnés	C
Fiche de mise en œuvre mirage électronique	C
Liste des intervenants	NC
Passage du set	C
Paramètres NQA + horaires lot	C
Passage du set après arrêt prolongé	C
Rapport d'inspection du lot du mirage électronique	C
NQA1 préparation	C
Résultat NQA1	C
Bilan NQA1	C
Bilan des rejets	C
Décision sur le devenir des rejets	C
4. Remirage électronique	
Quantité à mettre en œuvre au remirage électronique	C
Préparation de passage du set	C
Passage du set	C
Paramètres NQA2	C
Passage du set en cas d'arrêt prolongé	C
Rapport d'inspection du lot de remirage électronique	C

NQA2 préparation	C
Résultat NQA2	C
Bilan des rejets	C
Décision sur le devenir des rejets	C
VDP	C
VVDP	C
5. Réalisation des opérations de mirage manuel des rejets	
Préparation des opérations mirage manuel	C
Liste des intervenants	NC
Enregistrement des temps de mirage	C
Fiches de bâtonnage de rejets	NC
Contrôle en cours mirage NQA	C
Résultats des contrôles NQA3	C
Bilan du contrôle NQA3	C
VDP	C
VVDP	C
Bilan de l'étape de mirage manuel	C
6. Fin des opérations	
Quantité obtenue	C
Annotations	C
Suivi du TOR	C
Plan de prélèvement CQ	C
7. Bilan du mirage du lot	
Fiche de synthèse	C
8. Réalisation des opérations de catégorisation des rejets particuliers R1	
Total global par catégorisation	C
Préparation de la catégorisation	C
liste des intervenants	NC
Fiches de résultats	NC
Total global	C
VDP	C
VVDP	C
Bilan de catégorisation	C
9. Engagement production	
Engagement	C
10. Engagement Qualité	
Engagement	C
Vérification lot flaggé, CCR, PR	C

Annexe 2: Plan d'action détaillé du projet.

Axe d'amélioration	Leviers d'amélioration	Comment (Outil Lean)	Equipe	Délai
Simplification du flux des dossiers	Diminution du nombre de changements de localisations et d'interlocuteurs	Brainstorming production et qualité	Responsables PY Vivès CE Techniciens qualité	3 mois (S18)
	Sécurisation du flux des dossiers de lot	5S		1 mois (S11)
	Création d'un processus d'emprunt des dossiers de lot			1 mois (S11)
Simplification des dossiers	Homogénéisation des dossiers	Analyse d'écart Brainstorming 5S	PY Vivès Responsable AQ + CE + opérateurs + techniciens qualité	5 mois (S25)
Simplification de la revue	Simplification des critères de revue	Brainstorming Analyse de risque	Responsables PY Vivès Techniciens qualité CE et AE	5 mois (S25)
	Simplification de la fiche de revue	Brainstorming	PY Vivès Techniciens qualité	5 mois (S25)
Pilotage des revues de dossier de lot	Tableau de pilotage visuel des revues	5S, Brainstorming	PY Vivès Responsables AQ et production Support production	4 mois (S18)



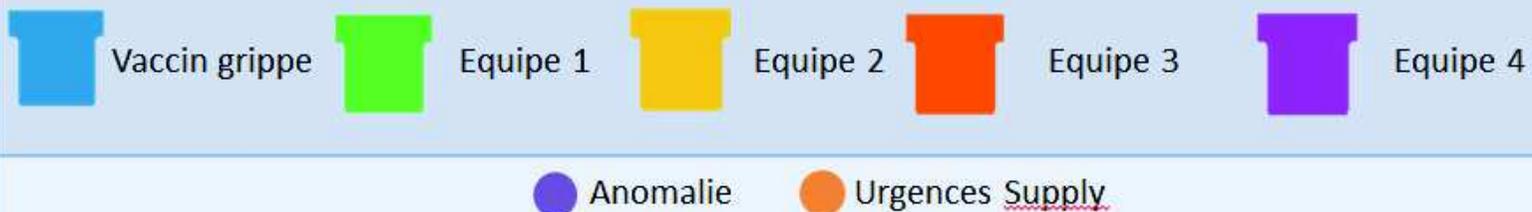
Animation pilotage visuel des dossiers de lot Liquide



Tous les jours : pilotage à 9h10

- 1 Est-ce que les informations sont à jour : toutes les fiches en T sont-elles à la bonne place?
- 2 Y a t-il des dossiers en retard? Quelles en sont les raisons? La raison est-elle marquée sur la fiche T?
- 3 Y a-t-il des dossiers en urgence supply ou avec une anomalie? Une gommette est-elle sur la fiche en T?
- 4 Déplacement des colonnes
- 5 Y a t-il des retours demandés par l'AQ Op? Si oui depuis combien de temps? Si >5 jours pour quel motif le retour n'a pas été fait?

Légende des Fiches T





Gestion visuelle des dossiers de lots Liquide



Partie Production :

Lors de l'arrivée d'une AUA, l'AE marque le numéro de lot, le produit ainsi que les initiales des correcteurs sur une fiche en T de la couleur de l'équipe correctrice; **sauf pour la grippe: inscrire les informations sur une fiche en T bleue.**

Lors de l'arrivée d'un dossier de lot fini, le correcteur marque la quantité produite sur la fiche en T et va la mettre dans la partie « 501 ».

Une fois cette dernière déclarée, mettre la fiche en T dans la partie « Z3UM » jusqu'à sa déclaration, puis mettre la fiche en T dans la partie « 2001 » jusqu'à sa déclaration.

Une fois la transaction « 2001 » passée, mettre la fiche en T dans la colonne « Revue qualité »; à la suite des fiches déjà présentes.

Vérifier dans la partie qualité la colonne « Retour AQ -> Prod » si il y a des retours demandés par la qualité. Si oui, regarder les corrections demandées, les faire effectuer si ce sont des personnes de la même équipe, et si toutes les corrections sont effectuées, remettre la fiche en T dans la colonne « Retour prod -> AQ ».

Partie Qualité :

Lors de la revue d'un dossier, prendre la fiche en T.

Si il y a des corrections à effectuer par la production, mettre la fiche dans la colonne « Retour AQ -> Prod »

Une fois les corrections effectuées, le tech AQ récupère la fiche en T dans la colonne « Retour prod -> AQ », vérifie les corrections et jette la fiche en T lors de la finalisation de la revue qualité.

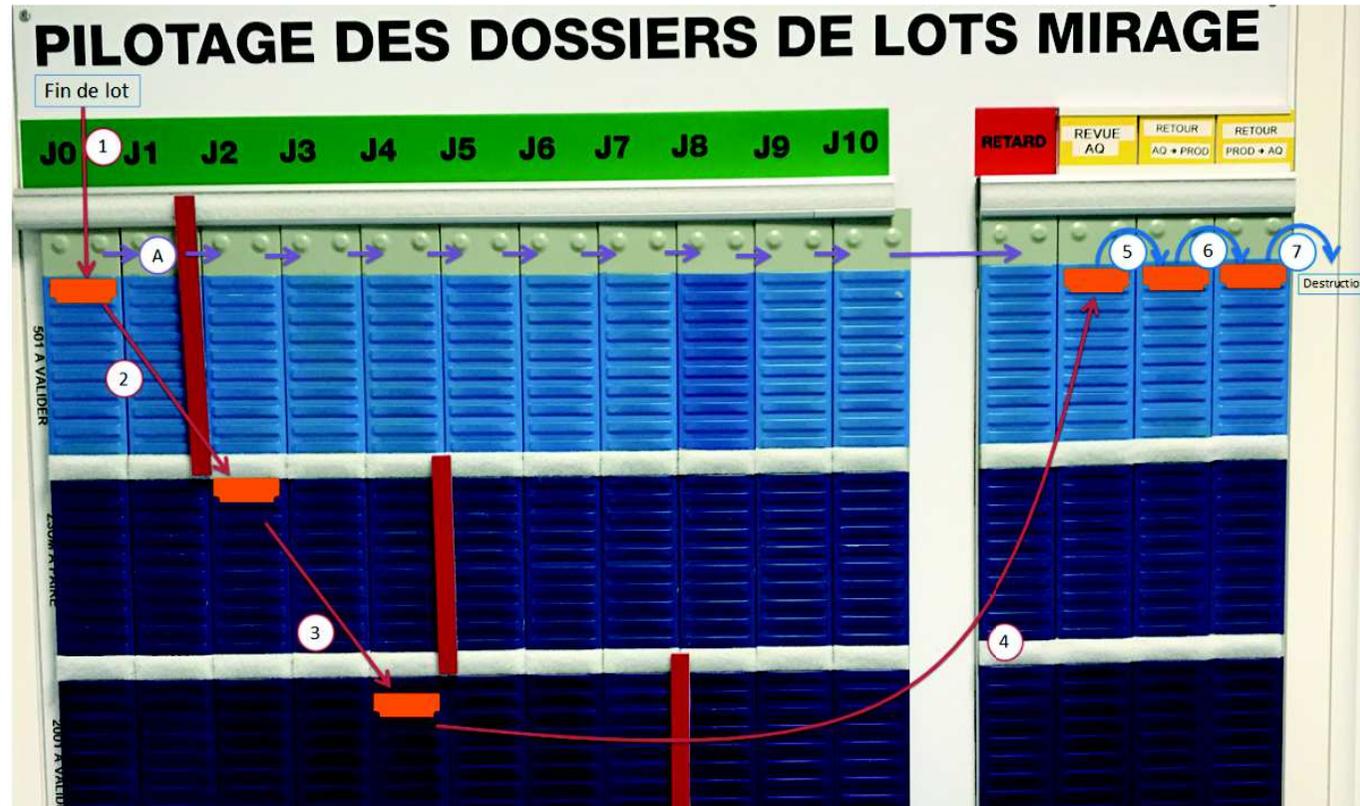
Gestion des anomalies, des urgences Supply et des remirages exceptionnels:

Si il y a une urgence supply, mettre une gomme rouge sur la fiche en T.

Si il y a une anomalie sur le lot, mettre une gomme bleue sur la fiche en T et écrire le numéro de l'anomalie.

En cas de lot remiré mettre un R, une fois que le lot a été remiré entouré le R : ®

Annexe 5: Principe de fonctionnement du tableau



- A) Déplacement des colonnes tous les matins
- 1) Création de la fiche T lors de la réception du dossier de lot
- 2) Déplacement de la fiche T à la deuxième étape de la revue
- 3) Déplacement de la fiche T à la troisième étape
- 4) Finalisation de la revue production et déplacement de la fiche T dans la partie qualité

- 5) Déplacement de la fiche T en retour prod lors de la revue qualité du dossier
- 6) Déplacement de la fiche T en retour AQ une fois les corrections effectuées
- 7) Vérification des corrections et destruction de la fiche T lors de la clôture de la revue qualité

BIBLIOGRAPHIE

1. BARTOLI S. Traçabilité: rôle du dossier de fabrication de lot.- 64p. Th. : Pharmacie: Toulouse: 2004. Pharmacie de Toulouse;
2. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication.
3. Abraham J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use, ICH Q9 « Quality Risk Management » version 4, 9 Novembre 2005 page 16. In: Brouder A, Tietje C, editors. Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill; 2009 [cited 2018 Sep 17]. p. 1041–54. Available from: <http://booksandjournals.brillonline.com/content/books/10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897>
4. Code de la santé publique - Article R5124-36. Code de la santé publique.
5. ANSM. Guide des bonnes pratiques de fabrication-chapitre 4 [Internet]. [cited 2018 Sep 17]. Available from: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d0fed980459062bddfb76cf0555cc764.pdf
6. Instruction DAFDITNRES2009014 du 29 novembre 2009.pdf.
7. Toyota Survives Bombing & Economic Chaos ...{Strategos} [Internet]. [cited 2018 Jun 17]. Available from: http://www.strategosinc.com/toyota_crises.htm
8. Mazaaki I. Kaizen : La clé de la compétitivité japonaise. 1986. 272 p.
9. Krafcik JF. Triumph of the Lean Production System. Sloan Manage Rev. 1988;(30(1)):41–52.
10. Womack JP, Jones DT, Roos D. The Machine That Changed the World: The Story of Lean Production- Toyota's Secret Weapon in the Global Car Wars That Is Now Revolutionizing World Industry. Reprint. New York, NY: Free Press; 2007. 352 p.

11. Collectif. L'album Renault de la qualité totale. Paris: Editions Gallimard; 1996.
12. Demetrescoux R. La boîte à outils du Lean. Dunod; 2016. 192 p.
13. Touzet I. LEAN MANAGEMENT et SIX SIGMA ou comment concilier amélioration de la qualité et performance industrielle: application des méthodes SMED et AMDEC au conditionnement pharmaceutique [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Rouen Normandie; 2006.
14. Drew J, McCallum B, Roggenhofer S. Objectif Lean: Réussir l'entreprise au plus juste : enjeux techniques et culturels. 1st ed. Paris: Editions d'Organisation; 2004. 142 p.
15. Belkacem EHA, Lemièrre S. Puissance six sigma. Paris: Dunod; 2005. 141 p.
16. Chowdhury S. Vous avez dit Six Sigma ? Nouvelle. Paris: Dunod - L'Usine Nouvelle; 2004. 144 p.
17. George ML. Lean Six Sigma for Service: How to Use Lean Speed and Six Sigma Quality to Improve Services and Transactions. New York: McGraw-Hill Professional; 2003. 300 p.
18. PDCA – Roue de Deming [Internet]. Le Lean Manufacturing. [cited 2018 May 6]. Available from: <http://leleanmanufacturing.com/pdca-roue-de-deming/>
19. R. BITEAU, S. BITEAU. Maîtrise des flux industriels les outils et méthodes pour l'amélioration des performances.
20. Chauvel A-M. Méthodes et outils pour résoudre un problème. 45 outils pour améliorer les performances de votre organisation. [3e éd.]. Paris: Dunod; 2000. 341 p.
21. Bernard CY. Le management par la qualité totale : l'excellence en efficacité et en efficience opérationnelles. FeniXX; 2000. 312 p.
22. Hohmann C. Guide pratique des 5S et du management visuel: Pour les managers et les encadrants. L'outil de base de la performance. 2nd ed. Paris: Editions d'Organisation; 2010. 370 p.
23. Sesa Systems. Sesa Systems - Indicadores Calidad [Internet]. [cited 2018 Jun 24]. Available from: https://issuu.com/sesa_systems/docs/sesa_progress
24. Ishikawa K. La gestion de la qualité - Outils et applications pratiques. Paris:

Dunod; 2007. 256 p.

25. SENO B, Gillet-Goinard F. Le grand livre du responsable qualité. 1st ed. Paris: Editions d'Organisation; 2011. 486 p.

26. Les 5 pourquoi - Outil de résolution de problème [Internet]. [cited 2018 Jun 24]. Available from: <http://www.commentprogresser.com/outil5pourquoi.html>

27. 14:00-17:00. ISO 10628-1:2014 [Internet]. ISO. [cited 2019 Apr 28]. Available from:

<http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/05/18/51840.html>

28. Le diagramme spaghetti [Internet]. [cited 2019 May 8]. Available from: <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/la-boite-a-outils-lean/128-le-diagramme-spaghetti>

29. Leac J-P. la méthode AMDEC [analyse des risques] [Internet]. Les cahiers de l'innovation. 2016 [cited 2019 May 8]. Available from: <https://www.lescahiersdelinnovation.com/2016/01/la-methode-amdec-analyse-des-risques/>

30. Clemence D. Gestion des risques. :70.

31. Adams M, Kiemele M, Pollock L, Quan T. Lean Six Sigma: A Tools Guide. Air Academy Press; 2003. 259 p.

32. Standardized Work - Le travail "standard" [Internet]. [cited 2019 May 11]. Available from: <http://chohmann.free.fr/lean/standardized.htm>

33. Shiba S, Graham A, Walden D. TQM : 4 révolutions du management. Paris: Dunod - L'Usine Nouvelle; 2003. 507 p.

34. 14:00-17:00. ISO 2859-1:1999 [Internet]. ISO. [cited 2019 May 22]. Available from:

<http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/standard/00/11/1141.html>



SERMENT DE GALIEN

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



VIVES Pierre-Yves

Optimisation du processus de revue des dossiers de lot au sein du service mirage : un exemple d'amélioration continue

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 101 p.

RESUME

L'industrie pharmaceutique connaît un essor constant de ses standards qualités, notamment par l'évolution des réglementations : elle se doit de tenir ces standards tout en restant compétitive. Pour répondre à ces deux objectifs, les entreprises développent des méthodes pour améliorer et simplifier leurs activités afin d'être plus performantes.

Le Lean management est souvent utilisé car c'est une méthode qui a fait ses preuves dans le pilotage et l'amélioration de processus.

Ce document est une application de la démarche Lean sur un projet de simplification du processus de revue de dossier de lot au sein d'un service mirage : la première partie synthétise la réglementation associée au dossier de lot pharmaceutique, la seconde partie présente les grands principes de l'amélioration continue et du Lean, la dernière partie développe l'application concrète de la méthodologie Lean sur ce projet de simplification.

MOTS CLES : Lean – Amélioration Continue – Mirage – Dossier de lot – Simplification

JURY

Président : Mr VERITE Philippe, Docteur en Pharmacie, Professeur

Membres : Mme GRANGE Faustine, Responsable Qualité Mirage, Sanofi Val de Reuil

Mme SKIBA Malika, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences

DATE DE SOUTENANCE : 21 Juin 2019