



HAL
open science

Management des connaissances au sein d'un site de production pharmaceutique, stratégies, outils et valeur ajoutée dans l'amélioration des procédés

Florian Guiraud

► **To cite this version:**

Florian Guiraud. Management des connaissances au sein d'un site de production pharmaceutique, stratégies, outils et valeur ajoutée dans l'amélioration des procédés. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02465361

HAL Id: dumas-02465361

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02465361>

Submitted on 3 Feb 2020

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

n° 27

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue

Par **Monsieur Florian Guiraud**
Né le 2 septembre 1992 à Dax (40)

Le 17 janvier 2020 à Bordeaux

**Management des connaissances au sein d'un site de production
pharmaceutique, stratégies, outils et valeur ajoutée dans
l'amélioration des procédés**

Directeur de thèse

Madame Catherine Heureude

Membre du jury

Mme Céline OHAYON	Professeur à l'Université de Bordeaux	Président
Mme Catherine HEUREUDE	MCU à l'Université de Bordeaux	Directeur
Mme Astrid LABARTHE	Docteur en Pharmacie	Juge
M Alexandre TRONEL	Docteur en Pharmacie	Juge

A mes parents.

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse,

Madame Catherine Heureude, MCU à l'UFR de Pharmacie de Bordeaux et Docteur en Qualitologie

Pour avoir accepté de diriger cette thèse et m'avoir aidé dans sa réalisation et sa finalisation. Je vous remercie pour votre confiance, vos précieux conseils ainsi que pour votre disponibilité.

A ma présidente du jury,

Madame Céline Ohayon, Professeur à l'UFR de Pharmacie de Bordeaux et Docteur en Pharmacie

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse.

A mes juges,

Madame Astrid Labarthe, Ex-responsable de conditionnement et Docteur en Pharmacie

Monsieur Alexandre Tronel, Ex-responsable de répartition et Docteur en Pharmacie

Pour l'honneur que vous me faites de juger cette thèse, pour les conseils lors de sa rédaction et pour votre aide lors de mon projet d'apprentissage. Et aussi pour votre intégration au sein du service et votre bonne humeur.

A ma maître d'apprentissage,

Nathalie Gaudin, Ex-responsable de production

Pour m'avoir permis d'effectuer ce stage et pour m'avoir fait confiance pour ce projet. Un grand merci.

A ma famille,

Pour votre soutien indéfectible.

A mon père,

Je pense que tu aurais été fier.

A mes amis,

D'avoir contribué à ces belles années étudiantes.

A Pauline,

Pour ton soutien, ta patience et ton aide précieuse lors de la réalisation de cette thèse. Merci d'être à mes côtés.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES	5
TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....	8
LEXIQUE ET ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION.....	11
I. MAINTIEN ET GESTION DES CONNAISSANCES D’UN SITE DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE : ENJEUX, DEMARCHES ET OUTILS	
12	
1. <i>Les enjeux du management des connaissances dans l’industrie pharmaceutique</i>	12
A. Le décloisonnement des secteurs pharmaceutiques	12
B. La préservation et la capitalisation des connaissances	12
C. La stimulation de l’innovation par le management des connaissances	13
2. <i>Le management des connaissances, définitions.....</i>	13
A. Définition générale.....	13
B. Définition selon l’ICH Q10	13
3. <i>Principes généraux du management des connaissances.....</i>	14
A. La chaîne de valeur de la connaissance.....	15
B. Les différents types de connaissance.....	15
4. <i>Les référentiels pharmaceutiques traitant le management des connaissances</i>	15
A. Les Bonnes Pratiques de Fabrication	15
1) Prérequis	15
2) La vision des BPF	16
B. Les lignes directrices ICH.....	17
1) Prérequis sur les lignes directrices ICH.....	17
2) ICH Q8	17
3) ICH Q9	18
4) ICH Q10	19
5) ICH Q12	20
C. Les normes ISO.....	21
1) Prérequis	21
2) La norme ISO 30401-2018 : Système de management des connaissances	22
3) Norme ISO ISO9001-2015 : Système de management de la qualité	22
D. Conclusion.....	22
5. <i>Organisation d’un système de management des connaissances</i>	23
A. Les exigences d’un système de management des connaissances efficaces	23
B. Les objectifs stratégiques du management des connaissances	23
1) La capitalisation des connaissances	24
2) Le partage des connaissances	24

3)	La création des connaissances	24
4)	Conclusion	25
C.	La méthode MASK	26
1)	L'analyse stratégique du patrimoine de connaissances	26
2)	La capitalisation des connaissances	26
3)	Le transfert des connaissances.....	26
4)	L'innovation à partir du patrimoine de connaissances.....	26
D.	La cartographie des connaissances critiques	27
E.	Les outils de la gestion des connaissances utilisés dans l'industrie pharmaceutique	29
1)	Les outils propres à l'organisation des informations.....	29
2)	Les outils propres à l'organisation des connaissances	30
6.	<i>Les exigences spécifiques du milieu pharmaceutique.....</i>	<i>31</i>
A.	L'organisation spécifique de la documentation établie par les BPF	31
B.	Les contrôles de la documentation	32
C.	L'archivage des documents.	32
D.	Les Procédures Opératoires Standardisées.....	32
E.	Les autres éléments du management des connaissances pharmaceutiques.....	33
II.	DEPLOIEMENT D'UN PROJET DE GESTION DES CONNAISSANCES FAVORISANT L'AMELIORATION DES PROCEDES D'UN SITE DE PRODUCTION : APPLICATION PRATIQUE	34
1.	<i>Positionnement et présentation du projet.....</i>	<i>34</i>
A.	Positionnement du projet	34
1)	Présentation du service initiateur du projet	34
2)	La complexité du service	34
3)	Les activités des techniciens de maintenance.....	35
4)	Les équipements semi-automatiques du projet.....	35
B.	Présentation du projet	36
1)	Contexte.....	36
a)	La standardisation et la capitalisation des pratiques des techniciens de maintenance	36
b)	La matérialisation urgente des connaissances liées aux activités de maintenance	36
c)	La mise à jour nécessaire des procédures	37
2)	Le projet : méthodologie	37
3)	Les objectifs.....	38
a)	L'objectif principal : capitaliser les connaissances.....	38
b)	Les objectifs secondaires du projet	38
2.	<i>Le management des connaissances du laboratoire.....</i>	<i>38</i>
A.	Les systèmes d'information utilisés	39
1)	QMS (<i>Quality Management System</i>)	39
2)	ERP (<i>Enterprise Resource Planning</i>).....	39
3)	GMAO (<i>Gestion de la Maintenance Assistée par Ordinateur</i>).....	40
4)	LIMS (<i>Laboratory Information Management System</i>).....	40
5)	MES (<i>Manufacturing Execution System</i>)	40
B.	Les outils de GED utilisés.....	40

C.	Les outils de communication.....	40
D.	L'organisation des formations du laboratoire.....	41
E.	Conclusion.....	41
3.	<i>Développement du projet</i>	41
A.	La capitalisation des connaissances.....	41
1)	Matériel et méthode.....	41
a)	Capter l'information d'un périmètre défini.....	42
b)	La matérialisation des connaissances.....	46
c)	La standardisation des procédures et organisation des informations dans un modèle de connaissance 48	
2)	Résultats, les documents créés.....	51
3)	Application de la méthode MASK au projet.....	52
a)	Analyse de la criticité des connaissances liées aux activités de maintenance.....	52
b)	Evaluation et comparaison des indices de criticité avant et après la capitalisation des connaissances.....	53
4)	Conclusion.....	54
B.	Les conséquences positives dans l'entreprise d'un tel projet de capitalisation des connaissances.....	54
1)	Un support de travail et de formation.....	54
a)	Les nouvelles procédures comme support de travail.....	54
b)	Support de formation.....	54
2)	L'augmentation de la robustesse du process de fabrication.....	54
a)	Diminution et optimisation des temps de changement.....	55
b)	Augmentation du TRS.....	55
C.	Exemples du projet mettant en évidence les liens étroits entre gestion des connaissances et amélioration continue.....	57
1)	Amélioration des checklists de nettoyage lors de son actualisation.....	57
2)	Optimisation des modes opératoires.....	57
3)	Maîtrise des connaissances et de l'environnement de travail.....	58
4)	Modes opératoires / fiches de réglages et SMED.....	59
5)	TPM et augmentation du TRS.....	59
6)	Conclusion.....	59
4.	<i>Discussion et interprétation du projet</i>	60
A.	Les limites du projet.....	60
1)	Des connaissances tacites difficilement capitalisables.....	60
2)	Des bénéfices peu quantifiables.....	61
3)	Une culture du management des connaissances limitée.....	61
4)	Milieu dynamique.....	62
B.	Les points positifs du projet.....	62
	CONCLUSION	63
	BIBLIOGRAPHIE	65
	ANNEXES	67

TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Les différentes sources de connaissances dans l'industrie pharmaceutique.....	14
Figure 2 : La chaîne de valeur des connaissances	15
Figure 3 : Logo de l'ICH.....	17
Figure 4 : Schéma de l'ICH Q10	20
Figure 5 : Lien entre les processus de gestion des connaissances et de gestion du changement	21
Figure 6 : Logo de l'ISO.....	21
Figure 7 : Les 3 défis stratégiques du management des connaissances	25
Figure 8 : Le cycle vertueux de la gestion des connaissances.....	26
Figure 9 : Exemple de carte de chaleur évaluant la criticité des connaissances	28
Figure 10 : De gauche à droite : Axomatic, RPD, RTD	36
Figure 11: Les systèmes d'information du laboratoire.....	39
Figure 12 : Les étapes de la capitalisation des connaissances.....	41
Figure 13 : Fiche "compte-rendu"	43
Figure 14 : Schéma récapitulatif du tri des informations recueillies.....	45
Figure 15 : Exemple : extrait d'un mode opératoire RTD	46
Figure 16 : Schéma de l'arborescence des procédures du service	50
Figure 17 : Pyramide décrivant les composantes d'un système documentaire	50
Figure 18 : Echelle de vulnérabilité et de pertinence	52
Figure 19 : Carte de chaleur évaluant la criticité des connaissances liées aux activités de maintenance.....	53
Figure 20 : Décomposition du TRS.....	55
Figure 21 : Cercle vertueux des connaissances et amélioration continue	60
Tableau 1 : Tableau des outils de la gestion des connaissances.....	30
Tableau 2 : Précisions sur le contenu des procédures à rédiger.....	42

LEXIQUE ET ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQ : Assurance Qualité

Brainstorming : Technique de recherche d'idées originales fondée sur la communication réciproque dans un groupe des associations libres de chacun de ses membres. (Définition disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/brainstorming/10919>).

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : *Corrective Action and Preventive Action*, actions correctives et préventives

Change Control : Système par lequel sont vérifiés les changements proposés ou effectifs qui peuvent affecter le statut validé des installations, des systèmes, des équipements ou des procédés (1).

CQA : *Critical Quality Attribute*

CV de poste : Regroupe l'ensemble des différents supports de formation (procédures, modules) qu'une personne doit suivre pour pouvoir être opérationnel à son poste.

EDC : *Electronic Data Capture*

ERP : *Enterprise Resource Planning*

GED : Gestion Electronique des Documents

GMAO : Gestion de la Maintenance Assistée par Ordinateur

ICH : *International Council for Harmonisation*, Conseil International pour l'Harmonisation

ISO : *International Organization for Standardization*, Organisation internationale de normalisation

LIMS : *Laboratory Information Management System*

MASK : *Method for Analysing and Structuring Knowledge*, Méthode d'Analyse et de Structuration des Connaissances

MES : *Manufacturing Execution System*

QbD : *Quality by Design*, Qualité par la conception

QMS : *Quality Management System*

QRM : *Quality Risk Management*

QTPP : *Quality Target Product Profile*

SMED : *Single Minute Exchange Die(s)*, changement de série en moins de 10 minutes.

SQP : Système Qualité Pharmaceutique

Training : Entraînement

TPM : *Total Productive Maintenance*, Maintenance Productive Totale.

TRS : Taux de Rendement Synthétique

Workflows : Processus d'automatisation des tâches permettant un enchaînement automatisé des différentes opérations et étapes de validation d'une tâche plus ou moins complexe.

(Définition disponible sur : <https://www.definitions-marketing.com/definition/workflow/>).

INTRODUCTION

De nos jours les entreprises sont confrontées à des difficultés croissantes et doivent faire face à des changements constants de leur environnement. Les établissements pharmaceutiques ne dérogent pas à la règle. Il s'agit d'un secteur très réglementé où les phases de développement sont très longues et coûteuses. Dans de telles circonstances, il est nécessaire pour ces entreprises d'améliorer continuellement leurs performances. Pour cela, la mise en place d'un système performant du management des connaissances peut être l'une des solutions.

En effet, la gestion des connaissances s'inscrit désormais dans la réalité des entreprises car la connaissance est un enjeu économique majeur de demain. Créer, capitaliser et partager ses connaissances devrait être une préoccupation de toute organisation performante et innovante.

Créer des documents qualité permettant d'assurer la traçabilité et la standardisation des pratiques lors des interventions de maintenance est une mission de capitalisation des connaissances qui illustre l'importance qu'ont les entreprises à maintenir leur savoir-faire. On cherchera donc à savoir comment les entreprises peuvent-elles maintenir et gérer leurs connaissances et comment un tel projet de gestion des connaissances favorise et facilite l'amélioration des procédés d'un site de production pharmaceutique.

Cette thèse se déroulera en deux parties. Dans un premier temps, nous décrirons les principes du management des connaissances en le confrontant au milieu pharmaceutique et nous préciserons les outils et stratégies du management des connaissances. Dans un deuxième temps, nous présenterons un projet de capitalisation des connaissances et nous discuterons de son impact dans l'amélioration des procédés.

I. Maintien et gestion des connaissances d'un site de production pharmaceutique : enjeux, démarches et outils

1. Les enjeux du management des connaissances dans l'industrie pharmaceutique

A. *Le décloisonnement des secteurs pharmaceutiques*

L'industrie pharmaceutique a pris l'habitude d'évoluer de manière cloisonnée (1). Par exemple, la recherche clinique a peu de contact avec le développement pharmaceutique, qui est lui-même déconnecté de la production. Cette configuration va limiter le développement pharmaceutique et être un frein à l'innovation. Ce constat au niveau des secteurs est également ressenti au sein même d'un site où les interactions vont être limitées entre les différents services, d'où l'intérêt pour les entreprises pharmaceutiques d'apprendre à gérer leurs connaissances. En effet, des outils mais également des organisations vont permettre de mutualiser les connaissances, de les diffuser.

B. *La préservation et la capitalisation des connaissances*

Les entreprises vont également devoir faire face à des facteurs favorisant la déperdition d'informations. En effet, les contraintes démographiques sont à prendre en compte. La pyramide des âges est aujourd'hui déséquilibrée (papy-boom) ce qui conduit à de nombreux départs en retraite et augmente ainsi la rotation du personnel. De plus, les entreprises ont souvent recours aux Contrats à Durée Déterminée (2) ce qui ne facilite pas la transmission des savoirs sur le site. Les salariés manquent de temps pour former ce personnel temporaire. L'ensemble de ces facteurs favorise donc le risque de perte de connaissances (*Knowledge Loss*). C'est pourquoi les entreprises ont intérêt à instaurer une politique de gestion des connaissances de manière à limiter les pertes, mutualiser et capitaliser le savoir et ainsi gagner en productivité. Le but du management des connaissances dans l'industrie pharmaceutique est donc de préserver les connaissances tout au long du cycle de vie du médicament, c'est-à-dire lors des phases de recherche, de développement et de production. Il va permettre d'identifier comment émergent les connaissances dans l'entreprise. Il va générer de la valeur au niveau individuel et organisationnel. C'est un facilitateur de l'amélioration des procédés industriels. En effet, les connaissances de l'entreprise ne seront plus figées, elles évolueront en fonction des expériences acquises et permettront de ne pas reproduire les erreurs passées. La gestion des connaissances permettra également de les rendre disponibles pour résoudre un nouveau problème rencontré. Cette capitalisation des connaissances sera un moyen, pour l'entreprise, de disposer de savoirs pertinents à tout moment (1).

C. La stimulation de l'innovation par le management des connaissances

Le management des connaissances va développer la capacité créative d'une entreprise et donc sa capacité innovatrice. Le pouvoir innovant est une caractéristique très recherchée car elle permet de rester compétitive.

De plus, on a vu que la configuration cloisonnée des entités de recherche perturbe le cycle de vie du médicament. La gestion des connaissances via le partage de celles-ci et l'ouverture des canaux de communication entre la recherche, le développement et la production va également permettre de limiter ce frein et donc de faciliter l'innovation pharmaceutique (1).

2. Le management des connaissances, définitions

A. Définition générale

Le management des connaissances (en anglais "*Knowledge management*") est l'ensemble des méthodes et techniques permettant de gérer les savoirs et les savoir-faire au sein de l'entreprise. Il s'agit de valoriser, conserver et diffuser en interne les savoirs et savoir-faire des salariés (3).

B. Définition selon l'ICH Q10

La ligne directrice ICH Q10 établit une définition du management des connaissances adaptée à l'industrie pharmaceutique dans le paragraphe 1.6.1. (4).

1.6.1 Gestion des connaissances

« La connaissance du produit et du procédé doit être maîtrisée depuis le développement du produit jusqu'à son arrêt de commercialisation (celui-ci étant inclus). Par exemple, l'approche scientifique des activités de recherche et développement permettent de comprendre le produit et le procédé. La gestion des connaissances est une approche systématique visant à acquérir, analyser, stocker et diffuser les informations relatives aux produits, aux procédés de fabrication et aux composants. Les sources de connaissances incluent – sans être limitées au savoir préalable (domaine public comme documenté en interne) – : les études de développement pharmaceutique, les activités de transfert de technologies, les études de validation des processus intervenant tout au long du cycle de vie du produit, les expériences de fabrication, l'innovation, l'amélioration continue et les activités de maîtrise des changements. »

Cette définition insiste sur la présence systématique du management des connaissances au cours du cycle de vie du médicament et présente les différentes sources de connaissances (Cf. figure 1).

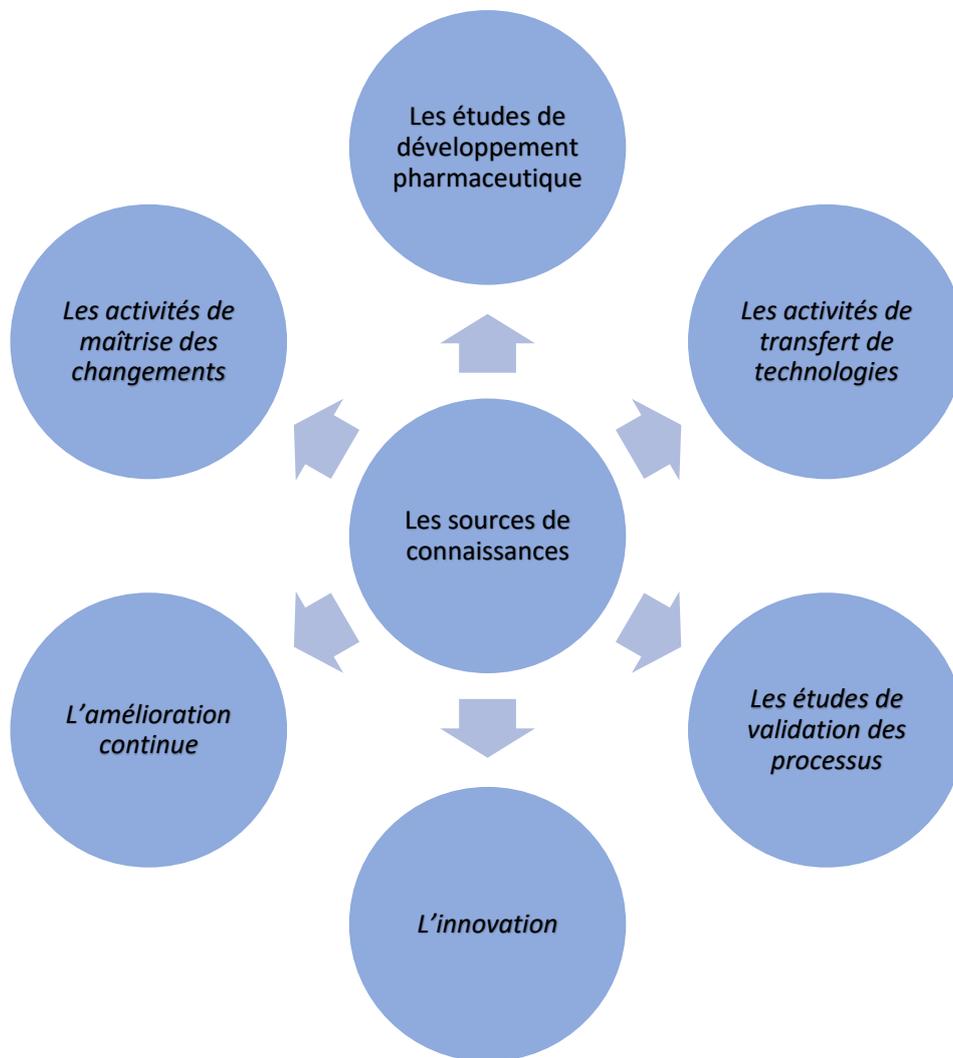


Figure 1 : Les différentes sources de connaissances dans l'industrie pharmaceutique

3. Principes généraux du management des connaissances

De manière à bien comprendre le principe du management des connaissances, il faut distinguer les différences entre une donnée, une information et une connaissance. Ces trois entités forment ce qu'on appelle la chaîne de valeur de la connaissance.

A. La chaîne de valeur de la connaissance

- **Une donnée** est un fait brut qui résulte d'une observation neutre, d'une mesure effectuée par un instrument. Elle peut être quantitative ou qualitative.
- **Une information** est un ensemble de données organisées véhiculant un message.
- **Une connaissance** est une information reconnue comme valide et qui a pris de la valeur (3).

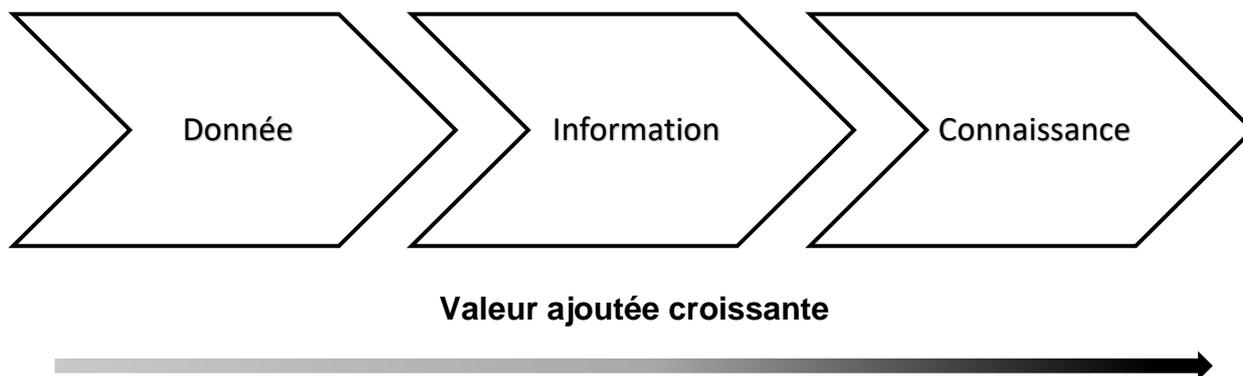


Figure 2 : La chaîne de valeur des connaissances

B. Les différents types de connaissance

Les connaissances peuvent être (3) :

- **Explicites** c'est-à-dire une connaissance formalisée, transférable et partagée qui peut être traitée par ordinateur, stockée dans une base de données, accessible aux salariés dans un langage compréhensible. Par exemple en industrie pharmaceutique, on pourra retrouver ces connaissances dans les procédures.
- **Tacites** c'est-à-dire une connaissance personnelle, acquise par l'expérience, spécifique à un contexte donné, difficile à transcrire dans un langage.

4. Les référentiels pharmaceutiques traitant le management des connaissances

A. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

1) Prérequis

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF*) sont définies par l'Organisation Mondiale de la Santé comme des éléments d'assurance de la qualité qui garantissent que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi (5).

L'application des BPF est une obligation légale du Code de la Santé Publique :

« La préparation, l'importation et la distribution des médicaments doivent être réalisées en conformité avec les Bonnes Pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé » (6).

2) La vision des BPF

Le management des connaissances n'est pas clairement défini dans les BPF (7). Cependant, ce référentiel apporte indirectement des précisions à ce sujet notamment lors de la description des exigences d'un Système Qualité Pharmaceutique (SQP).

En effet le SQP doit, entre autres, garantir que :

« 1.4.2. La connaissance du produit et du procédé est gérée pendant toutes les étapes du cycle de vie. »

Cette exigence rejoint la définition du management des connaissances de l'ICH Q10.

« 1.4.11. L'amélioration continue est facilitée par la mise en œuvre d'améliorations de la qualité adaptées avec le niveau actuel de connaissance du procédé et du produit. »

Ici, on note l'importance d'évoluer avec un niveau de connaissances actualisées ce qui facilite, à terme, l'amélioration continue. Cette corrélation sera développée dans le § B.4) ICH Q10.

De plus, d'autres exigences propres au SQP sont précisées,

« 1.7. Le système qualité pharmaceutique doit être défini et documenté. Un manuel qualité ou une documentation équivalente doit être établi et contenir la description du système de gestion de la qualité, y compris les responsabilités de l'encadrement. »

« 1.8.1. Tous les procédés de fabrication sont clairement définis, systématiquement revus à la lumière de l'expérience et montrent qu'ils sont capables de produire de façon répétée des médicaments de la qualité requise et conformes à leurs spécifications. »

Ainsi, les BPF insistent sur le fait que les connaissances du produit et du procédé doivent être clairement définies dans le système qualité pharmaceutique et gérées pendant toutes les étapes du cycle de vie.

B. Les lignes directrices ICH

1) Prérequis sur les lignes directrices ICH

ICH* est l'acronyme raccourci de *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* ou en français Conseil International pour l'Harmonisation des Exigences Techniques Relatives aux Produits Pharmaceutiques à Usage Humain. Ce conseil rassemble les autorités réglementaires et les représentants de l'industrie pharmaceutique d'Europe, du Japon et des États-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. Sa mission est de parvenir à une plus grande harmonisation au niveau mondial afin de garantir que des médicaments sûrs, efficaces et de haute qualité soient développés et enregistrés de la manière la plus économe en ressources (8) (9). Il propose des lignes directrices qui sont organisées en 4 sous parties :

- Q pour qualité ;
- S pour sécurité ;
- E pour efficacité ;
- M pour multidisciplinaire.



Figure 3 : Logo de l'ICH

Comme il est indiqué en préambule de chaque document, ces lignes directrices sont destinées à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux politiques et aux dispositions légales et réglementaires qui régissent leurs activités. Certaines sont incontournables comme l'ICH Q9 et l'ICH Q10 et font parties des BPF sous forme de recommandations.

En ce qui concerne le management des connaissances, les lignes directrices sur la qualité seront les plus pertinentes.

2) ICH Q8

L'ICH Q8 (10) s'articule autour du développement pharmaceutique et décrit notamment un concept qui implique le management des connaissances, la qualité par la conception (QbD) :

« QbD : Approche systématique du développement, fondée sur la gestion des risques liés à la qualité et sur des données scientifiques robustes, qui est instaurée en fonction d'objectifs prédéfinis et qui est axée sur la compréhension du produit et du procédé ainsi que sur le contrôle des procédés. »

Ce concept a une approche globale et met en avant la connaissance du produit et de ses attributs qualité critique (« *Critical Quality Attribute* » ou CQA*). Le CQA désigne une propriété ou une caractéristique physique, chimique, biologique ou microbiologique qui doit respecter des limites ou une fourchette pour assurer un niveau de qualité requis pour le produit. Il peut s'agir par exemple d'une teneur ou d'un niveau de dissolution. Par conséquent, le QbD offre plus de souplesse à la production grâce à une maîtrise des risques continus (gestion des risques qualité développées dans le § B.3). Le management des connaissances et le contrôle des procédés constituent les deux éléments fondamentaux à la mise en place d'un QbD. En effet, sans le management des connaissances, il n'est pas possible d'atteindre une compréhension fine des interactions entre les caractéristiques du produit, l'innocuité clinique et l'efficacité du produit. De plus, il va permettre de mettre à jour le profil cible de qualité du produit (*Quality Target Product Profile, QTPP**) et les CQA grâce aux nouvelles connaissances acquises lors des essais pré-clinique et cliniques.

L'approche QbD permet aussi de mettre en évidence 4 types de connaissances (1) :

- **Les connaissances déjà existantes** qui regroupent les connaissances scientifiques, les brevets, l'historique des procédés et produits existants.
- **Les connaissances liées aux activités de développement** qui regroupent, entre autres, les rapports de recherche, de développement, les notes de laboratoire, permettant de comprendre les processus techniques, physiques, chimiques, biologiques ou microbiologiques (y compris les expériences ayant donné des résultats imprévus).
- **Les connaissances obtenues grâce aux transferts de technologies** qui regroupent les transferts de connaissances entre développement et production ou entre sites de production.
- **Les connaissances liées aux activités de production** qui regroupent les données de suivi de procédés industriels, les mesures, les relevés prouvant la qualité des produits, les déviations permettant l'amélioration des procédés.

Ainsi, l'ICH Q8 permet de faire le lien entre management des connaissances et QbD. Il met également en lumière les différentes sources de connaissances que l'on retrouvera dans l'ICH Q10.

3) ICH Q9

L'ICH Q9 est consacrée à la gestion des risques liés à la qualité (*Quality Risk Management, QRM*) (11). Elle est définie comme :

« *Un processus systématique d'appréciation, de maîtrise, de communication et de surveillance des risques liés à la qualité du médicament (produit médical) tout au long du cycle de vie du produit* »

Ses deux grands principes sont :

- L'évaluation du risque qualité doit reposer sur la connaissance scientifique et, au final, est étroitement liée à la protection des patients.
- Le degré d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion du risque qualité doit être proportionné au niveau de risque considéré.

Par conséquent, le management des connaissances est inhérent à la gestion des risques liés à la qualité.

4) ICH Q10

ICH Q10 décrit un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Il va donc au-delà des exigences actuelles des BPF qui, à l'exception de la fabrication des médicaments expérimentaux à usage humain, ne s'appliquent pas au stade de développement d'un produit (4).

La gestion des connaissances est présentée comme un facilitateur qui, associée à la gestion des risques qualités permettra à l'entreprise de mettre en œuvre un SQP avec succès et de manière efficace. Cette mise en œuvre passe par 3 objectifs :

- Assurer la « réalisation » du produit ;
- Etablir et réaliser une phase de maîtrise ;
- Faciliter l'amélioration continue.

En effet, si on reprend les différentes sources de connaissances décrites dans la définition du management des connaissances, on remarque que les études de développement pharmaceutique et les activités de transfert de technologie vont faciliter la réalisation du produit. Les études de validation des process vont simplifier la mise en place d'une phase de maîtrise et de contrôle. Enfin, une bonne maîtrise de l'ensemble des différentes sources de connaissances va permettre la mise en place de projets d'amélioration continue.

La gestion des changements est aussi une source de connaissances qui facilite la mise en œuvre d'un SQP car elle établit une phase de maîtrise. Son lien avec la gestion des connaissances sera développé dans le §.5) sur l'ICH Q12 qui traite des considérations techniques et réglementaires pour la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques.

Enfin, du point de vue du management des connaissances, l'ICH Q10 peut s'apparenter à un engrenage (Cf. Figure 4) (1) où la gestion des connaissances est le moteur principal entraînant la maîtrise de la gestion du risque qualité, le développement d'un SQP efficace et le déploiement de projets d'amélioration continue.



Figure 4 : Schéma de l'ICH Q10

5) ICH Q12

L'ICH Q12 (12) décrit les considérations techniques et réglementaires pour la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques et notamment pour des modifications post-approbation du dossier de Chimie Fabrication et Contrôles (*Chemistry Manufacturing and Controls, CMC*).

Cette ligne directrice expose également dans l'annexe 2, le lien entre gestion des connaissances et gestion du changement (12).

En effet, on note que parmi les principaux principes d'un système de gestion du changement efficace, il faut exploiter les connaissances existantes en matière de performances de processus et de qualité de produit.

De plus, il est énoncé qu'un système de gestion du changement efficace inclut la gestion active des connaissances, dans laquelle des informations provenant de sources multiples sont intégrées pour identifier les facteurs de changement nécessaires pour améliorer la robustesse des produits et/ou des processus. Ces sources sont décrites dans le schéma suivant (12).

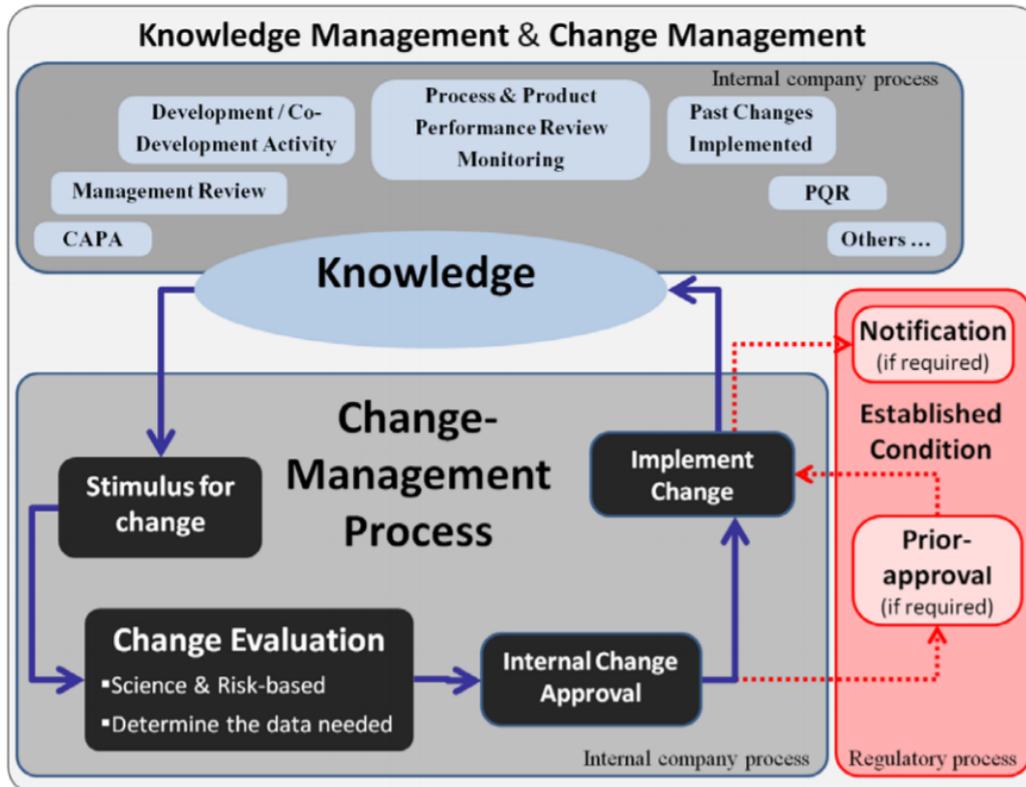


Figure 5 : Lien entre les processus de gestion des connaissances et de gestion du changement

C. Les normes ISO

1) Prérequis

L'Organisation internationale de normalisation ou ISO (*International Organization for Standardization*) est une organisation internationale non gouvernementale et indépendante, dont les 164 membres sont les organismes nationaux de normalisation. Grâce à ses membres, l'Organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des Normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux (13). Nous allons voir quelles sont les normes ISO qui traitent du management des connaissances.



Figure 6 : Logo de l'ISO

2) La norme ISO 30401-2018 : Système de management des connaissances

La norme ISO 30401-2018 (14) est entièrement consacrée au système de management des connaissances. Son but est d'établir des exigences et de fournir des lignes directrices pour instaurer, mettre en œuvre, maintenir, réviser et améliorer un système efficace de management des connaissances dans les organismes. Les exigences de ce document peuvent être applicables à toute organisation, quels que soient son type et sa taille, ou les produits et services qu'elle fournit. Cette norme peut donc servir de support aux entreprises pharmaceutiques et sera très utile pour définir comment un système de management des connaissances efficace s'organise.

3) Norme ISO ISO9001-2015 : Système de management de la qualité

La version 2015 de cette norme fait directement référence à la gestion des connaissances. Elle précise en effet que la connaissance doit être considérée comme une ressource qui doit être gérée. La gestion des connaissances supporte l'approche qualité dans la mesure où le maintien, la protection et la diffusion de la connaissance assurent la conformité et la qualité des produits et services (15).

D. Conclusion

L'ensemble de ces exigences réglementaires ou des recommandations internationales associées aux normes « outils » nous rappelle l'importance que peut revêtir l'adoption d'un système de management des connaissances tant pour le maintien des connaissances que pour les processus d'amélioration continue. Cependant, la gestion des connaissances n'est pas une obligation légale pour les entreprises pharmaceutiques car les lignes directrices ICH et les normes ISO sont des référentiels non opposables.

5. Organisation d'un système de management des connaissances

A. Les exigences d'un système de management des connaissances efficaces

Selon la norme ISO 30401-2018 (14), l'organisme doit se soumettre à 4 exigences pour organiser un système de management des connaissances efficaces :

- La prise en compte des connaissances tout au long de leur cycle de vie, c'est-à-dire lors de l'acquisition, la préservation et l'actualisation des connaissances
- L'utilisation des différentes formes de transformation des connaissances :
 - o Interaction humaine : Échange par le biais de conversations et d'interactions entre les parties intéressées (*Brainstorming*®).
 - o Externalisation : Mettre les connaissances à disposition par le biais d'enregistrements, de documents et de système de codification (rédaction de procédures).
 - o Agrégation et structuration : Synthétiser, formaliser, structurer ou classer les connaissances codifiées.
 - o Accessibilité et apprentissage : Rendre les connaissances accessibles, faciles à comprendre et apprendre d'elles.
- L'intégration d'éléments facilitant l'efficacité du système :
 - o Définition des rôles et responsabilités
 - o Un processus pour établir une méthode
 - o Des technologies et infrastructures, c'est-à-dire les outils pertinents à utiliser
 - o Une gouvernance, c'est-à-dire la stratégie à appliquer en fonction des attentes de l'organisme
- L'intégration d'une culture de management des connaissances va reconnaître la valeur.

Comme nous l'avons déjà vu avec les lignes directrices ICH Q10 (4) et les BPF (7) , la norme ISO 30401-2018 (14) insiste de nouveau sur le fait de prendre en compte les connaissances tout au long de leur cycle de vie. L'intégration d'une culture du management des connaissances facilite son efficacité. Elle préconise également l'utilisation des différentes formes de transfert de connaissances qui constitueront des éléments stratégiques de la gestion des connaissances.

B. Les objectifs stratégiques du management des connaissances

On distingue trois objectifs stratégiques, la capitalisation, le partage et la création de connaissances.

1) La capitalisation des connaissances

Il s'agit d'accumuler des connaissances dans un objectif de valorisation, c'est-à-dire stocker seulement ce qui a de la valeur puis de les préserver et de les maintenir à leur plus haut niveau de valeur. La capitalisation nécessite au préalable une étape d'analyse pour identifier les connaissances valorisables (16).

Par exemple, force est de constater que dans des entreprises, des collaborateurs ont recherché ou recréé des connaissances déjà existantes, d'où l'importance de la capitalisation des connaissances.

Elle se résume à la formule « **savoir ce que l'on sait** ».

2) Le partage des connaissances

Il consiste à faire collaborer les différents acteurs du savoir dans des objectifs communs, répondant aux attentes de l'entreprise, afin d'enrichir le capital des acquis utiles à la production de l'organisation en évitant la perte de savoir.

L'un des principaux freins du partage des connaissances est que les collaborateurs ne veulent pas partager leur savoir de peur de perdre leur pouvoir. C'est pourquoi, il est important d'expliquer au collaborateur la démarche de gestion des connaissances.

Le partage des connaissances se définit par l'action de « **Passer de l'intelligence individuelle à l'intelligence collective** ».

3) La création des connaissances

La gestion des connaissances s'est fortement concentrée sur les objectifs de capitalisation et partage des connaissances. Mais désormais, les entreprises mettent en place une nouvelle stratégie, celle de la création de connaissances. Elle est liée à une caractéristique en très fort développement sur les marchés actuels, l'innovation permanente. La capacité innovatrice d'une entreprise dépend de sa capacité créatrice et la créativité est par essence liée à la connaissance. Ainsi, une gestion des connaissances permettra à une entreprise d'être innovante et compétitive.

Ainsi, la création de connaissances pourrait se résumer par la formule « **Innover pour survivre** ».

4) Conclusion

L'objectif des entreprises est de faire en sorte que la capitalisation des connaissances soit plus fluide, que la gestion des connaissances soit une tâche quotidienne pour les employés. Ils sont acteurs de la connaissance et occupent une place prépondérante que ce soit les producteurs de connaissance (les experts et les ingénieurs), les consommateurs de connaissance (les techniciens), comme les garants de la connaissance (les personnes de la Qualité). Néanmoins, qu'ils soient producteurs, consommateurs ou garants, tous permettent d'enrichir le capital savoir de l'entreprise.

Les entreprises pourront s'orienter vers ces trois objectifs stratégiques (Cf. Figure 7) (16) en fonction de leur besoin (opérationnel, économique...). Cependant, l'utilisation de méthodes ou d'outils sera nécessaire pour relever ces défis.

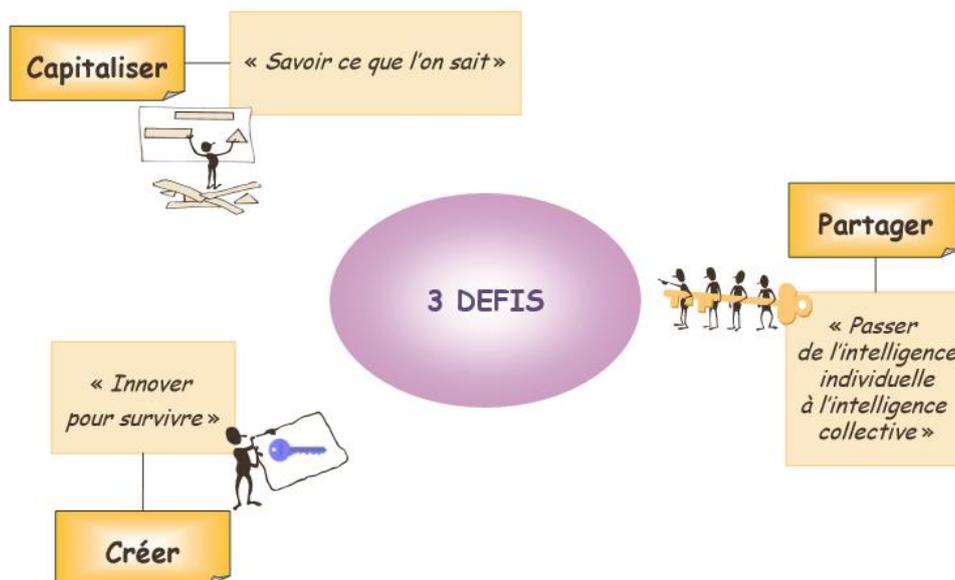


Figure 7 : Les 3 défis stratégiques du management des connaissances

C. La méthode MASK

MASK (16) est l'acronyme anglais de *Method for Analysing and Structuring Knowledge* (Méthode d'Analyse et de Structuration des Connaissances). Il s'agit de la principale méthode de gestion des connaissances dont le but est de réaliser les trois objectifs stratégiques, la capitalisation, le partage et la création de connaissances. En effet, cette méthode a une approche globale et suit les quatre étapes du cycle vertueux de la gestion des connaissances (Cf. Figure 8) (17).

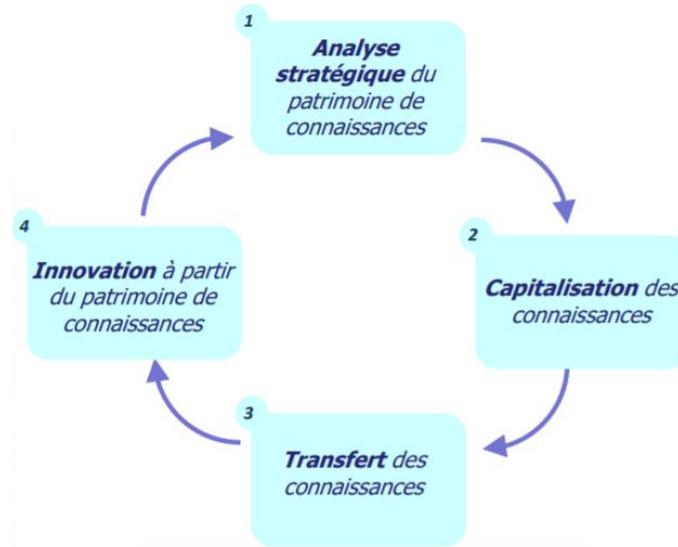


Figure 8 : Le cycle vertueux de la gestion des connaissances

1) L'analyse stratégique du patrimoine de connaissances

Cette première étape sert à identifier les capacités stratégiques à valoriser, analyser les connaissances critiques à capitaliser et élaborer le plan d'action associé et le piloter. La cartographie des connaissances critiques est l'outil utilisé pour réaliser ces actions (Cf. § D.).

2) La capitalisation des connaissances

Il s'agit d'explicitier et/ou de structurer les connaissances qui ont été jugées critiques lors de l'étape précédente et de les intégrer dans un modèle de connaissance.

3) Le transfert des connaissances

Cette étape permet la diffusion des connaissances en utilisant des dispositifs de partage ou des systèmes d'apprentissage.

4) L'innovation à partir du patrimoine de connaissances

Cette dernière étape requiert l'utilisation de plateformes d'innovation fondées sur les connaissances.

D. La cartographie des connaissances critiques

La cartographie des connaissances critiques est l'étape réalisée avant chaque opération de gestion des connaissances, c'est pourquoi elle est utilisée lors de la première étape de la méthode MASK. Il s'agit d'un outil de repérage, qui, complété par l'évaluation de la criticité, devient un outil d'aide à la décision. Elle se déroule en trois phases (16) :

- Phase n° 1 : Le repérage du patrimoine de connaissances de l'entreprise ; Il s'agit de repérer les connaissances tacites et explicites.
- Phase n° 2 : La cartographie des connaissances ; C'est un moyen d'identification et de représentation multidimensionnelle des connaissances. Il y a trois grandes approches possibles pour réaliser une cartographie :
 - *L'approche par l'organisation* : Elle organise des référentiels structurés par l'organisation hiérarchique.
 - *L'approche par les processus* : Elle organise les ressources autour des processus de l'entreprise comme les processus de production.
 - *L'approche par les domaines* : Elle organise les ressources autour de sujets, de métiers ou d'objets.

Un code couleur peut être défini en fonction de chaque organisation, processus ou domaine.

- Phase n° 3 : Evaluation de la criticité ; Il s'agit d'évaluer les connaissances qui ont été repérées par la cartographie et de leur attribuer un indice de criticité. Les connaissances les plus critiques seront celles à prioriser. L'indice de criticité prend en compte deux types de critères :
 - *Les critères de vulnérabilité* : C'est la probabilité de survenue de la perte de l'expertise liée à sa disponibilité, sa complexité, sa transmissibilité...
 - *Les critères de pertinence* : C'est-à-dire les critères qui reflètent le degré d'importance que revêt la perte d'une connaissance dans une entreprise au regard d'objectifs ou axes stratégiques établis.

Un score de vulnérabilité et de pertinence est attribué en fonction de ces critères. L'indice de criticité (C) se calcule en multipliant le score de vulnérabilité (V) par celui de pertinence (P) : $C = V * P$

Analyser la criticité des connaissances revient donc à déterminer puis à hiérarchiser la probabilité de survenue de la perte d'une connaissance (vulnérabilité) au regard du « degré » d'importance qu'aurait cette perte pour l'entreprise (pertinence) (18).

Les résultats de l'analyse sont généralement présentés sur une carte de chaleur (Cf. Figure 9) dont les seuils sont définis sur décisions stratégiques de l'entreprise. Plus les tons sont chauds plus les connaissances sont critiques pour l'entreprise ce qui aboutira à déterminer un plan d'action urgent visant à sauvegarder le patrimoine de connaissances et de savoir-faire de l'entreprise.

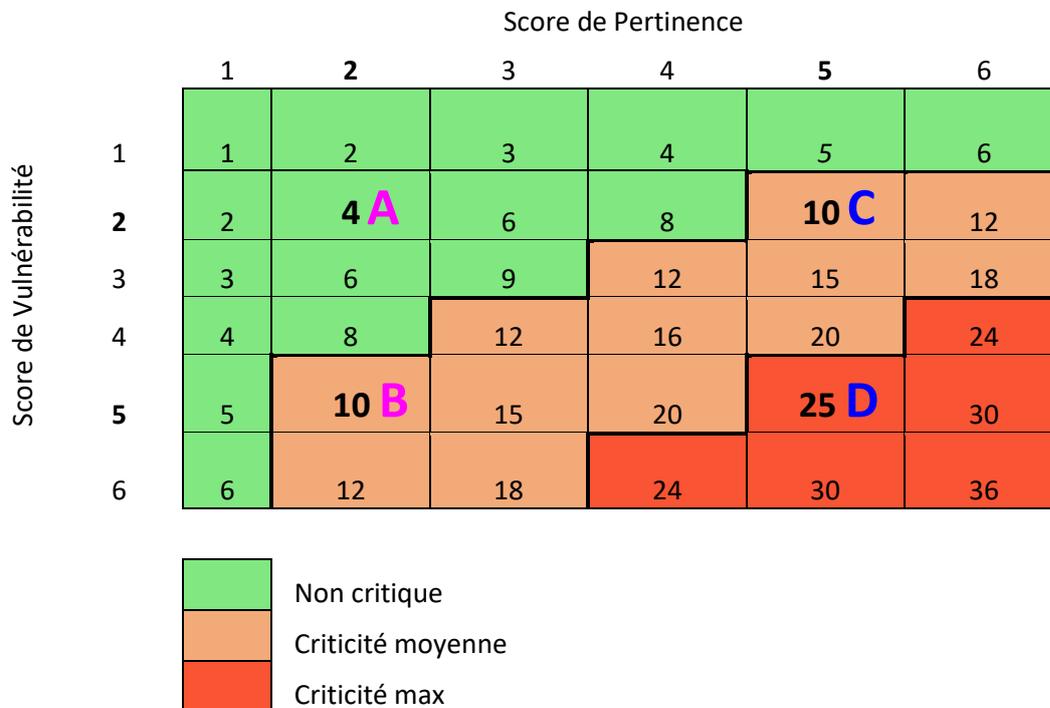


Figure 9 : Exemple de carte de chaleur évaluant la criticité des connaissances

Dans cet exemple, on a repéré 4 types de connaissance (A, B, C et D). On choisit de les cartographier avec une approche par domaine :

- **A** et **B** en rose se rapportent aux opérateurs
- **C** et **D** en bleu se rapportent aux techniciens de maintenance

Les scores de vulnérabilité et de pertinence sont évalués sur une échelle de 1 à 6. On détermine 4 indices de criticité (C) grâce à l'analyse critique des connaissances :

- La connaissance **A** est peu vulnérable et peu pertinente, (C) = $2 \times 2 = 4$
- La connaissance **B** est très vulnérable et peu pertinente, (C) = $5 \times 2 = 10$
- La connaissance **C** est peu vulnérable et très pertinente, (C) = $2 \times 5 = 10$
- La connaissance **D** est très vulnérable et très pertinente, (C) = $5 \times 5 = 25$

La connaissance D est donc prioritaire et nécessite un plan d'action urgent de capitalisation. Pour les connaissances B et C des actions à moyen terme sont envisageables. Ainsi, on comprend que la cartographie des connaissances est un outil de priorisation des projets de gestion des connaissances.

E. Les outils de la gestion des connaissances utilisés dans l'industrie pharmaceutique

Les outils du management des connaissances prennent en compte la totalité de la chaîne de valeur des connaissances (données, informations et connaissances). En effet, ils récoltent les données et les informations et permettent l'organisation des processus de connaissances (création, analyse, stockage, partage) de façon à les rendre plus performants. Autrement dit, ils augmentent l'efficacité et la productivité des processus de gestion des connaissances. Nous nous intéresserons principalement aux outils utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

1) Les outils propres à l'organisation des informations

Dans l'industrie pharmaceutique, les informations sont critiques et soumises à des standards réglementaires et scientifiques. C'est pourquoi, il est très important de gérer les quantités de données avec des outils robustes. Les différents systèmes d'information utilisés (1) ont chacun leur spécificité :

- **LIMS*** (*Laboratory Information Management System*) : Progiciel de gestion des laboratoires incluant, entre-autres, *workflows**, suivi de la production, analyse de données, carnet électronique de laboratoire.
- **GMAO*** (Gestion de la Maintenance Assistée par Ordinateur) : Logiciel permettant de gérer les équipements et installations d'un laboratoire pharmaceutique. Il propose, parmi d'autres fonctionnalités, la traçabilité des interventions de maintenance via la signature électronique et le suivi des pièces en stocks.
- **MES*** (*Manufacturing Execution System*) : Logiciel permettant de collecter en temps réel les données de la production afin d'en assurer la traçabilité et la qualité.
- **ERP*** (*Enterprise Resource Planning*) : Progiciel qui, utilisé à un niveau industriel, permet de planifier la production, suivre et assurer la traçabilité de la fabrication, gérer les stocks et la sous-traitance.
- **EDC*** (*Electronic Data Capture*) : Utilisé dans toutes les étapes des essais cliniques pour capturer les données, les stocker et les analyser.
- **QMS*** (*Quality Management System*) : Ce logiciel permet de mettre en place des procédés automatisés de qualité, il facilite la mise en place de rapports, permet de gérer les risques et les déviations, les non-conformités. Il s'intègre aux autres logiciels stratégiques de l'entreprise par des processus de *workflow*.

2) Les outils propres à l'organisation des connaissances

On trouve différents outils dans l'industrie pharmaceutique qui permettent l'organisation des connaissances. Chacun est spécifique et facilite une ou plusieurs étapes du processus des connaissances (création, analyse, stockage et partage). Ils ont été référencés dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Tableau des outils de la gestion des connaissances

Outils	Concepts	Etape(s) du processus des connaissances
<i>Storytelling</i>	C'est l'échange d'histoires sous la forme de récits à tous les niveaux de l'organisation, une méthode d'analyse de la vie organisationnelle, et plus globalement l'organisation comme lieu de production de récits. C'est un processus de réflexion qui contribue au partage d'expériences vécues.	Analyse et création
Cartographie des connaissances	Cet outil consiste à procéder à un recensement détaillé des connaissances de l'entreprise sur un domaine métier ou par une approche processus, à les typer selon un modèle de connaissance puis à les lier entre elles. Ces connaissances peuvent ensuite être jugées selon leur utilité et leur criticité (19).	Analyse
Veille stratégique	Processus collectif et proactif, par lequel des membres de l'entreprise traquent, de façon volontariste, et utilisent des connaissances pertinentes concernant leur environnement extérieur.	Création
Boîte à idées	Système organisé par lequel un employé d'une entreprise peut, à tout moment, formuler, par écrit, anonymement ou non, une idée susceptible d'intéresser sa hiérarchie.	Création
GED* (Gestion Electronique des Documents)	Logiciels qui permettent de stocker, contrôler, archiver, repérer et partager des informations au travers de la digitalisation de documents.	Stockage et diffusion

Intranet	Réseau informatique privé qui est basé sur des protocoles Internet, cependant, à l'usage exclusif d'une entreprise, qui est accessible par les utilisateurs ou les employés, en interne et à l'extérieur de l'emplacement physique de l'entreprise.	Stockage et diffusion
<i>E-Learning</i>	Formations soutenues par les technologies multimédias et par l'Internet, pour améliorer la qualité de l'apprentissage en facilitant l'accès à des ressources et des services, ainsi que les échanges et la collaboration à distance.	Diffusion

Parfois, l'ensemble de ces outils de diffusion et de partage de connaissances ne suffit pas et pose le problème de l'accès aux connaissances en entreprise. En allant chercher des valeurs, des méthodes, ou tout type de savoirs dans les bibliothèques virtuelles ou sur internet, chacun s'expose à utiliser et reproduire des informations erronées et non vérifiées.

6. Les exigences spécifiques du milieu pharmaceutique

La gestion des connaissances est conditionnée par les exigences spécifiques du milieu pharmaceutique que l'on retrouve dans les BPF (7).

A. L'organisation spécifique de la documentation établie par les BPF

En effet, les connaissances devront être organisées dans le SQP de l'entreprise.

« Les différents types de documents et supports doivent tous être définis au sein du système de gestion de la qualité du fabricant. »

La documentation comprend :

- Les instructions qui comprennent les spécifications, les formules de fabrications, les procédures, les protocoles et le cahier des charges pour les activités externalisées.
- Les enregistrements, certificats d'analyse et rapports

B. Les contrôles de la documentation

« Des contrôles appropriés doivent être mis en œuvre pour garantir la précision, l'intégrité, la disponibilité et la lisibilité des documents. Les instructions ne doivent pas comporter d'erreur, et doivent être disponibles par écrit. Le terme « écrit » signifie que ces documents doivent être enregistrés ou présentés sur un support à partir duquel les données peuvent être restituées sous une forme directement lisible. »

Ces contrôles mis en place par l'Assurance Qualité (AQ*) seront notamment très importants pour l'actualisation des connaissances, dernière étape du cycle de vie.

C. L'archivage des documents.

L'archivage est également réglementé par les BPF (7). Il est nécessaire de mettre en place un système de gestion documentaire qui préserve l'intégrité des données. Les documents doivent garantir la traçabilité des opérations pharmaceutiques. L'archivage peut être sous forme électronique ou papier.

« Les dossiers de lots doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot correspondant, ou au moins cinq ans après la certification du lot par la personne qualifiée – le délai le plus long s'appliquant. »

« 4.12. Pour les documents autres que les dossiers de lot, leur durée d'archivage dépendra de l'activité à laquelle ils sont reliés. Les documents essentiels contenant des données brutes (par exemple relatives à la validation ou à la stabilité des produits) venant en appui des informations contenues dans l'AMM doivent être archivés tant que celle-ci reste en vigueur. »*

D. Les Procédures Opératoires Standardisées

Les BPF introduisent la notion de standardisation systématique des procédures et donne la définition suivante :

« Procédures : (également connues sous le nom de procédures opératoires standardisées ou POS) donnent les indications nécessaires à la réalisation de certaines opérations. »

Premièrement, la création de procédures standardisées nécessite une compréhension précise des savoir-faire. Une bonne gestion des connaissances facilitera cette compréhension. Deuxièmement, le fait que les procédures soient standardisées facilite la diffusion des connaissances et l'apprentissage.

La standardisation des procédures va donc avoir un impact sur la gestion des connaissances et ces deux principes agissent comme facilitateur réciproque.

E. Les autres éléments du management des connaissances pharmaceutiques

La gestion documentaire n'est pas le seul élément conditionné par le management des connaissances pharmaceutique. En effet, une gestion efficace des connaissances est nécessaire pour les analyses de risques (Cf. ICH Q9), pour le traitement des actions correctives et préventives, CAPA* et du *change control** (Cf. ICH Q12), ainsi que pour les différents types de validation (analytique, nettoyage et process). Une maîtrise efficace donnera également du sens aux audits que ce soit des audits internes, fournisseurs ou prestataires.

II. Déploiement d'un projet de gestion des connaissances favorisant l'amélioration des procédés d'un site de production : application pratique

Dans ce contexte de maîtrise du savoir, de sauvegarde de la connaissance, nous avons voulu analyser l'impact que pouvait avoir une telle réflexion au sein d'un service de production et de conditionnement pharmaceutique et mesurer les actions nécessaires à mettre en place. Nous avons donc déployé ces principes au sein de ce service en travaillant essentiellement avec la maintenance, l'objectif étant de sécuriser les pratiques et de conserver le savoir-faire.

1. Positionnement et présentation du projet

A. Positionnement du projet

1) Présentation du service initiateur du projet

Ce projet de gestion des connaissances se déroule dans un service de production qui suit un schéma classique avec 3 activités distinctes :

- **La fabrication** : Production des produits sous forme « vrac » à partir des matières premières
- **La répartition** : Répartition du vrac dans les contenants primaires pour obtenir un produit semi-fini
- **Le conditionnement** : Conditionnement des produits semi-finis dans les conditionnements secondaires pour obtenir le produit fini

2) La complexité du service

Le service est assez complexe car il produit un peu moins d'une centaine de formules sous différentes formes galéniques : liquides, gels, poudres, pâteux et fibreux, comprimés, éponges et les fils.

De plus, il doit jongler avec la réglementation des différents types de produits. C'est pourquoi les salles et les équipements sont dédiés à la fabrication d'un médicament ou d'un dispositif médical.

Pour ce qui est de l'activité de répartition, le service adapte son process en fonction des 5 grandes familles de contenants primaires : flacons verre & plastique, seringues, tubes métalliques & plastiques, pots verre & plastique et blisters.

Enfin, le service a une stratégie logistique orientée vers le Service Client. En effet, grâce à la gestion des stocks des produits semi-finis et finis, il apporte une grande flexibilité et une réactivité vis-à-vis de ses clients en proposant des délais courts. Cependant, il devra adapter son calendrier en fonction des commandes, ce qui impose des contraintes au niveau de la production avec des changements de lot fréquents et une disponibilité des équipements limitée.

3) Les activités des techniciens de maintenance

Les techniciens de maintenance (TM) évoluent en binôme dans le service. L'une de leur mission est d'intervenir au niveau des équipements semi-automatiques du service. Ils réalisent des activités classiques de maintenance préventive et corrective sur ces machines mais ils ont également d'autres responsabilités. En effet, il faut savoir que ces équipements sont conçus pour pouvoir démonter les pièces en contact avec le produit vrac ce qui permet un nettoyage en fin de lot et une utilisation pour différentes formules. Les TM ont la responsabilité de la préparation des équipements, montage et réglage pour un éventuel changement de format. Ils effectuent également les réglages de début de lot et accompagnent les opératrices au démarrage. En fin de lot, ils s'occupent du démontage des pièces mais le lavage, quant à lui, est réalisé par les préparateurs.

4) Les équipements semi-automatiques du projet

Ce projet concerne exclusivement les machines semi-automatiques. Dans le service, on en compte 9, réparties de la façon suivante :

- 1 seule machine au conditionnement :
 - o **CAM** : Etuyeuse permettant le conditionnement de semi-finis avec différents formats d'étuis
- Et 8 en répartition : (*Chaque machine a sa spécialité.*)
 - o **Axomatic** : Equipement qui permet le remplissage et la fermeture de tubes (*Cf. Figure 10*)
 - o **Grisona** : Equipement qui permet le remplissage semi-pâteux en flacons, tubes ou seringues
 - o **Omas mini bloc** : Equipement qui permet la répartition en flacons de liquides
 - o **RFA** : Equipement qui permet la répartition en flacons Airless
 - o **RGV** : Equipement qui permet la répartition de grands volumes en flacons
 - o **RMC All Fill** : Equipement qui permet la répartition de poudres, exclusivement l'Endométhasone en piluliers

- **RPD** : Equipement qui permet la répartition de Détartrine en pots (Cf. Figure 10)
- **RTD** : Equipement qui permet la répartition en tubes de Détartrine et d'autres produits (Cf. Figure 10)



Figure 10 : De gauche à droite : Axomatic, RPD, RTD

B. Présentation du projet

1) Contexte

- a) La standardisation et la capitalisation des pratiques des techniciens de maintenance

La responsable de production ainsi que les responsables d'activité répartition et conditionnement remarquent que des arrêts de production récurrents sont dus à des méthodes de réglages aléatoires. Ils mettent en lumière la nécessité de standardiser et d'explicitier les informations sur les différents réglages des équipements car cette pratique induit un risque qualité probable.

- b) La matérialisation urgente des connaissances liées aux activités de maintenance

Le fait que les TM évoluent en binôme permet, lors du départ de l'un d'entre eux, la formation du remplaçant par le TM restant grâce à son expérience et ses conseils pratiques, et ainsi de suite. Néanmoins, au fil du temps, le service est exposé au phénomène de perte de connaissance car les informations ne sont pas toujours transmises de manière exhaustive lors de la formation d'un nouveau collaborateur. Ainsi, il est nécessaire de matérialiser les connaissances essentielles du poste dans une procédure.

c) La mise à jour nécessaire des procédures

Les étapes nécessaires au montage, démontage et changement de format des différentes formules sont seulement décrites dans les procédures générales de deux équipements semi-automatiques. Au niveau des équipements de répartition, une liste de contrôle (communément désignée comme *checklist*) pour le nettoyage a été mise en place pour avoir une traçabilité du flux des pièces et éviter de les perdre entre le démontage et le lavage. Cependant, ce document n'existe que pour trois équipements semi-automatiques.

Rappel des BPF :

« 5.2. Maintenance et nettoyage des équipements

5.21. Des procédures écrites doivent être établies pour le nettoyage des équipements et leur remise à disposition pour la fabrication des intermédiaires et des substances actives. Les procédures de nettoyage doivent être suffisamment détaillées pour permettre aux opérateurs de nettoyer chaque équipement de manière efficace et reproductible. Ces procédures doivent inclure :

[...]

- le cas échéant, les instructions de démontage et de remontage de chaque pièce de l'équipement pour garantir un nettoyage convenable ; »

Une mise à jour des procédures est donc nécessaire de manière à satisfaire les exigences des BPF et harmoniser les documents existants.

2) Le projet : méthodologie

Suite à ces éléments, nous avons initié notre projet. Il comporte donc la standardisation des interventions de maintenance et harmonisation des réglages et des procédures entre elles. La matérialisation des connaissances se traduit par la création de différents documents qualité :

- Des modes opératoires pour le montage et le démontage de chaque machine semi-automatique avec les réglages associés aux différents changements de format ;
- Des fiches de réglages pour les équipements qui le nécessitent.

Concernant l'harmonisation des procédures, cela aura engendré :

- La révision des 2 modes opératoires existants ;
- La révision des 3 checklists de nettoyage ;
- La rédaction des checklists de nettoyage des autres équipements ;
- La révision des procédures générales des équipements en mentionnant le renvoi aux nouveaux modes opératoires.

3) Les objectifs

Les objectifs de ce projet sont multiples :

- Capitaliser les connaissances
- Standardiser les pratiques
- Simplifier les pratiques
- Développer un support pour la formation des TM

a) L'objectif principal : capitaliser les connaissances

Le principal objectif de notre mission est de capitaliser les connaissances. En effet, le savoir-faire des TM est une connaissance tacite car il n'est pas matérialisé dans une procédure gérée. Le fait de décrire leurs activités dans un mode opératoire va rendre les connaissances explicites pour l'ensemble des collaborateurs. Il s'agit du processus d'externalisation qui transforme une connaissance tacite en explicite.

Ainsi, la capitalisation des connaissances faisant partie des trois objectifs stratégiques de la gestion des connaissances, cette mission s'inscrit totalement dans une démarche de management des connaissances.

b) Les objectifs secondaires du projet

Cette capitalisation des savoirs va permettre de standardiser l'ensemble des pratiques des TM. En effet, les modes opératoires vont délimiter le champ d'action des TM ce qui permet de diminuer les risques qualité induits par une activité de maintenance trop aléatoire. De plus, les fiches de réglages et les modes opératoires pour les changements de format vont augmenter la robustesse des process de fabrication car les temps de changements seront optimisés et les réglages simplifiés. Enfin, les savoir-faire des TM étant explicités, la formation de nouveaux collaborateurs sera plus aisée car la documentation nouvellement créée pourra servir de support de formation théorique.

2. Le management des connaissances du laboratoire

Des projets de capitalisation des connaissances sont initiés par des services opérationnels, ceux-ci ne communiquant pas nécessairement entre eux à ce sujet. Au niveau de la direction, des plans de succession sont effectués pour éviter la perte des savoirs grâce à une anticipation des départs à la retraite et en mettant en place des périodes de recouvrement suffisamment longues pour que la transmission des connaissances soit optimale.

En effet, le laboratoire ne dispose pas d'un système de management des connaissances exhaustif comme décrit dans la norme ISO 30401-2018 mais s'organise grâce à l'utilisation essentielle des outils de gestion des connaissances.

A. Les systèmes d'information utilisés

Le laboratoire utilise la majorité des systèmes d'information existants :

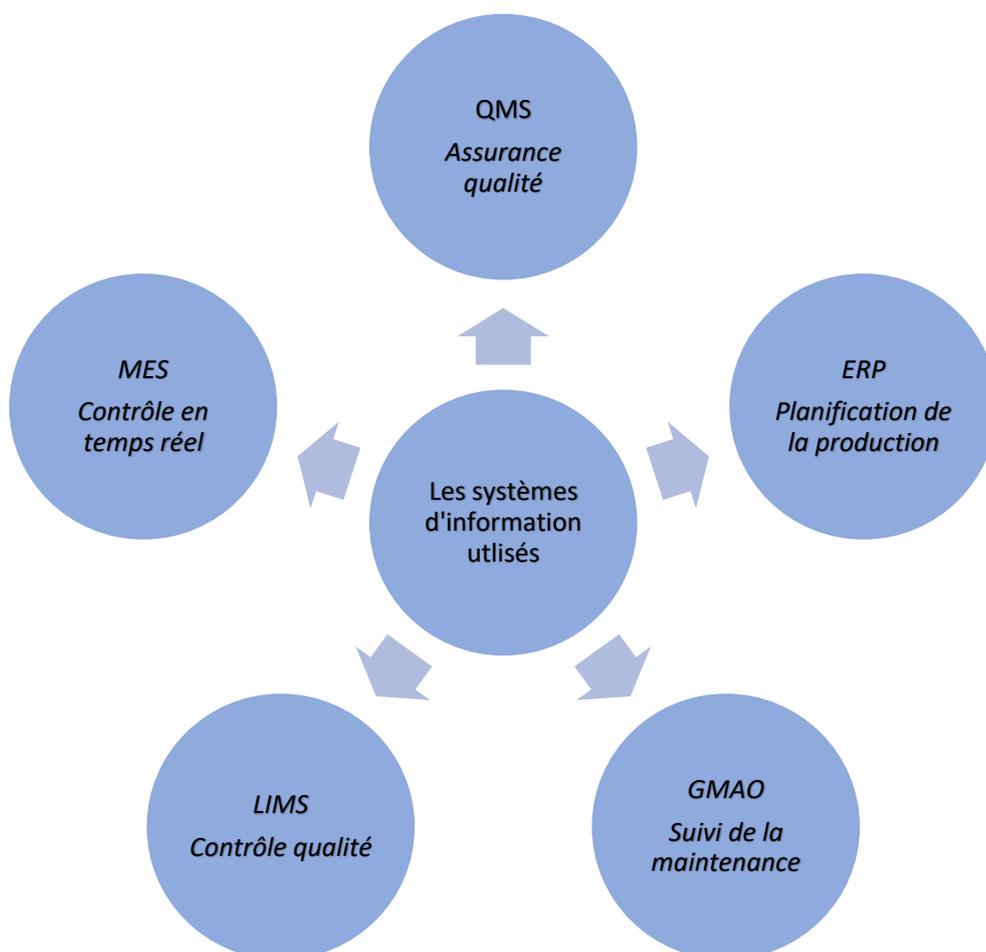


Figure 11: Les systèmes d'information du laboratoire

1) QMS (*Quality Management System*)

Le logiciel Ennov est utilisé en tant que QMS. Il facilite la mise en place de rapports, permet de gérer les risques et les déviations, les non-conformités. Il s'intègre aux autres logiciels stratégiques de l'entreprise par des processus de *workflows*.

2) ERP (*Enterprise Resource Planning*)

Le progiciel Microsoft Dynamics AX ou AXAPTA est utilisé comme ERP. Il permet notamment de planifier la production, de suivre et assurer la traçabilité des lots et de gérer les stocks de matières premières et d'articles de conditionnements.

3) GMAO (Gestion de la Maintenance Assistée par Ordinateur)

CARL est le logiciel utilisé par le laboratoire. Il assure la gestion des équipements, la traçabilité des interventions de maintenance via la signature électronique et le suivi des pièces en stocks. Il sert également d'outil de maintenance préventive.

4) LIMS (*Laboratory Information Management System*)

Pour la gestion des informations du laboratoire de contrôle, la société utilise *Starlims*. Il permet de référencer l'ensemble des contrôles à réaliser pour chaque produit, d'organiser les résultats des analyses. Il propose également un verrou de sécurité grâce à l'identification électronique et détecte si le personnel est habilité ou non à réaliser les opérations.

5) MES (*Manufacturing Execution System*)

Deux logiciels sont utilisés pour collecter en temps réel les données de la production. Le logiciel Shoplogix permet de collecter en temps réel le TRS* de chaque équipement d'un des deux services de production. Pour le contrôle de l'environnement ce sont les logiciels Keos et Testo qui enregistrent en temps réel les températures, les différences de pression et le pourcentage d'humidité.

B. Les outils de GED utilisés

Le laboratoire dispose également d'un outil pour la gestion électronique des documents et c'est le logiciel Ennov qui s'en occupe. La fonctionnalité Ennov « Doc » permet de gérer les procédures et les documents de références. La fonctionnalité Ennov « *training** » est, comme son nom l'indique, dédiée à la gestion des modules de formation. Il s'agit notamment d'un outil pour les responsables car ils peuvent contrôler les habilitations de leur équipe.

C. Les outils de communication

Pour ce qui est des outils de communication, le site a recours au logiciel SharePoint et Microsoft Teams. Ces plateformes coopératives facilitent le partage d'informations sur un sujet et par équipe.

D. L'organisation des formations du laboratoire

Les connaissances relatives à la formation des collaborateurs sont regroupées dans la fonctionnalité « *training* » de Ennov.

Le laboratoire utilise également une plateforme de *E-learning* de manière à améliorer la qualité de l'apprentissage et faciliter l'accessibilité. Par exemple, des modules de formations sur l'utilisation de l'ERP (Microsoft Axapta) ou sur les méthodes d'habillage sont proposés.

Quant à lui, le logiciel Spirit constitue une aide à la gestion des ressources humaines. Il permet de recenser l'ensemble des formations relatives au développement du salarié, de tracer les entretiens annuels et leurs objectifs ce qui facilite la mobilité interne.

E. Conclusion

Dans cette organisation de la gestion des connaissances, l'utilisation du logiciel Ennov sera essentielle pour le développement de notre projet car il permettra de retrouver les connaissances existantes dans les procédures et il sera sollicité pour la matérialisation et la diffusion des documents qualité créés.

3. Développement du projet

A. La capitalisation des connaissances

Ce projet s'est déroulé sans appliquer les méthodes de gestion des connaissances car elles étaient encore méconnues lors de la mission. Il aurait été judicieux de suivre la méthode MASK décrite précédemment. Nous allons voir comment les connaissances sont capitalisées sans cette méthode.

1) Matériel et méthode

La capitalisation des connaissances s'est déroulée en plusieurs étapes :



Figure 12 : Les étapes de la capitalisation des connaissances

a) Capter l'information d'un périmètre défini

La première étape de la capitalisation des connaissances est de capter l'information dans un périmètre défini. Dans le cas de ce projet, il s'agit des activités de maintenance. Pour cela, le suivi de toutes les interventions des TM est nécessaire pour comprendre les process tout en questionnant les TM sur les différents réglages.

Il était également nécessaire de se baser sur des connaissances existantes comme les procédures appliquées. Grâce à elles et aux explications du personnel encadrant, les différents process de fabrication ont été assimilés, ce qui a permis de délimiter le projet en définissant le contenu des futurs modes opératoires.

En effet, comme on peut le voir dans le tableau 2 :

- Les modes opératoires pour la Grisona et l'Omas mini bloc sont déjà existants. Le mode opératoire de la Cam sera exclusivement consacré aux changements de format car l'étuyeuse ne présente pas de pièces qui nécessitent un nettoyage entre chaque lot.
- Une seule formule est répartie sur l'Axomatic donc il n'y aura pas de changement de format. Cependant, une description des changements de formats devra être intégrée aux modes opératoires pour les autres équipements.
- Les checklists de nettoyage ne sont pas nécessaires pour la Grisona, l'Omas mini bloc et la Cam mais devront être créées pour la RFA, la RGV, la RMC All Fill et la RPD équipements et révisées pour l'Axomatic et la RTD
- Les fiches de réglages ne sont pas pertinentes pour l'Axomatic, la Grisona et la RMC All Fill mais celles de la RFA, RGV, RPD, RTD et la Cam devront être créées, celle de l'Omas mini bloc sera révisée.

Tableau 2 : Précisions sur le contenu des procédures à rédiger

Secteur	Equipement	Mode opératoire	Changement de format	Checklist de nettoyage	Fiche de réglage
Répartition	Axomatic	A créer	Non	Existante	Non
	Grisona	Existant	Non	Non	Non
	Omas mini bloc	Existant	Oui	Non	Oui, existante
	RFA	A créer	Oui	Oui	Oui
	RGV	A créer	Oui	Oui	Oui
	RMC All Fill	A créer	Oui	Oui	Non
	RPD	A créer	Oui	Oui	Oui
	RTD	A créer	Oui	Existante	Oui
Conditionnement	Cam		Oui	Non	Oui

Cette première phase a aussi nécessité l'utilisation de différents outils propices à l'acquisition d'informations.

(i) *Les outils*

a. Les fiches « compte-rendu »

De manière à matérialiser les informations recueillies lors du suivi des interventions, des fiches « compte-rendu » sont créées en s'inspirant de la méthode QQQCCP (Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi). Cette méthode dite du questionnement est un outil adaptable à diverses problématiques. Son application simple permet la récolte d'informations précises et exhaustives concernant une situation et d'en mesurer le niveau de connaissance. Elle s'intègre donc parfaitement avec la problématique actuelle qui est de capter un maximum d'informations et de les organiser factuellement (20).

Les fiches « compte-rendu » s'organisent de la manière suivante :

Compte rendu

Date	Technicien de maintenance, TM	Objet de la manipulation	Machine utilisée	Salle

Lot :

Protocole observé :

Observations :

Figure 13 : Fiche "compte-rendu"

En effet, les fiches répondent aux différentes questions :

- « Quoi ? » dans les rubriques « Objet de la manipulation », « machine utilisée », « lot ». Ces rubriques permettent d'identifier rapidement quelle intervention est réalisée ? sur quel équipement ? et avec quelle formule ?
- « Qui ? » et « Combien ? » dans la rubrique « TM » ; cette rubrique permet également de définir combien de TM ont réalisé l'action, ici nous n'aurons que 2 ressources possibles. Le fait de préciser qui a réalisé l'action permet aussi de comparer s'ils agissent de la même manière pour une même action.
- « Où ? » dans la rubrique « salle ». Il était important d'avoir une vision globale du projet et de visualiser le lieu et l'équipement dans son environnement.
- « Quand ? » et « Combien ? » dans la rubrique « date ». Cette information est utile pour pouvoir synchroniser la poursuite du projet avec le planning de production et l'activité des TM. Cela permettra également de déterminer le nombre d'intervention réalisée par équipement a posteriori.

La question « Pourquoi ? » a déjà été évoquée lors de la présentation du projet et ne présente pas d'intérêt d'être rappelée sur cette fiche.

Notre objectif est de répondre à la question « Comment ? ». En effet, on va chercher à comprendre comment les TM réalisent les différentes interventions. Les informations nécessaires pour établir les modes opératoires seront regroupées dans la rubrique « protocole observé », une partie « observation » est également prévue pour mettre en valeur une éventuelle spécificité de l'intervention.

Ainsi, cet outil est très utile pour acquérir un premier socle de connaissances organisées et pour se familiariser avec les process de fabrication. Cependant, l'utilisation d'un autre outil est nécessaire pour compléter la prise de note lors du suivi des interventions.

b. La photo

La photo est un outil très précieux pour le recueil de connaissances. Outre le fait de pouvoir illustrer les futurs modes opératoires, elle permet d'enregistrer chronologiquement chaque étape de l'intervention et d'emmagasiner des informations visuelles et approfondies à chaque prise.

(ii) *Le tri des informations recueillies*

Grace à ces deux outils et surtout grâce aux explications expertes des TM, une quantité importante d'informations peut être recueillie. Les fiches « compte-rendu » et l'ensemble des photos sont triés selon l'équipement en question puis selon le type d'intervention réalisée (montage, démontage ou changement de format) (Cf. Figure 14).

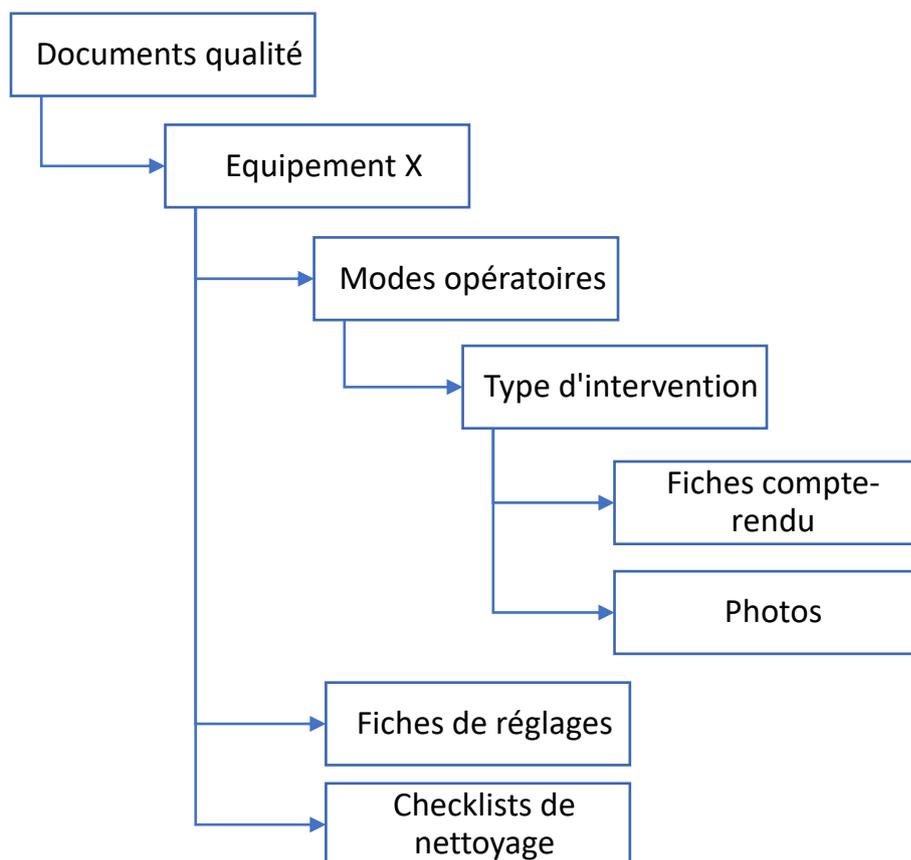


Figure 14 : Schéma récapitulatif du tri des informations recueillies

(iii) *Conclusion*

Le passage à l'étape suivante n'est possible que lorsque les données sur un équipement sont suffisantes et lorsque le suivi d'une intervention spécifique a été effectué au moins trois fois pour consolider les informations captées. Cependant, cette étape de recueil d'informations est plus ou moins longue car certaines formules sont produites seulement deux fois par an et certains changements de formats n'ont lieu que très rarement. Ainsi, la capitalisation des connaissances nécessite une organisation méthodique car les deux étapes devront être réalisées simultanément à cause du suivi concomitant de plusieurs machines.

b) La matérialisation des connaissances

La deuxième étape de la capitalisation des connaissances est la matérialisation. Dans ce projet, elle consiste à rédiger les modes opératoires, les fiches de réglages et les checklists de nettoyage.

(i) La rédaction des modes opératoires

a. Le fond

Concernant le contenu de ces modes opératoires, il faut :

- Sélectionner les informations essentielles des interventions de maintenance ;
- Retranscrire l'expérience des TM en précisant les remarques qui pourraient améliorer leur activité ;
- Utiliser des termes techniques dont on vérifiera s'ils sont compris à la fois par les TM et le personnel du service ;
- Être suffisamment précis pour pouvoir servir de support théorique à la formation des TM.

b. La forme

La présentation sous forme de tableau semble judicieuse pour procéder les modes opératoires. Elle permet de suivre simultanément les étapes du protocole, les actions y étant attachées et une illustration de celles-ci (**Cf. Annexe 1**).

Lors du suivi des interventions, les TM effectuent de nombreux aller-retours entre les salles des équipements et le local technique parce qu'ils oublient souvent un élément. Donc, dans un souci d'amélioration de leur pratique, il est utile de rajouter une rubrique « matériel nécessaire » avant chaque type d'intervention, et il sera judicieux de préciser où se trouve ce matériel.

6.1.1 Matériel nécessaire aux étapes de montage

- Boîte à outils
 - Boîte identifiée pièce de format RTD
 - Boîte contenant les caractères d'impression
 - Boîte contenant les clamps, l'écrou et la vis de serrage
 - Bac identifiées RTD contenant les pièces lavées
 - Pissette d'alcool isopropylique 98% V/V
- } Présentes dans l'armoire de stockage

Figure 15 : Exemple : extrait d'un mode opératoire RTD

Une fois la forme de la procédure validée par l'encadrement du service, les modes opératoires sont rédigés au fur et à mesure, équipements par équipements.

(ii) La rédaction des fiches de réglages

La rédaction des fiches de réglages peut se faire au fur et à mesure des lots de répartitions et en continuité avec les modes opératoires. Questionner les TM apporte un maximum d'informations et de précisions sur les valeurs de réglage. Il est également important de se baser sur les connaissances existantes. Grâce à l'ensemble de ces données, la rédaction des fiches de réglages peut débuter. Puis, de manière à optimiser ces documents, il sera intéressant d'ajouter tout type d'information qui pourrait faciliter les réglages des TM au fur et à mesure de la collecte d'information (amélioration continue) **(Cf. Annexe 2)**.

(iii) La validation des modes opératoires et des fiches de réglages

Pour valider les documents, il convient de suivre les interventions avec les modes opératoires et les fiches de réglages correspondantes. Cela permet d'optimiser les documents et de les valider auprès des techniciens. On peut ainsi confirmer la chronologie des étapes, le contenu du protocole et vérifier les différentes valeurs de réglage.

Ensuite, chaque procédure et fiche de réglages doivent être relues attentivement par les TM ainsi que l'ensemble de l'équipe encadrante.

Enfin, de manière à définitivement valider le mode opératoire, il convient de mettre en situation la réalisation d'un montage et démontage d'un équipement par un TM d'un autre service de production (assisté par un TM référent). En effet, le but est de voir faire un expert dans son domaine, sans connaissance préalable sur la machine, afin de mesurer son niveau de compréhension et la qualité de la réalisation par rapport aux attendus en se basant seulement sur le mode opératoire. Ce test est concluant si le TM réussit à accomplir l'ensemble de l'intervention sans dépasser significativement le temps moyen de réalisation et en ne sollicitant que rarement le TM référent.

Ainsi, l'ensemble des modes opératoires peut être compris par tout TM.

(iv) La révision des checklists de nettoyage et la rédaction des manquantes

a. Présentation du document

Les checklists de nettoyage sont des outils qui permettent de surveiller et tracer les flux de pièces avant et après nettoyage. Il s'agit également d'un outil de communication entre les TM et les préparateurs. En effet, elle se compose de deux parties :

- Au recto, la liste avant nettoyage est remplie par les TM **(Cf. Annexe 3a)**
- Au verso, cette même liste après nettoyage est remplie par les préparateurs **(Cf. Annexe 3b)**

b. Principe et utilisation du document

Lors du démontage, les TM doivent vérifier qu'ils ont bien déposé l'ensemble des pièces listées sur le document dans le bac de transfert. Le bac est ensuite transmis en laverie. Les préparateurs, chargés du nettoyage des pièces vérifient la présence de toutes les pièces en consultant la checklist. Puis après nettoyage, en complétant la checklist au verso, ils s'assurent que ces mêmes pièces sont quantitativement présentes dans le bac de transfert.

c. Révision des documents existants

Ces checklists de nettoyage ont été créées suite à la perte d'une pièce. Il en existait déjà 3 lors du début du projet :

- 1 pour l'Axomatic
- 2 pour chaque format de la RTD

Elles sont mises à jour grâce à l'expérience acquise sur le démontage des équipements. En effet, elles sont optimisées en adaptant l'ordre de la checklist à l'ordre de démontage décrit dans les modes opératoires standardisés. Les photos des pièces démontées sont aussi actualisées et leurs dénominations harmonisées.

d. Création pour les autres équipements

Les checklists de nettoyage sont créées pour tous les équipements en utilisant la même mise en forme et les mêmes règles de rédaction établies lors de la révision.

c) La standardisation des procédures et organisation des informations dans un modèle de connaissance

Il s'agit d'une étape primordiale de la capitalisation des connaissances. En effet, elle va nous permettre de mettre à disposition les connaissances de manière uniformisée ce qui facilite son accessibilité dans le système qualité de l'entreprise.

(i) *Principes généraux de la standardisation des procédures*

Lors de la rédaction de nouveaux documents qualité, il est préconisé de les concevoir avec la même mise en forme. Cette règle est prise en compte lors de la rédaction des modes opératoires, fiches de réglages et checklists de nettoyage. Les modes opératoires et les checklists créés doivent également être harmonisés avec ceux existants.

(ii) *L'intégration des documents dans le système qualité de l'entreprise*

Chaque document qualité de l'entreprise suit « la procédure des procédures ». Elle définit l'ensemble des règles à suivre pour la création d'une procédure et son intégration dans le système qualité de l'entreprise.

Tout d'abord, elle permet d'établir le gabarit de chaque type de document qualité. Par exemple, les modes opératoires adoptent le gabarit « procédure mode opératoire » (**Cf. Annexe 4**), les fiches de réglages le gabarit « document de référence » et les checklists de nettoyage le gabarit « document d'enregistrement ».

Cette procédure précisera aussi la méthode de référencement dans le SQP. Elle statue aussi sur l'établissement du titre des procédures, qui doit être précis, complet et s'articuler de la même manière pour chaque procédure de la même entité.

Dans le cadre du projet, les procédures nouvellement créées seront référencées de la manière suivante :

- Les modes opératoires : SPMOXXX Changement de lot et format de l'équipement Y
 - o SP désigne les procédures appliquées aux services de production
 - o MO pour les procédures de type « mode opératoire »

- Les fiches de réglages : SPREEQXXX Fiche de réglages de l'équipement Y
 - o RE désigne les procédures de type « document de référence »
 - o EQ désigne les procédures se référant à un équipement

- Les checklists de nettoyage : SPENNETXXX Checklists de nettoyage de l'équipement Y
 - o EN désigne les procédures de type « document d'enregistrement »
 - o NET désigne les procédures se référant à un nettoyage

Les procédures au niveau du service sont organisées de la manière suivante :

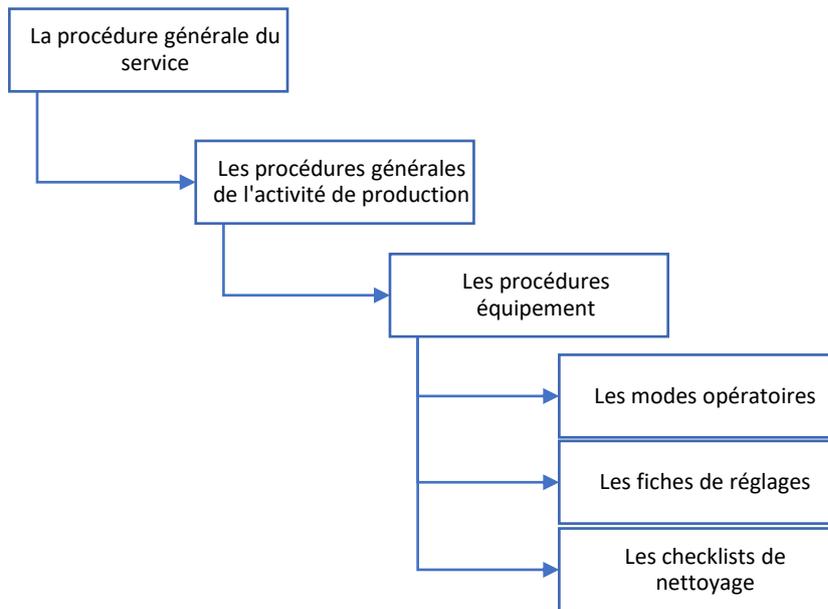


Figure 16 : Schéma de l'arborescence des procédures du service

Cette organisation suit le schéma de la pyramide documentaire (21) avec plusieurs niveaux d'informations (Cf. Figure 17). Les procédures générales et celles sur les équipements se situent au milieu de la pyramide car elles permettent une description des activités et de l'organisation générale du service. Ensuite, les modes opératoires et fiches de réglages apportent des informations opérationnelles. Enfin, à la base de la pyramide, les checklists de nettoyage sont des documents d'enregistrements et assurent la traçabilité des activités.

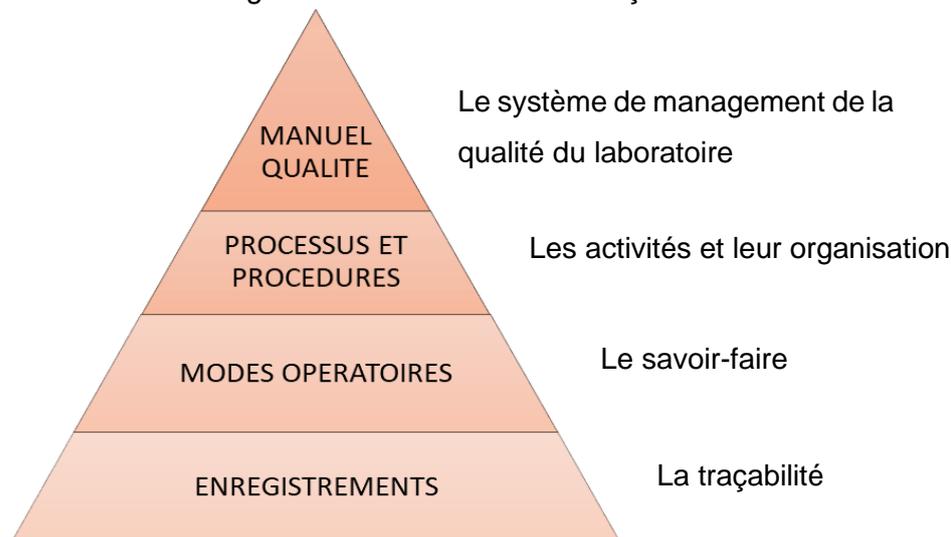


Figure 17 : Pyramide décrivant les composantes d'un système documentaire

Ainsi, on remarque que les procédures nouvellement créées vont se situer à la base de la pyramide dans un registre opérationnel.

2) Résultats, les documents créés

Grâce à la capitalisation, le savoir-faire des TM est retranscrit et matérialisé dans les procédures. Finalement, notre projet aura abouti à la création de :

- 7 modes opératoires :
 - SPMO001 Changement de lot - Axomatic
 - SPMO002 Changement de lot et format - Cam
 - SPMO003 Changement de lot et format - RFA
 - SPMO004 Changement de lot et format - RGV
 - SPMO005 Changement de lot et format - RMC All Fill
 - SPMO006 Changement de lot et format - RPD
 - SPMO007 Changement de lot et format - RTD (**Cf. Annexes 1 et 5**)

- 5 fiches de réglages :
 - SPREEQ004 Fiche de réglages de la Cam
 - SPREEQ005 Fiche de réglages de la RFA
 - SPREEQ006 Fiche de réglages de la RGV
 - SPREEQ007 Fiche de réglages de la RPD
 - SPREEQ008 Fiche de réglages de la RTD

- 4 checklists de nettoyage :
 - SPENNET009 Checklists de nettoyage de la RFA
 - SPENNET010 Checklists de nettoyage de la RGV
 - SPENNET011 Checklists de nettoyage de la RMC All Fill
 - SPENNET012 Checklists de nettoyage de la RPD

Il aura également mis en évidence la nécessité de réviser et alléger les 7 procédures équipements en mentionnant le renvoi aux nouveaux modes opératoires :

- SPPT016 Axomatic
- SPPT103 Cam
- SPPT139 RFA
- SPPT143 RGV
- SPPT043 RMC All Fill
- SPPT131 RPD
- SPPT134 RTD
- SPPT115 Omas minibloc

Enfin, il a permis la révision des 3 checklists de nettoyage :

- SPENNET004 Checklists de nettoyage de l'Axomatic
- SPENNET007 Checklists de nettoyage de la RTD format 6 mL
- SPENNET008 Checklists de nettoyage de la RTD format 65 mL

Ainsi, l'ensemble de ces documents peut être intégré au SQP après validation électronique des différents signataires.

3) Application de la méthode MASK au projet

On remarque que le projet s'est déroulé en suivant la majorité des étapes de la méthode MASK. En effet, les étapes de capitalisation et de partage des connaissances sont réalisées. Cependant, il manque une étape primordiale, à savoir l'analyse stratégique du patrimoine de connaissances. Grâce à l'utilisation de la cartographie des connaissances critiques, cette phase permet de comprendre toute l'importance de ce projet. Elle aurait pu mettre en évidence d'autres connaissances critiques dans le service et sur le site mais ici, l'objectif est de se focaliser sur la criticité des savoir-faire des TM.

a) Analyse de la criticité des connaissances liées aux activités de maintenance

Nous avons vu que les connaissances étaient évaluées selon deux critères, la vulnérabilité et la pertinence.

Les échelles de vulnérabilité et de pertinence (18) peuvent être déterminées de la façon suivante :



Figure 18 : Echelle de vulnérabilité et de pertinence

L'indice peut être compris entre 1 et 6, et la vulnérabilité des connaissances et leur incidence sur l'entreprise augmentent proportionnellement à celui-ci.

Dans ce projet, les connaissances liées aux activités de maintenance sont très vulnérables car :

- La quantité de connaissances capitalisées sur le sujet est faible et peu précise ;
- La probabilité de survenue de la perte de l'expertise est très élevée : départ à la retraite, seulement deux TM sont en possession du savoir ;
- La transmission du savoir est limitée par l'évolution en binôme et par la complexité du savoir-faire dont une partie s'acquiert par l'expérience.

Elles sont aussi très pertinentes car la perte de ce savoir-faire entraînerait des pannes à répétition, une augmentation du temps de réglage de celles-ci et dans l'absolu un arrêt total de la production. Cependant, une partie de ces connaissances sont matérialisées dans CARL qui trace toutes les interventions de maintenances et dans Ennov qui permet de retrouver toutes les déviations concernant les équipements.

b) Evaluation et comparaison des indices de criticité avant et après la capitalisation des connaissances

Ainsi, compte tenu de l'analyse critique et des échelles, l'indice de vulnérabilité est évalué à 6 et celui de pertinence à 5 ce qui fait un indice de criticité des connaissances avant capitalisation de 30. Cela correspond à un indice de criticité maximal qui requiert une action urgente (Cf. Figure 19).

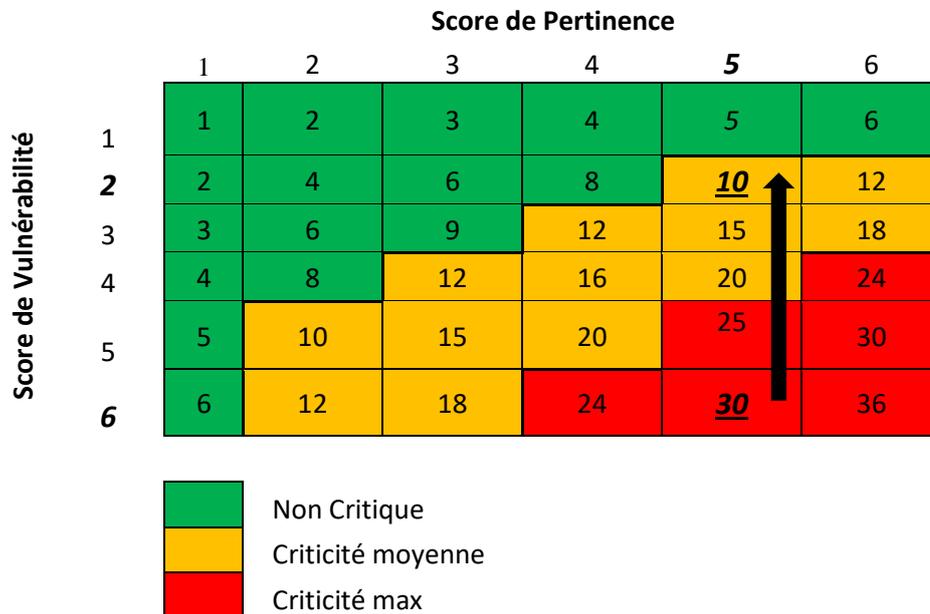


Figure 19 : Carte de chaleur évaluant la criticité des connaissances liées aux activités de maintenance

Les connaissances deviennent moins vulnérables car après capitalisation elles sont matérialisées grâce aux supports nouvellement créés et ainsi facilitent également la transmission. De plus, le test de validation des modes opératoires décrit précédemment met en évidence la compréhension aisée des interventions. L'ensemble de ces éléments justifie l'abaissement de l'indice de vulnérabilité à 2 ce qui diminue la criticité des connaissances à 10 comme illustré par la flèche noire sur la figure 19 ci-dessus (la capitalisation n'impacte pas la pertinence des connaissances).

L'indice de vulnérabilité ne peut être abaissé au minimum car il faut prendre en compte le fait que les connaissances liées aux activités de maintenance comprennent une notion d'expérience et de savoir-faire qui est difficilement transcribable dans son intégralité.

4) Conclusion

Ce projet de capitalisation des connaissances a diminué la criticité grâce à la sécurisation des connaissances car elles sont moins vulnérables. Il a également engendré d'autres conséquences positives pour l'entreprise.

B. Les conséquences positives dans l'entreprise d'un tel projet de capitalisation des connaissances

1) Un support de travail et de formation

a) Les nouvelles procédures comme support de travail

Les fiches de réglages sont des documents de référence disponibles au poste de travail. Les TM s'en serviront comme outil de travail lors de chaque réglage et auront immédiatement à disposition toutes les informations nécessaires.

Les modes opératoires pourront être consultés s'il y a un doute sur un équipement utilisé occasionnellement.

Les checklists de nettoyage sont des documents d'enregistrement qui seront utilisés par les TM et aussi par les préparateurs lors de chaque démontage et nettoyage. Son utilisation sera facilitée grâce à l'optimisation de la procédure.

b) Support de formation

Les modes opératoires et les fiches de réglages sont des procédures qui vont être ajoutées au CV de poste* des TM. Ils vont faciliter la formation des nouveaux collaborateurs en apportant des connaissances précises et standardisées sur leur activité.

De plus, la politique actuelle du site est de favoriser la polyvalence des TM entre les deux services de production ce qui nécessite la formation rapide de nouveaux techniciens.

2) L'augmentation de la robustesse du process de fabrication

Ce projet de gestion des connaissances a également une incidence sur la robustesse des procédés de fabrication. En effet, la création des fiches de réglages et des modes opératoires pour les changements de format va avoir deux conséquences, l'optimisation des temps de changement et l'augmentation du Taux de Rendement Synthétique (TRS*), ces deux facteurs contribuant à l'augmentation générale de la robustesse des procédés de fabrication.

a) Diminution et optimisation des temps de changement

(i) *Rappel sur les temps de changement de série*

Le temps de changement de série est par définition le temps qui s'écoule entre la fin de la production du dernier produit d'une série et la production du premier produit conforme de la série suivante. En d'autres termes, il permet d'identifier le temps où l'équipement est immobilisé. Il comprend, entre autres, les changements de format et les réglages de début de lot.

(ii) *Démonstration*

Les connaissances sur les réglages de début de lot ont été valorisées et simplifiées, les méthodes de montage, démontage et changement de formats ont été standardisées. Par conséquent, les TM sont plus rapides et efficaces dans la préparation des équipements ce qui optimise les temps de changement.

(iii) *Conclusion*

Ainsi, les temps de changement de série et de préparation des équipements ont été optimisés et réduits.

b) Augmentation du TRS

(i) *Rappel sur le TRS*

Le TRS est un indicateur composite mesurant l'occupation d'une ressource de production (machine, ligne). C'est un ratio, calculé sous la forme d'un pourcentage de 0 à 100 : 100% représente un équipement entièrement opérationnel, 0% un équipement n'ayant produit aucune pièce bonne (22). Le TRS est défini comme le rapport **du temps utile** sur **le temps requis**. Il représente donc le pourcentage du temps passé à faire des pièces conformes à la cadence nominale (temps utile), par rapport au temps pendant lequel le moyen était mis à disposition de la production (temps requis). **TRS = t_U / t_R**

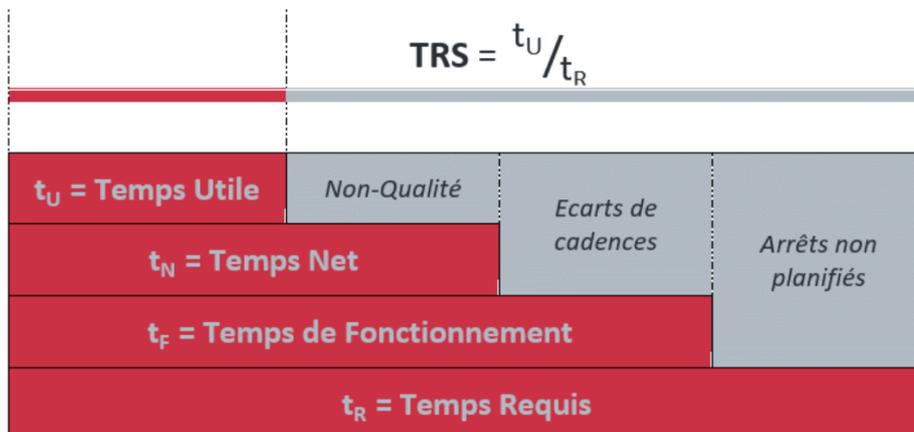


Figure 20 : Décomposition du TRS

Comme on peut le voir sur la figure 20, **le temps requis (t_R)** comprend :

- **Le temps utile (t_U)**
- **Le temps de non-qualité**, temps théorique passé à produire des unités non conformes.
- **Le temps d'écart de cadence**, temps perdu à produire à une cadence inférieure à la cadence nominale.
- **Le temps d'arrêt non planifié**, qui est le temps passé en arrêts subis par l'installation. On distingue traditionnellement deux grands types d'arrêts non planifiés :
 - o **Les arrêts induits** – arrêts provoqués par une cause externe au moyen : manque d'approvisionnement (en amont), saturation en sortie (en aval), personnel absent, perte d'énergie, etc.
 - o **Les arrêts propres**, arrêts imputables au moyen. On distingue les sous-types suivants :
 - *Pannes* : l'équipement est arrêté suite à un dysfonctionnement.
 - *Arrêts d'exploitation* : imputables à l'opérateur, qui a décidé de stopper l'équipement pour régler un problème.
 - *Arrêts fonctionnels* : pour réaliser une tâche nécessitant l'arrêt de l'équipement : changements de série, contrôles, réglages, changements d'outils, etc. Ces tâches peuvent être fréquentielles, régulières ou irrégulières. Les changements de série ou d'outils peuvent notamment être optimisés grâce à la méthode SMED*.
 - *Micro-arrêts* : arrêts propres courts, difficilement mesurables et qualifiables. Ils peuvent parfois être calculés par soustraction, ou par acquisition machine.

Le temps utile et le temps de non-qualité forment **le temps net (t_N)** ce qui permet de calculer **le taux de qualité** : $T_Q = t_U / t_N$

Le temps net et le temps d'écart de cadence forment **le temps de fonctionnement (t_F)** ce qui permet de calculer **le taux de performance** : $T_P = t_N / t_F$

On peut également calculer **la disponibilité opérationnelle** : $D_O = t_F / t_R$

Le TRS peut se décomposer comme le produit des trois ratios : $TRS = T_Q \times T_P \times D_O$

Le TRS est l'indicateur de référence de la TPM* *Total Productive Maintenance*, Maintenance Productive Totale.

(ii) *Démonstration*

Les nouveaux documents qualité créés pendant le projet ont une incidence sur le TRS.

Tout d'abord, les TM vont passer moins de temps à fabriquer des produits non conformes car les réglages de début de lot seront efficaces. On aura donc une diminution du temps de non-qualité car moins de rejets et une augmentation du taux de qualité.

Ensuite, les équipements seront montés et réglés de manière optimale pour débiter les lots de fabrication. Le temps de diminution de cadence sera limité et le taux de performance augmente.

Enfin, les temps d'arrêts non planifiés vont eux aussi être limités. Par exemple, pour ce qui est des arrêts induits, un magasin mal ajusté sur un équipement provoquera des problèmes d'approvisionnements. Pour ce qui est des arrêts propres, un montage peu rigoureux ou des équipements mal réglés induiront des pannes à répétition pendant le lot. Les modes opératoires et les fiches de réglages limitent ces écarts et la disponibilité opérationnelle est donc augmentée.

(iii) Conclusion

Ce projet de gestion de connaissances permet à l'entreprise d'augmenter le taux de qualité, de performance et la disponibilité opérationnelle ce qui a pour finalité l'augmentation du TRS et donc de la productivité de l'entreprise.

C. Exemples du projet mettant en évidence les liens étroits entre gestion des connaissances et amélioration continue

Dans la ligne directrice ICH Q10, nous avons vu que le lien entre gestion des connaissances et amélioration continue était établi. Plusieurs situations de ce projet ont pu mettre en évidence que ces deux notions étaient corrélées.

1) Amélioration des checklists de nettoyage lors de son actualisation

En effet, lors de l'actualisation des checklists de nettoyage, ces procédures ont pu être améliorées grâce aux nouvelles connaissances acquises sur le démontage des équipements. L'ordre de vérification des pièces a été modifié en prenant en compte l'ordre de démontage qui venait d'être capitalisé et standardisé.

On remarque que ce projet facilite l'amélioration continue quand les connaissances sont gérées tout au long de leur cycle de vie.

2) Optimisation des modes opératoires

Ensuite, les modes opératoires ont été optimisés dès leur création. Le but n'était pas seulement de retranscrire le savoir-faire des TM mais de profiter de l'analyse de leurs pratiques pour améliorer leurs quotidiens. Ainsi, la liste de matériel nécessaire pour réaliser une intervention a été ajoutée aux modes opératoires pour préparer méthodiquement les opérations et limite les nombreux déplacements entre l'atelier et les salles de répartition.

3) Maîtrise des connaissances et de l'environnement de travail

La maîtrise des connaissances passe également par une gestion de l'environnement de travail. En effet, il est important que les pièces soient rangées dans des emplacements clairement identifiés pour que les TM évoluent dans des conditions optimales. Par exemple, lors de ce projet, il est nécessaire d'organiser et d'identifier certaines armoires contenant les pièces de changement de format d'un équipement (**Cf. photos dans l'annexe 6**).

Le tri, le rangement et la standardisation sont 3 étapes qui font partie de la méthode 5S, outil de *Lean Management*.

Rappels sur la méthode 5S :

Le but de cette méthode est de construire et de maintenir un environnement de travail fonctionnel, propre et sécurisé, régi par des règles simples, précises et efficaces. Elle se déroule en 5 étapes précises :

- 1) **Trier** : C'est-à-dire, séparer l'utile de l'inutile, éliminer tout ce qui est inutile sur le poste de travail et son environnement, garder le strict nécessaire et se débarrasser du reste. On doit se demander si on a réellement besoin de chaque élément, en quelle quantité, à cet endroit.
- 2) **Ranger** : S'assurer que chaque chose a une place et qu'elle soit à la bonne place, de manière à réduire les recherches inutiles.
- 3) **Nettoyer** : Nettoyer l'environnement de travail.
- 4) **Standardiser** : Etablir des standards visuels faciles à comprendre comme par exemple des photos, marquages au sol, **identifications**.
- 5) **Maintenir et améliorer** : Respecter les règles et les standards, les améliorer et les faire évoluer dans le temps.

Ici, le *Lean Management* va permettre de mener à bien un projet de gestion des connaissances. On remarque également que la méthode 5S a comme point commun avec la gestion des connaissances, la capacité de diminuer les temps de recherche.

4) Modes opératoires / fiches de réglages et SMED

La rédaction des modes opératoires consistait à définir des étapes de réglages standardisées pour les TM. Les fiches de réglages comprennent les réglages existants actualisés et l'ajout de nouveaux réglages identifiés. La création de ces deux documents qualité s'apparente à l'utilisation de la méthode SMED, *Single Minute Exchange Die(s)* ou changement de série en moins de 10 minutes.

Rappel sur le SMED :

Le SMED est une méthode de *Lean Management* qui a pour objet de réduire le temps d'un changement de série et de permettre ainsi de réduire la taille de lot minimale (23). Il se déroule en 5 étapes :

- 1) Mesurer le temps total d'un changement de série et identifier les différentes opérations réalisées durant le changement d'outil (internes ou externes) ;
- 2) Regrouper les opérations internes et externes ;
- 3) Réduire la durée des opérations internes ;
- 4) Réduire le temps d'exécution des opérations externes ;
- 5) Standardiser.

En effet, on remarque que le projet suit la majorité des étapes du SMED en prenant en compte les opérations internes, c'est-à-dire les opérations qui sont réalisées pendant que la machine est arrêtée. La dernière étape de standardisation est la finalité du projet de gestion des connaissances.

5) TPM et augmentation du TRS

Nous avons déjà démontré que ce projet augmentait le TRS du service. Le TRS est le principal indicateur de la méthode de *Lean Management*, TPM qui consiste à optimiser l'utilisation des équipements (24). Encore une fois, on comprend le lien entre gestion des connaissances et *Lean Management*.

6) Conclusion

L'ensemble de ces exemples permet de comprendre le lien étroit entre management des connaissances et amélioration continue. Ces deux notions sont complémentaires. On vient de voir que les connaissances nouvellement créées et capitalisées favoriseront l'amélioration continue et réciproquement, l'utilisation de certains outils de *Lean Management* facilite l'élaboration des procédures matérialisant les connaissances.

On remarque également qu'un projet de gestion de connaissances facilite l'amélioration continue quand les connaissances sont gérées tout au long de leur cycle de vie (Cf. Figure 21) (25).

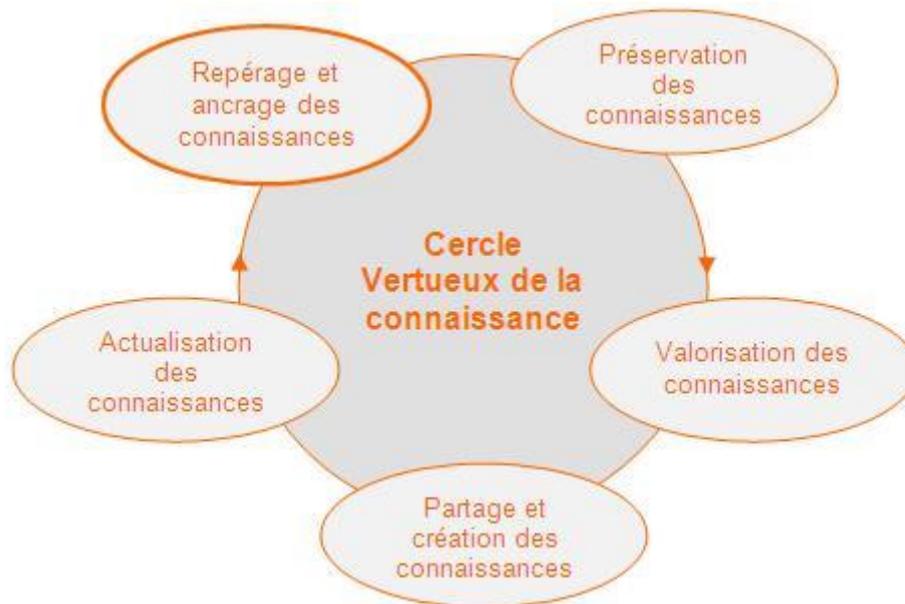


Figure 21 : Cercle vertueux des connaissances et amélioration continue

4. Discussion et interprétation du projet

A. Les limites du projet

1) Des connaissances tacites difficilement capitalisables

Les connaissances tacites sont par définition difficilement capitalisables. Dans ce cas précis, le savoir-faire des TM est lié à leur expérience. Les étapes chronologiques de montage et de démontage des équipements ont été retranscrits mais certaines étapes de réglages sont plus techniques. Par exemple, le changement de format de l'étuyeuse CAM demande beaucoup d'expérience car l'ajustement des guides est très spécifique. La capitalisation des connaissances est limitée par la pratique car elle ne pourra pas être remplacée par la théorie. De nombreux dysfonctionnements sur certains équipements techniques comme la CAM sont apparus après le départ du binôme initial de TM car le temps de transmission et de partage d'expérience était trop court. En effet, depuis la fin du projet, l'équipe des TM a été complètement renouvelée (un départ à la retraite prévu et anticipé grâce à ce projet de capitalisation et une démission qui limite le temps de transmission).

De plus, le domaine de la maintenance est un secteur concurrentiel où les techniciens sont souvent réticents à partager leur savoir-faire par peur de « perdre leur pouvoir ». Ce phénomène s'est également fait ressentir lors de ce projet. La chasse aux connaissances est compliquée dans un premier temps, mais plus aisée une fois les bénéfices explicités. Ils adhéreront au projet une fois qu'ils auront compris que cette mission leur permettra de maîtriser leur champ d'action et de l'améliorer. Le partage de connaissance crée également des relations saines et durables dans le groupe ce qui améliore les conditions de travail.

2) Des bénéfices peu quantifiables

Une des limites d'un projet de gestion des connaissances est la difficulté à mesurer les bénéfices générés. Cela s'est effectivement produit avec cette mission. En effet, l'amélioration des conditions de travail, la diminution des temps de recherche, l'aide à la prise de décision et à la formation des collaborateurs sont toutes des notions difficilement mesurables mais qui apportent une plus-value à l'entreprise.

De plus, nous avons vu que la capitalisation entraînait intuitivement une diminution des temps de changement et une augmentation du TRS. Mais à ce jour, on ne peut pas réellement l'affirmer quantitativement.

On aurait pu comparer les temps de changement avant et après optimisation mais ce n'était pas le but du projet. De plus, il faut aussi prendre en compte que ce service dispose d'une activité qui ne lui permet pas de faire fonctionner l'ensemble de ses équipements en continu. De ce fait, la mise en évidence d'une diminution des temps de changement n'était pas une priorité. Dans ce cas-là, le bénéfice ne réside pas seulement dans une augmentation du TRS mais également dans l'augmentation de la disponibilité des TM pour le service grâce à une meilleure efficacité.

3) Une culture du management des connaissances limitée

Les projets de gestion de connaissance ne sont pas organisés, ils sont initiés individuellement dans les services. Un partage des méthodes de capitalisation aurait permis une meilleure efficacité dans la réalisation de la mission, d'où l'importance de mettre en œuvre un système de management de la connaissance pour optimiser l'efficacité de ce type de projet.

4) Milieu dynamique

L'industrie pharmaceutique est un milieu en constante évolution et les connaissances au sein d'une entreprise évoluent continuellement. Par exemple, des produits peuvent être arrêtés, d'autres nouvellement commercialisés, les équipements sont renouvelés, ce qui implique une actualisation des connaissances. La capitalisation ne doit pas être seulement statique, c'est pourquoi les modes opératoires et les fiches de réglages doivent être mis à jour par l'avis des experts, les TM et que cette mise à jour doit être encadrée par l'AQ.

B. Les points positifs du projet

Malgré l'ensemble de ces éléments limitants, de nombreux points positifs sont à retenir.

Le soutien de la direction du service a été d'une aide précieuse pour la mise en place d'un tel projet et pour faire face aux premières réticences.

La probabilité de perte de connaissances est limitée grâce à la capitalisation. Le savoir-faire des TM sur l'ensemble des équipements est explicité et toutes les procédures sont intégrées sur le logiciel de gestion des documents qualité. L'utilisation de la photo est un outil indispensable pour emmagasiner des informations sur le sujet. La vidéo peut également être utile mais multiplie la quantité d'informations à trier et analyser ce qui peut devenir rapidement fastidieux.

Cette mission démontre l'importance de la gestion des connaissances dans l'industrie pharmaceutique. En effet, outre les bénéfices apportés par les objectifs liés à la capitalisation, on peut analyser indirectement des conséquences positives comme la diminution des risques qualité, l'optimisation des temps de changements et l'augmentation générale de la robustesse des procédés de fabrication.

Ce projet est donc très valorisant pour l'entreprise mais il l'est aussi humainement et collectivement grâce au partage des connaissances qui favorise la reconnaissance entre les collaborateurs.

CONCLUSION

Dans chaque entreprise, il est important de prendre en compte le maintien et la gestion des connaissances. Il s'agit d'une problématique avec des enjeux stratégiques et économiques.

En effet, dans la première partie, il a été démontré que la gestion des connaissances stimule l'innovation et améliore la communication entre les secteurs pharmaceutiques. De plus, les lignes directrices ICH ont permis de définir la gestion des connaissances au niveau pharmaceutique et de mettre en évidence ses relations avec le *Quality by Design*, le management des connaissances, la gestion des risques et l'amélioration continue. Nous avons également vu comment les entreprises peuvent s'organiser pour développer un système efficace de management des connaissances en se basant sur la norme ISO 30401-2018. En effet, les organismes disposent de méthodes de capitalisation et d'outils de gestion de l'information et des connaissances. A cela s'ajoutent les exigences des BPF qui définissent une organisation spécifique concernant la gestion documentaire et l'archivage.

La création des documents qualité permettant de tracer et standardiser les pratiques des TM a permis de démontrer que mettre en pratique la gestion des connaissances et plus précisément la capitalisation permet de sécuriser le savoir individuel. Le projet s'est déroulé en s'inspirant des étapes de la méthode MASK avec la récolte et le tri des informations, la matérialisation des connaissances et l'organisation dans un modèle de connaissance. La photographie a été l'outil principal pour la récolte et le transfert des connaissances tacites. De manière à réaliser toutes les étapes de la méthode MASK, une analyse critique des connaissances liées aux activités de maintenance a pu être ajoutée a posteriori. On note une diminution de la criticité des connaissances après la réalisation du projet. Ce phénomène est notamment justifié par la matérialisation des connaissances et le test de validation des modes opératoires. Cette mission a aussi permis de mettre en évidence que le management des connaissances apporte des conséquences positives à l'entreprise en créant des supports de travail et de formation et en optimisant ses procédés grâce à une diminution des temps de changement de format et une augmentation du TRS.

Cette thèse montre également les difficultés rencontrées pour mettre en place ce type de projet. Les entreprises disposent rarement d'un système efficace de gestion des connaissances car les bénéfices sont peu quantifiables et sa mise en place difficilement justifiable. Compte tenu de cette problématique, des sociétés se sont spécialisées dans le management des connaissances et proposent de sous-traiter cette activité.

Aujourd'hui encore, la gestion des connaissances fait l'actualité avec deux projets. Premièrement, le CNRS crée un nouveau site web qui présente le mouvement de la science ouverte, les services en faveur de la mutualisation des connaissances et du libre accès à la production scientifique, les actions de formation en information scientifique et technique (IST) (26). Deuxièmement, dans un contexte de transformation du système de santé, le ministère crée le *Health Data Hub* pour enrichir le Système National des Données de Santé (SNDS) et pour faciliter son utilisation par les nombreuses équipes de recherche et de développement (27).

BIBLIOGRAPHIE

1. Bach L. Mettre en œuvre un projet de gestion des connaissances pour améliorer les procédés industriels d'un laboratoire pharmaceutique. [domain_shs.info.docu.]. 2015.
2. CDD : des chiffres explosifs [Internet]. L'Entreprise.com. 2019 [cité 3 janv 2020]. Disponible sur : https://lentreprise.lexpress.fr/rh-management/recrutement/cdd-des-chiffres-explosifs_2087447.html
3. Sabbar BEA. Le management des connaissances - [Internet]. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur : <http://sabbar.fr/management/le-management-des-connaissances/>
4. ICH Q10 - Système Qualité Pharmaceutique. 2008.
5. BPF – GMP : les bonnes pratiques de fabrication dans l'industrie pharmaceutique [Internet]. Challenge Optimum S.A. 2007 [cité 5 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.optimum.ch/nos-services/conseil-en-systemes-de-management/bpf-gmp/>
6. Code de la santé publique - Article L5121-5.
7. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication [Internet]. 2019 [cité 21 nov 2019]. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF_Mai+2019_4.pdf
8. Harmonisation Internationale - Pharmacopée européenne [Internet]. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.edqm.eu/fr/Harmonisation-pharmacopee-europeenne-614.html>
9. ICH Site officiel: ICH [Internet]. [cité 23 oct 2019]. Disponible sur : <https://www.ich.org/>
10. ICH Q8 (R2) - Développement pharmaceutique. 2009.
11. ICH Q9 Gestion des risques liés à la qualité. 2005.
12. ICH Q12 - Considérations techniques et réglementaires pour la gestion du cycle de vie des produits pharmaceutiques. 2017.
13. ISO - À propos de l'ISO [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur : <https://www.iso.org/fr/about-us.html>
14. Organisation internationale de normalisation. Norme ISO 30401:2018 : Systèmes de Management des connaissances - Exigences. 2018.
15. FLORENCE GG. La gestion des connaissances : une nouveauté ISO 9001 V2015 [Internet]. BLOG QUALITE PRO. [cité 25 oct 2019]. Disponible sur : <http://blogqualite.over-blog.com/2015/08/la-gestion-des-connaissances-une-nouveaute-iso-9001-v2015.html>
16. Ermine J-L. La gestion des connaissances. Hermes Lavoisier, pp.166, 2003. hal-00997696

17. Ermine J-L, Jorel M, Saulais P. Capitalisation des connaissances d'expert : l'exemple du projet d'entreprise de l'Institut français de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire en innovation organisationnelle. Technol Innov [Internet]. janv 2018 [cité 29 oct 2019];18(1). Disponible sur : <https://www.openscience.fr/Capitalisation-des-connaissances-d-expert-l-exemple-du-projet-d-entreprise-de-l>
18. Analyse de Criticité des Connaissances ARDANS [Internet]. ARDANS. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.ardans.fr/management-connaissances/analyse-de-criticite.html>
19. Cartographie des Connaissances [Internet]. ARDANS. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur : <https://www.ardans.fr/cartographie/recensement-des-connaissances.html>
20. La méthode QQQQCCP, un outil d'analyse simple et performant | Qualiblog | Le blog du manager QSE [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.qualiblog.fr/outils-et-methodes/methode-qqqqccp-outil-analyse-simple-et-performant/>
21. La gestion documentaire les bases d'un système de management de la qualité - PDF Free Download [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/1778956-La-gestion-documentaire-les-bases-d-un-systeme-de-management-de-la-qualite.html>
22. TRS (Taux de Rendement Synthétique) [Internet]. FL Consultants. 2017 [cité 2 nov 2019]. Disponible sur : <http://flconsultants.fr/lean-manufacturing/trs-taux-de-rendement-synthetique/>
23. Le SMED : la méthode en détail [Internet]. Parcours Performance, Catalyseur de performance durable et collective!! 2015 [cité 3 nov 2019]. Disponible sur : <https://parcours-performance.com/le-smed-la-methode-en-detail/>
24. TPM (Total Productive Maintenance) [Internet]. FL Consultants. 2017 [cité 3 nov 2019]. Disponible sur : <http://flconsultants.fr/lean-manufacturing/tpm-total-productive-maintenance/>
25. Virtuose, Qu'est-ce que le Knowledge Management et les meilleures pratiques ? Comment le management des connaissances peut aider mon entreprise à performer sa dimension RH ? [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur : <http://www.transmissiondessavoirsetsavoirfaire.fr/KM.html>
26. Science ouverte | CNRS [Internet]. [cité 4 déc 2019]. Disponible sur : <http://www.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/science-ouverte>
27. Health Data Hub - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 4 déc 2019]. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/acces-aux-donnees-de-sante/article/health-data-hub>

ANNEXES

Annexe 1 : Extrait du mode opératoire décrivant les interventions de maintenance sur la RTD p 3/21	68
Annexe 2 : Fiche de réglages de la RTD	69
Annexe 3a : Checklist de nettoyage de la RTD - format 6 mL Recto	70
Annexe 3b : Checklist de nettoyage de la RTD - format 6 mL Verso	71
Annexe 4 : Gabarit « procédure mode opératoire »	72
Annexe 5 : Extrait du mode opératoire décrivant les interventions de maintenance sur la RTD p 2/21	73
Annexe 6 : Photos de l'identification des emplacements pour les pièces de changement de format.....	74

Annexe 1 : Extrait du mode opératoire décrivant les interventions de maintenance sur la RTD p 3/21

P_REF / P_REVISION	P_TITLE
Mise en application le :DateApplication	Page 3 / 21

6.1.2 Etapes de montage communes à tous les produits répartis

N° étape	Actions	Descriptions
1.	<p>Montage du piston et de la chemise :</p> <p>a) Fixer le piston (1) à l'aide d'un petit clamp (2)</p> <p>b) Insérer la chemise de piston (3)</p> <p>c) Placer le joint (4) dans la gorge de la chemise de piston (joint de fine épaisseur)</p>	 <p>3- Chemise de piston</p> <p>1- Piston</p> <p>2- Clamp</p> <p>4- Joint</p>
2.	<p>Montage de la pompe :</p> <p>a) Ajuster la pompe (5) grâce au détrompeur (6)</p> <p>b) Fixer la pompe à l'aide d'un grand clamp (7)</p> <p>Attention : Le clamp doit être ajusté de manière à ce que les parties épaisses du clamp (vis de serrage et jonction renflée) ne soient pas du côté de la course du corps de pompe.</p>	 <p>5- Pompe</p> <p>6- Détrompeur</p> <p>7- Clamp</p>

Annexe 2 : Fiche de réglages de la RTD

P_REF / P_REVISION	P_TITLE
Mise en application le : <u>DateApplication</u>	Page 1 / 1

1. Caractéristiques des tubes

Produits				
Type de bouchons	Plat	Pointu	Pointu	Plat
Longueur de tube (mm)	75	75	70	142
Diamètre du tube (mm)	13,5			30

2. Réglages changement de format

Types de godets	Rouge et petit diamètre	Orange et petit diamètre		Rouge et gros diamètre
Hauteur du chargeur	503			475
Tête orientateur	Petite			Grosse
Basculeur	Petit (D13,5)			Gros (D30)
Position du peigne	Rentré			Sorti
Tête de chauffe	Petite			Grosse
Position des boudins	+/- 5 mm			+/- 8 mm
Hauteur tête de chauffe	23			24
Hauteur tête de pliage	16			18
Guide d'éjection	Petit			Gros

3. Réglages début de lot

Réglage profondeur buse	111	120	115		135
Réglage du volume de dosage	13	40	11	18	46

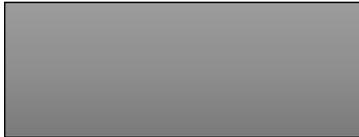
Remarque : Les valeurs du volume de dosage sont données à titre indicatif et peuvent varier de +/- 3 unités en fonction de la différence de densité du produit

Annexe 3a : Checklist de nettoyage de la RTD - format 6 mL Recto

P_REF / P_REVISION (xxPTxxx)	P_TITLE
Mise en application le : <u>DateApplication</u>	Page 1 / 2

Check-list des pièces **AVANT nettoyage en laverie**

NOM DU PRODUIT :



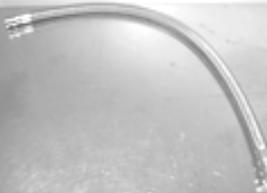
N°LOT :

-
-
-
-

VISA :

Pièces présentes :

- 1. 1 TREMIE**
- 2. 1 AGITATEUR**
- 3. 1 FLEXIBLE**
- 4. 2 TUBES DE TRANSFERT + 2 JOINTS**
- 5. 1 INJECTEUR**
- 6. 1 BUSE**
- 7. 1 CORPS DE POMPE**
- 8. 1 POMPE**
- 9. 1 CHEMISE DE PISTON**
- 10. 1 PISTON**

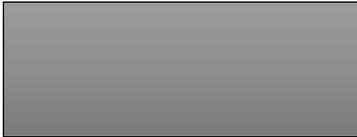
1. TREMIE	2. AGITATEUR	3. FLEXIBLE	4. TUBES DE TRANSFERT
			
5. INJECTEUR	6. BUSE	7. CORPS DE POMPE	8. POMPE
			
9. CHEMISE DE PISTON	10. PISTON		
			

Annexe 3b : Checklist de nettoyage de la RTD - format 6 mL Verso

P_REF / P_REVISION (xxPTxxx)	P_TITLE
Mise en application le : <u>DateApplication</u>	Page 2 / 2

Check-list des pièces APRES nettoyage en laverie

NOM DU PRODUIT :



N°LOT :

-
-
-
-

VISA :

Pièces présentes :

- 1. 1 TREMIE
- 2. 1 AGITATEUR
- 3. 1 FLEXIBLE
- 4. 2 TUBES DE TRANSFERT + 2 JOINTS
- 5. 1 INJECTEUR
- 6. 1 BUSE
- 7. 1 CORPS DE POMPE
- 8. 1 POMPE
- 9. 1 CHEMISE DE PISTON
- 10.1 PISTON

1. TREMIE	2. AGITATEUR	3. FLEXIBLE	4. TUBES DE TRANSFERT
			
5. INJECTEUR	6. BUSE	7. CORPS DE POMPE	8. POMPE
			
9. CHEMISE DE PISTON	10. PISTON		
			

Annexe 4 : Gabarit « procédure mode opératoire »

1. OBJET

(But, objectif de la procédure ou du mode opératoire et sa finalité)

2. DOMAINE D'APPLICATION

(Précise les activités, le périmètre couvert et non couvert par la procédure ou le mode opératoire, les secteurs concernés et les éventuelles restrictions ou exclusions)

3. RESPONSABILITES

(Indique les personnes, les fonctions ou les services responsables de l'application de la procédure ou du mode opératoire et résume les activités pour chaque acteur)

4. REFERENCES

DQMQ001 Manuel Qualité

(Indiquer ici les références des documents associés à la procédure ou au mode opératoire (Documents internes et éventuellement chapitres ou paragraphes précis de normes)

5. DEFINITIONS/ABREVIATIONS

(Indiquer Non applicable si aucune définition ou abréviation n'est à préciser)

6. DESCRIPTION DE LA PROCEDURE OU DES ACTIVITES DU MODE OPERATOIRE

7. HYGIENE SECURITE ENVIRONNEMENT

(Indiquer Non applicable si aucune information relative à l'hygiène sécurité environnement n'est à préciser)

Annexe 5 : Extrait du mode opératoire décrivant les interventions de maintenance sur la RTD p 2/21

▲ 1. OBJET

Cette procédure a pour objet de décrire les interventions des techniciens de maintenance sur la machine RTD (remplisseuse tubes métalloplastiques).

2. DOMAINE D'APPLICATION

Les interventions des techniciens de maintenance sur la machine RTD regroupent le montage, les changements de formats, les réglages de début de lot, le démontage et le nettoyage de la cuve thermostatée

3. RESPONSABILITES

La procédure concerne les techniciens de maintenance du service des spécialités

4. REFERENCES

DQMQ001 Manuel Qualité
SPCSEQ072 Suivi de la machine RTD
SPENNET007 Checklist de nettoyage de la RTD – Format 6 mL
SPENNET008 Checklist de nettoyage de la RTD – Format 65 mL
SPPT091 Utilisation des équipements de protection individuelle aux spécialités
SPPT121 Procédure d'organisation générale de la répartition
SPREEQ008 Fiche de réglages de la RTD

5. DEFINITIONS/ABREVIATIONS

Non applicable

6. DESCRIPTION DE LA PROCEDURE

6.1 Montage

Il s'agit de l'ensemble des étapes de montage réalisées avant chaque début de lot sur la machine RTD (remplisseuse tubes métalloplastiques)

6.1.1 Matériel nécessaire aux étapes de montage

- Boîte à outils
 - Boîte identifiée pièce de format RTD
 - Boîte contenant les caractères d'impression
 - Boîte contenant les clamps, l'écrou et la vis de serrage
 - Bac identifiées RTD contenant les pièces lavées
 - Pissette d'alcool isopropylique 98% V/V
- } Présentes dans l'armoire de stockage

Annexe 6 : Photos de l'identification des emplacements pour les pièces de changement de format



RESUME :

Cette thèse décrit la place qu'occupe le management des connaissances dans l'industrie pharmaceutique et son rôle de facilitateur dans l'amélioration des procédés. Les lignes directrices ICH permettent de définir la gestion des connaissances au niveau pharmaceutique et de mettre en évidence ses relations avec le *Quality by Design*, le management des connaissances, la gestion des risques et l'amélioration continue. On retrouve aussi comment les entreprises peuvent s'organiser pour développer un système efficace de management des connaissances en se basant sur la norme ISO 30401-2018. En effet, les organismes disposent de méthodes de capitalisation et d'outils de gestion de l'information et des connaissances. Cette thèse s'appuie également sur un projet de capitalisation de connaissance, à savoir la création de documents qualité permettant de tracer et standardiser les pratiques des techniciens de maintenance. Cette mise en pratique de la gestion des connaissances se déroule en réalisant les étapes de la méthode MASK. La photographie a été l'outil principal pour la récolte et le transfert des connaissances tacites. L'analyse critique des connaissances liées aux activités de maintenance démontre une diminution de la criticité des connaissances après la réalisation du projet. On note aussi que ces travaux apportent des conséquences positives à l'entreprise en créant des supports de travail et de formation et en optimisant ses procédés grâce à une diminution des temps de changement de format et une augmentation du TRS.

TITRE en anglais :

Knowledge management within a pharmaceutical manufacturing site, strategies, tools and added value in improving processes.

DISCIPLINE :

Sciences pharmaceutiques – Industrie - Qualitologie

MOTS-CLES :

Gestion des connaissances – *Knowledge Management* – *Quality by Design* – Amélioration continue – Capitalisation des connaissances – Méthode MASK – Analyse critique des connaissances – SMED – Optimisation TRS

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

UFR des Sciences pharmaceutiques, université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat

CS 61292 33076 BORDEAUX cedex