



**HAL**  
open science

# Amélioration continue et optimisation des processus de sous-traitance, dans le cadre de la production de médicaments expérimentaux

Godefroy Torlotin

► **To cite this version:**

Godefroy Torlotin. Amélioration continue et optimisation des processus de sous-traitance, dans le cadre de la production de médicaments expérimentaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02937699

**HAL Id: dumas-02937699**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02937699v1>**

Submitted on 14 Sep 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.

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par **Godefroy TORLOTIN**

Né le 6 septembre 1995 à Paris

Le 03 Juillet 2020 à Bordeaux

**Amélioration continue et optimisation des processus de  
sous-traitance, dans le cadre de la production de  
médicaments expérimentaux**

**Directeur de thèse**

Gaëlle VACHER, Maître de conférences en Technologies Pharmaceutiques

**Jury**

Luc GRISLAIN, Professeur, Président du jury

Sandrine BOISSIER, Responsable instructions cliniques et lancement

Gaëlle VACHER, Maître de conférences en Technologies Pharmaceutiques



## SERMENT DE GALIEN

**J**e jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## **Remerciements**

## **A ma Directrice de Thèse**

Madame Gaëlle Vacher

Responsable pédagogique du Master 2 Management International :  
Développement pharmaceutique, production, et qualité opérationnelle

Docteur en Pharmacie

*Mes premiers remerciements se tournent vers Madame Gaëlle Vacher, pour avoir accepté spontanément de diriger cette thèse. Je vous remercie pour vos conseils et votre disponibilité qui ont permis à ce travail d'aboutir.*

## **A mon Président de Jury**

Monsieur le Professeur Luc Grislain

Directeur du Laboratoire de Technologie Pharmaceutique Industrielle de  
Bordeaux

Président du GIPSO, cluster des industries de santé Nouvelle-Aquitaine

Professeur et Docteur en Pharmacie à l'Université de Bordeaux

*Je tiens à remercier sincèrement Monsieur le Professeur Luc Grislain qui  
m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Au-delà des remerciements de courtoisies, je tiens à vous témoigner ma plus  
haute gratitude, pour avoir su répondre, dès ma 3<sup>e</sup> année de pharmacie, à mes  
questions d'orientation professionnelle. Je vous suis très reconnaissant pour  
m'avoir permis de réaliser un stage de recherche à vos côtés.*

**A madame Sandrine Boissier,**

Responsable instructions cliniques et lancement au sein de la Direction du Développement Industriel, Les Laboratoires Servier.

*Pour m'avoir confié le sujet présenté dans cette thèse. Pour m'avoir soutenu dans la mise en application de l'optimisation des processus à un service de sous-traitance de médicaments expérimentaux. Pour m'avoir accueilli dans votre service.*

## **A mes Collaborateurs,**

*Je tiens à remercier tous les collaborateurs qui ont rendu possible la mise en application de ce sujet. Sans leur implication, ce travail n'aurait que peu de valeur.*

## **A mes proches**

*Je ne vous remercierai jamais assez, tant vous avez eu un rôle fondateur dans la réussite de mes études. C'est avec beaucoup de reconnaissance, que je vous remercie pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises.*

*A mes proches, pour qui le manque a remplacé la présence. Protecteurs immortels, aux absents qui ont toujours été présent dans mon cœur.*



# TABLE DES MATIÈRES

|   |               |
|---|---------------|
| <b>REMERCIEMENTS .....</b>  | <b>- 3 -</b>  |
| <b>TABLE DES ACRONYMES ET ABREVIATIONS .....</b>  | <b>- 10 -</b> |
| <b>TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX.....</b>   | <b>- 12 -</b> |
| <b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>  | <b>- 13 -</b> |
| <b>PREMIERE PARTIE : SOUS-TRAITANCE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET PRODUCTION DE<br/>MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX .....</b>          | <b>- 14 -</b> |
| <b>PARTIE 1.1 : SOUS-TRAITANCE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE .....</b>  | <b>- 15 -</b> |
| I-    DEFINITIONS .....   | - 15 -        |
| II-   CONTRATS DE SOUS-TRAITANCE .....  | - 15 -        |
| III-  LA SOUS-TRAITANCE COMME REPONSE A UN BESOIN .....   | - 18 -        |
| 1) <i>Cycle de vie du médicament</i> .....  | - 18 -        |
| 2) <i>Fondements préliminaires à la sous-traitance</i> .....  | - 21 -        |
| 3) <i>Principaux avantages de la sous-traitance</i> .....   | - 22 -        |
| 4) <i>Principaux inconvénients de la sous-traitance</i> .....   | - 22 -        |
| 5) <i>Risques associés à la sous-traitance</i> .....  | - 23 -        |
| IV-   SOUS-TRAITANCE DE PRODUCTION, CONJONCTURE ECONOMIQUE ET PERSPECTIVES DE CROISSANCE : VERS<br>UN NOUVEAU MODELE ECONOMIQUE. .... | - 25 -        |
| 1) <i>Etat des lieux de la sous-traitance de Production</i> .....   | - 25 -        |
| 2) <i>Conjonctures économique de la sous-traitance de Production</i> .....  | - 25 -        |
| 3) <i>Perspectives de croissance de la sous-traitance pharmaceutique française</i> .....  | - 27 -        |
| V-   SOUS-TRAITANCE EN R&D .....  | - 29 -        |
| 1) <i>Partenariat en Recherche</i> .....  | - 30 -        |
| 2) <i>Sous-traitance de la recherche clinique</i> .....   | - 31 -        |
| 3) <i>Sous-traitance du développement</i> .....   | - 32 -        |
| <b>PARTIE 1.2 : ESSAIS CLINIQUES ET PRODUCTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX .....</b>  | <b>- 36 -</b> |
| I-    DEFINITIONS ET STATUT DU MEDICAMENT EXPERIMENTAL .....  | - 36 -        |
| II-   DEROULEMENT DES ESSAIS CLINIQUES HUMAIN DANS LE DEVELOPPEMENT DE MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN<br>- 37 -                           |               |
| 1) <i>Les acteurs</i> .....   | - 37 -        |
| 2) <i>Phase 1</i> .....   | - 41 -        |
| 3) <i>Phase 2</i> .....   | - 41 -        |
| 4) <i>Phase 3</i> .....   | - 41 -        |
| 5) <i>Phase 4</i> .....   | - 42 -        |
| III-  PRODUCTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX .....  | - 43 -        |
| 1) <i>Fabrication</i> .....   | - 43 -        |
| 2) <i>Conditionnement</i> .....   | - 45 -        |
| IV-   ESSAIS CLINIQUES : ENJEUX ET PERSPECTIVES D'AVENIR POUR LA FRANCE.....  | - 50 -        |

|  |               |
|--|---------------|
| <b>DEUXIEME PARTIE : INTRODUCTION A L'OPTIMISATION DES PROCESSUS .....</b>                         | <b>- 52 -</b> |
| I- MANAGEMENT PAR PROJET .....   | - 53 -        |
| 1) <i>Définition</i> .....   | - 53 -        |
| 2) <i>Vie du projet</i> .....  | - 53 -        |
| 3) <i>Gestion des risques en projet</i> .....  | - 55 -        |
| II- APPROCHE PROCESSUS .....   | - 56 -        |
| 1) <i>Définition et Objectifs</i> .....  | - 56 -        |
| 2) <i>Management des processus</i> .....   | - 57 -        |
| 3) <i>Optimisation des Processus</i> .....   | - 58 -        |
| 4) <i>Contribution du Lean Management</i> .....  | - 59 -        |
| III- PROCESSUS DE CHANGEMENT .....   | - 63 -        |
| 1) <i>Définition</i> .....   | - 63 -        |
| 2) <i>Cycle du changement</i> .....  | - 64 -        |
| 3) <i>Conduite du changement</i> .....   | - 66 -        |
| 4) <i>Différentes sources d'opposition</i> .....   | - 68 -        |
| <b>TROISIEME PARTIE : OPTIMISATION DES PROCESSUS ET MISE EN APPLICATION .....</b>                  | <b>- 72 -</b> |
| I- THEORIE DE LA CHAINE CRITIQUE ET OPTIMISATION DES PROCESSUS EN GESTION DE PROJET .....          | - 73 -        |
| 1) <i>Concept et représentation en gestion de projet</i> .....                                     | - 73 -        |
| 2) <i>Chemin critique et chaine critique</i> .....   | - 74 -        |
| 3) <i>Méthode et outils</i> .....  | - 77 -        |
| 4) <i>Chaîne critique en multi-projets et amélioration continue</i> .....                          | - 83 -        |
| II- APPLICATION A UN SERVICE DE SOUS-TRAITANCE DE PRODUCTION DE MEDICAMENTS<br>EXPERIMENTAUX ..... | - 85 -        |
| 1) <i>Définition</i> .....   | - 85 -        |
| 2) <i>Mesure</i> .....   | - 86 -        |
| 3) <i>Analyse</i> .....  | - 86 -        |
| 4) <i>Amélioration</i> .....   | - 87 -        |
| 5) <i>Contrôle</i> .....   | - 89 -        |
| <b>CONCLUSION GENERALE.....</b>  | <b>- 91 -</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>   | <b>- 93 -</b> |

## Table des acronymes et abréviations

|              |  |
|--------------|--|
| <b>5P</b>    | Pourquoi, Pourquoi, Pourquoi, Pourquoi                                 |
| <b>AFCRO</b> | Association française des sociétés de recherche contractuelles         |
| <b>AMDEC</b> | Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité |
| <b>AMM</b>   | Autorisation de Mise sur le Marché                                     |
| <b>ANSM</b>  | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé    |
| <b>ARS</b>   | Agence Régionale de Santé  |
| <b>BPC</b>   | Bonnes Pratiques Cliniques   |
| <b>BPF</b>   | Bonnes Pratiques de Fabrication  |
| <b>BPL</b>   | Bonnes Pratiques de Laboratoire  |
| <b>BRICS</b> | Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud                          |
| <b>CCPM</b>  | Critical Chain Project Management, Méthode de la Chaîne Critique       |
| <b>CDMO</b>  | Contract Development and Manufacturing Organisation                    |
| <b>cGMP</b>  | Current Good Manufacturing Practice                                    |
| <b>CHMP</b>  | Comité des médicaments à usage humain                                  |
| <b>CMO</b>   | Contract manufacturing organization                                    |
| <b>CNIL</b>  | Commission nationale de l'informatique et des libertés                 |
| <b>CNOP</b>  | Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens                            |
| <b>CPP</b>   | Certificat complémentaire de Protection                                |
| <b>CRO</b>   | Contract Research Organisation   |
| <b>CSP</b>   | Code de la Santé Publique  |
| <b>CTD</b>   | Document Technique Commun  |
| <b>CTO</b>   | Chief Technical Officer  |

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>CTTI</b>     | Clinical Trials Transformation Initiatives  |
| <b>DGE</b>      | Direction générale des entreprises  |
| <b>DMAIC</b>    | Do, Measure, Analyse, Improve, Control  |
| <b>EMA</b>      | Agence Européenne des Médicaments   |
| <b>FDA</b>      | Food & Drug Administration, équivalent de l'ANSM aux Etats-Unis   |
| <b>GAFAM</b>    | Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft  |
| <b>GMP</b>      | Good Manufacturing Practice   |
| <b>ICH</b>      | Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain                                   |
| <b>IMPD</b>     | Investigation medicinal product dossier   |
| <b>INCOTERM</b> | International Commercial Terms. Normalisation des droits et devoirs des acheteurs et vendeurs prenant part à des échanges internationaux et nationaux |
| <b>LEEM</b>     | Les Entreprises du médicament, Syndicat national de l'industrie pharmaceutique  |
| <b>PERT</b>     | Program Evaluation and Review Technique   |
| <b>PSF</b>      | Product Specification File  |
| <b>QQOQCCP</b>  | Quoi, Qui, Où, Quand, Combien, Comment, Pourquoi  |
| <b>R&amp;D</b>  | Recherche et Développement  |
| <b>TPS</b>      | Toyota Productive System  |

# Table des figures et tableaux

## Table des figures

|  |        |
|--|--------|
| FIGURE 1. CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT.....  | - 19 - |
| FIGURE 2. EVOLUTION DES FLUX FINANCIERS D'UN MEDICAMENT DANS LE TEMPS .....  | - 20 - |
| FIGURE 3. REPARTITION DE LA PRODUCTION PHARMACEUTIQUE (EN MILLIONS D'EUROS) EN EUROPE EN 2016.....                       | - 26 - |
| FIGURE 4. EVOLUTION DU NOMBRE DE SITES CEDES EN FRANCE PAR DES LABORATOIRES AUX FAÇONNIERS .....                         | - 27 - |
| FIGURE 5. REPARTITION DES RISQUES ET CYCLE DE FINANCEMENT R&D DES LABORATOIRES.....                                      | - 30 - |
| FIGURE 6. SCHEMA DE SYNTHESE DE LA CHAINE DE VALEUR DES CDMOS.....   | - 34 - |
| FIGURE 7. ENCHAINEMENT DES DIFFERENTES PHASES D'ETUDES CLINIQUES .....   | - 42 - |
| FIGURE 8. EXEMPLE DE CONDITIONNEMENTS PRIMAIRE ET SECONDAIRE DE MEDICAMENTS COMMERCIALISES .....                         | - 45 - |
| FIGURE 9. CONDITIONNEMENT SECONDAIRE D'UNE ETUDE EN OUVERT .....   | - 46 - |
| FIGURE 10. BANQUE DE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE POUR DES ETUDES EN DOUBLE AVEUGLE.....                                   | - 47 - |
| FIGURE 11. BLISTERS MIXTES.....  | - 48 - |
| FIGURE 12. SCHEMA D'UN BLISTER MIXTE.....  | - 49 - |
| FIGURE 13. MODELISATION DE LA ROUE DE DEMING.....  | - 54 - |
| FIGURE 14. PROCESSUS DE GESTION DES RISQUES SELON ICH Q9 QUALITY RISK MANAGEMENT .....                                   | - 56 - |
| FIGURE 15. EDIFICE LEAN .....  | - 59 - |
| FIGURE 16. CHANTIERS DU KAIZEN.....  | - 60 - |
| FIGURE 17. ORGANISATION DES POSTES DE TRAVAIL EN U.....  | - 61 - |
| FIGURE 18. MATRICE TYPOLOGIQUE DES CHANGEMENTS SELON AUTISSIER ET MOUTOT .....   | - 63 - |
| FIGURE 19. COURBE DU DEUIL.....  | - 64 - |
| FIGURE 20. LES 8 ETAPES DU CHANGEMENT SELON KOTTER.....  | - 67 - |
| FIGURE 21. DIAGRAMME SOCIO-DYNAMIQUE DE FAUVET .....   | - 69 - |
| FIGURE 22. VISUALISATION DU CHEMIN CRITIQUE .....  | - 75 - |
| FIGURE 23. VISUALISATION DE LA CHAINE CRITIQUE .....   | - 75 - |
| FIGURE 24. MONO-TACHE VERSUS MULTITACHES .....   | - 77 - |
| FIGURE 25. VISUALISATION DU PROJET P SELON LA METHODE DU CHEMIN CRITIQUE .....   | - 78 - |
| FIGURE 26. COMPARAISON DES VISUALISATIONS DU PROJET P SELON LA METHODE DU CHEMIN CRITIQUE ET DE LA CHAINE CRITIQUE ..... | - 79 - |
| FIGURE 27. PROJET P ET GESTION DES RESSOURCES SELON LA CHAINE CRITIQUE.....  | - 80 - |
| FIGURE 28. FEVER CHART.....  | - 81 - |
| FIGURE 29. FEVER CHART DU PROJET P .....   | - 82 - |
| FIGURE 30. FEVER CHART ET PORTEFEUILLE DE PROJETS .....  | - 84 - |
| FIGURE 31. DIAGRAMME D'ISHIKAWA SIMPLIFIE .....  | - 86 - |

## Table des tableaux

|   |        |
|---|--------|
| TABLEAU 1. ANALYSE DU PARCOURS R&D DU MEDICAMENT .....  | - 19 - |
| TABLEAU 2. COMPARAISON DE L'EFFORT DE RECHERCHE EN 2017, PAR SECTEUR D'ACTIVITE .....                 | - 29 - |
| TABLEAU 3. ATTITUDES A ADOPTER SELON LA PHASE DU CYCLE DU CHANGEMENT.....                             | - 66 - |
| TABLEAU 4. IDENTIFICATION ET CARACTERISATION DES POSTURES DE RESISTANCES AU CHANGEMENT .....          | - 70 - |
| TABLEAU 5. DECOMPOSITION DU PROJET.....   | - 74 - |
| TABLEAU 6. DECOMPOSITION DU PROJET P .....  | - 78 - |
| TABLEAU 7. DECOMPOSITION DU PROJET P SELON LA CHAINE CRITIQUE .....                                   | - 79 - |
| TABLEAU 8. DECOMPOSITION DU PROJET P AVEC LES RESSOURCES SELON LA METHODE DE LA CHAINE CRITIQUE ..... | - 80 - |

# Introduction générale

Avec l'évolution du modèle économique, l'industrie pharmaceutique est contrainte de s'améliorer continuellement, pour être performante. L'essor de nouvelles philosophies de gestion industrielle, et de management, s'est caractérisé avec la généralisation du Lean au-delà même de la production.

Pour compenser la survenue rapide des génériques sur le marché, la recherche et développement (R&D) doit s'adapter en diminuant les coûts, tout en accélérant le lancement de nouveaux médicaments. Néanmoins, il existe peu de leviers de croissance pour faire face à l'accroissement des coûts de développement.

Depuis les années 1980, le recours à la sous-traitance s'est développé dans tous les secteurs industriels. Les prestataires de service proposent, désormais, une large gamme d'expertise dans des secteurs innovants et risqués, tel que le développement pharmaceutique. Le respect du triptyque qualité, coût, délais, est plus que jamais un enjeu majeur pour le donneur d'ordre et le sous-traitant. Cependant, le développement de molécules de plus en plus complexes, ne fait que densifier les processus de sous-traitance. En ce sens, pour continuer de garantir la performance, la simplification et l'optimisation des pratiques sont une nécessité.

C'est dans ce contexte que les travaux d'optimisation des processus de sous-traitance de production de médicaments expérimentaux, de cette thèse, prennent place pour proposer une nouvelle méthodologie de gestion de projet.

Les résultats de ce travail sont organisés en trois parties. Dans un premier temps, nous expliciterons davantage le contexte global de la sous-traitance pharmaceutique et les contraintes associées à la production de médicaments expérimentaux. La deuxième partie est consacrée à introduire l'optimisation des processus, avant sa mise en application, dans la troisième partie, à un service de sous-traitance de production de médicaments expérimentaux.

## **Première Partie**

Sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique et  
Production de médicaments expérimentaux

# Partie 1.1 : Sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique

La sous-traitance est un secteur de l'industrie pharmaceutique qui a connu un plein essor au début des années 2000 et qui est maintenant rentré dans une phase de consolidation. Dans cette première sous-partie, nous tenterons de comprendre l'impact de la sous-traitance sur l'ensemble du cycle de vie du médicament, sur la création de valeur et sur une politique d'entreprise.

## I- Définitions

Plusieurs synonymes sont couramment employés pour désigner l'action de sous-traiter. Externalisation, out-sourcing ou encore façonnage en font partie.

D'après la loi n° 75-1334 du 31 décembre 1975, la sous-traitance est « *l'opération par laquelle un entrepreneur confie par un sous-traité, et sous sa responsabilité, à une autre personne appelée sous-traitant l'exécution de tout ou partie du contrat d'entreprise ou d'une partie du marché public conclu avec le maître de l'ouvrage.* »

En d'autres termes, l'externalisation est le transfert d'une partie des activités à des partenaires extérieurs.

Les établissements pharmaceutiques sous-traitants, au même titre que les autres établissements pharmaceutiques, fonctionnent conformément aux bonnes pratiques mentionnées dans l'article L. 5121-5, avec des locaux aménagés, agencés et entretenus en fonction des opérations pharmaceutiques qui y sont effectuées, et les moyens en personnels et matériels nécessaires à l'exercice de ces activités (R. 5124-46).

L'externalisation répond à des conditions pour sous-traiter. En effet, l'article R. 5124-47 du code de la santé publique (CSP) définit les exceptions autorisant les entreprises et organismes mentionnés à l'article R. 5124-2 à sous-traiter.

La définition des actions sous-traitées passe par l'établissement de contrats écrits comprenant des prérogatives pour chacun des acteurs.

## II- Contrats de sous-traitance

Dans l'industrie pharmaceutique, le recours à l'externalisation est un droit s'appuyant sur des contrats qui explicitent les droits et devoirs de chaque partie prenante. On distingue différents types de documents, comme le contrat juridique, le cahier des charges, l'accord qualité et l'accord approvisionnement (supply).



Le contrat juridique fixe les conditions générales de l'accord prévalant sur la prestation de service. Cette prestation peut faire l'objet de plusieurs missions ou campagnes. Ainsi, le cahier des charges désigne le document matérialisant les modalités techniques spécifiquement applicables à une ou plusieurs opérations pharmaceutiques confiées au sous-traitant. Enfin, l'accord qualité (quality agreement) régit l'attribution des responsabilités et obligations de chaque partie, pour assurer la qualité du produit, en matière d'assurance qualité et de contrôle qualité, conformément aux réglementations applicables, en ce qui concerne la détermination de la libération du produit.

D'après le chapitre 7 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), toute activité externalisée doit être définie afin d'éviter tout malentendu susceptible d'avoir des répercussions sur la qualité des produits. Le contrat doit fixer les obligations de chaque partie, les responsabilités respectives et identifier la personne qualifiée en charge de la certification des lots en vue de leur libération. Il porte sur les activités externalisées, les produits ou les opérations liées, et sur les dispositions techniques, ces dernières étant établies par des personnes compétentes en matière de sous-traitance et de procédés de fabrication. Toutes les données issues de l'activité sous-traitée doivent être transmises au donneur d'ordre, puis archivées. Enfin, le contrat de sous-traitance prévoit la conduite d'audit portant sur les activités externalisées.

D'une manière générale, le plan type du contrat de sous-traitance détaille les points suivants :

- Parties concernées par le contrat,
- Bases réglementaires et contractuelle entre les parties,
- Définitions,
- Objet du contrat,
- Fournitures,
- Procédure de commande,
- Conditions de livraison,
- Lots défectueux,
- Rémunération, modalités de règlement et de facturation,
- Pertes,
- Propriété des articles et responsabilité,
- Force majeure,
- Secret,
- Durée et résiliation du contrat,
- Assurances,
- Non concurrence,
- Appel en garantie,
- Sous-traitance – transfert,
- Travail clandestin,
- Intégralité du contrat,
- Priorité,
- Litiges.

Le contrat de sous-traitance de fabrication de spécialités pharmaceutiques est associé à un document contractuel complémentaire. Selon les négociations et le type de sous-traitance envisagée par le donneur d'ordre, le contrat de sous-traitance est joint à un contrat de fabrication pharmaceutique ou à un contrat de façonnage.

D'après le cabinet Dentons, « *Un contrat de façonnage est une prestation de services. Le façonnier travaille un produit en vue de lui donner une nouvelle forme, mais il ne lui appartient jamais. Le produit reste la propriété du donneur d'ordre* ». [1] Cependant, lors d'un contrat de fabrication pharmaceutique, la propriété du produit n'est effective qu'au moment de la livraison, selon l'incoterm applicable. Le transfert des risques survient alors au moment de la cession de propriété. La notion de propriété s'étend également à l'achat et à la fourniture des matières premières, à la charge du donneur d'ordre dans le cas d'un contrat de façonnage. Enfin, la dernière différence entre ces deux contrats concerne la législation fiscale. [2] Basée sur l'intervention du façonnier uniquement, dans le cas d'un façonnage (TVA à 10%), ou sur l'ensemble de la valeur des activités réalisées, dans le cas d'un contrat de fabrication (TVA 20%), la base d'imposition applicable est un élément important à prendre à compte pour éviter un redressement en cas de contrôle fiscal.

Outre ces éléments distinctifs sur le fond, la forme aborde des éléments similaires. A titre illustratif, le plan type d'un contrat pharmaceutique est divisé en deux parties :

- Les clauses pharmaceutiques générales qui comportent les points suivants :
  - Engagement,
  - Audit,
  - Fournitures,
  - Fabrication,
  - Validation,
  - Modifications,
  - Dossier de lot,
  - Expédition,
  - Etiquetage,
  - Etudes de stabilité,
  - Destruction,
  - Réclamations,
  - Refus de lot,
  - Traçabilité – Suivi du lot – Rappel de lot,
  - Revue Qualité Produit,
  - Révision du contrat pharmaceutique.
  
- Les clauses pharmaceutiques spécifiques qui comportent les points suivants :
  - Répartition des responsabilités pharmaceutiques – logistique :
    - Fourniture des matières premières et des articles de conditionnement,
    - Prélèvement et contrôles des matières premières et des articles de conditionnement,
    - Mise en quarantaine et libération des matières premières et des articles de conditionnement,
    - Fabrication, conditionnement,
    - Etiquetage,
    - Contrôle du produit fini,
    - Echantillonnage,
    - Communication du dossier de lot,
    - Libération des lots de produit fini,
    - Expédition,

- Formulation,
- Procédure de fabrication,
- Procédures de contrôle,
  - Contrôle du principe actif,
  - Contrôle des excipients,
  - Contrôle des articles de conditionnement,
  - Contrôle du produit fini.

Le contrat est un élément incontournable dans toute prestation de biens ou de services. Ce dernier donne des éléments de réponse à la question des moyens légaux disponibles pour garantir la protection de chaque partie en cas de litiges.

Après s'être attaché à poser les fondamentaux, il convient maintenant de comprendre les raisons poussant une entreprise à externaliser.

### **III- La sous-traitance comme réponse à un besoin**

Aujourd'hui, tous les secteurs de l'industrie pharmaceutique sont confrontés à l'externalisation. Mais ce qui est vrai aujourd'hui ne l'était pas forcément il y a quelques années. Le recours à la sous-traitance de production s'est accentué dans les années 1980, dans le but de diminuer les coûts.

En revanche, des suites des crises financières qui ont meurtries l'industrie française, nous observons une désintégration verticale de l'entreprise, qui se traduit par une évolution de l'offre vers la R&D, le marketing et le cœur de métier de l'entreprise. [3] Cette mutation culturelle impose un nouveau paradigme économique (globalisation des marchés), stratégique (innovation) et organisationnel (souplesse).

Dans un premier temps, pour comprendre le besoin de recourir à la sous-traitance, il est nécessaire de réaliser une étude économique sur le cycle de vie du médicament, avant de pouvoir poursuivre sur les différentes raisons qui poussent à sous-traiter et de conclure sur les bénéfices et les risques de cette stratégie.

#### **1) Cycle de vie du médicament**

La vie d'un médicament est rythmée par 7 grandes étapes, encadrées par de nombreuses réglementations. Les phases de recherches fondamentales, d'essais précliniques et d'essais cliniques représentent un investissement financier important pour un laboratoire. Une fois l'efficacité et la balance bénéfices/risques démontrées, le futur médicament fait l'objet de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et d'une étude médico-économique pour fixer le prix ainsi que le taux de remboursement. Puis survient alors la phase de commercialisation, où le laboratoire espère couvrir un retour sur investissement avant l'apparition sur le marché des génériques.

En moyenne, une période de 12 ans s'écoule entre le stade de recherche et de commercialisation d'un nouveau médicament. Sur 10 000 molécules criblées, 1 seule réussie à passer toutes les étapes nécessaires pour s'assurer de son efficacité, de sa sécurité et de sa qualité (cf Figure 1).

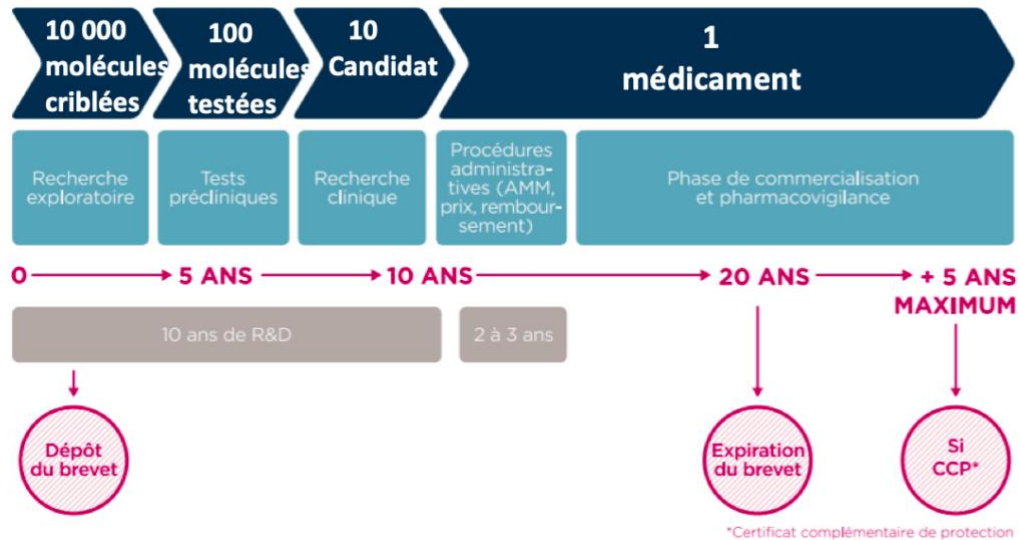


Figure 1. Cycle de vie du médicament [4]

Si l'on en croit l'étude *The R&D cost of a new medicine* [5] menée en 2012, les coûts cumulés de la mise sur le marché d'un nouveau médicament seraient de 900 millions de dollars (cf Tableau 1). Ces estimations sont à revoir à la hausse si l'on tient compte de l'évolution des catégories de médicaments nouvellement autorisés. De plus en plus de nouveaux médicaments commercialisés sont des molécules complexes issues des biotechnologies. Leurs coûts de R&D associés demandent un investissement plus important que les médicaments issus de la chimie traditionnelle. Ces dépenses se répercutent sur le prix du médicament. [6] Les biomédicaments sont d'ores et déjà responsables des principales dépenses de santé, ce qui n'est pas sans inquiéter les comptes de la sécurité sociale. [7]

Tableau 1. Analyse du parcours R&D du médicament [4] [5]

|   | Recherche | Préclinique | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 | Accès | TOTAL            |
|---|-----------|-------------|---------|---------|---------|-------|------------------|
| Durée (années)                                | 3,9       | 0,8         | 1,3     | 2,2     | 2,4     | 0,9   | <b>11,5 ans</b>  |
| Probabilité <sup>1</sup>                      | -         | 70%         | 63%     | 31%     | 63%     | 87%   | <b>7%</b>        |
| Coûts engagés par NEM <sup>2</sup> en M\$     | 76,54     | 86,8        | 149,5   | 316,9   | 235,9   | 33,3  | <b>899 M\$</b>   |
| Coûts capitalisés par NEM <sup>3</sup> en M\$ | 207,4     | 184,1       | 284     | 501,6   | 293,8   | 34,9  | <b>1 506 M\$</b> |

1- Probabilité de passer d'une étape à la suivante / 2- Coûts engagés pour lancer une NEM (nouvelle entité moléculaire) / 3- Coûts prenant en compte le coût du capital immobilisé sur la base d'une valorisation à 11% / Coûts calculés sur la base d'une moyenne car non identifiables par molécule.

Aujourd'hui, on observe un allongement des phases de R&D, ce qui contribue en partie à une augmentation de leur coût, pour un résultat qui demeure incertain.

L'entrée plus rapide des génériques sur le marché réduit la phase de monopole, chère au laboratoire pour recouvrir ses investissements (*cf Figure 2*). La protection par le brevet, complétée par un certificat complémentaire de protection (CPP) s'avère être indispensable pour le financement des projets futurs. La tendance actuelle n'est plus au développement de blockbusters à large cible, mais plutôt au développement de médicaments spécialisés et efficaces dans le traitement de maladies rares et de sous-catégories spécifiques de pathologies. [8][9] Additionnés aux coûts engendrés en phase de R&D, à un marketing porté sur un marché cible plus restreint et à des médicaments complexes (à haut poids moléculaire) difficiles à produire, tous ces facteurs contribuent à l'augmentation du coût d'un traitement. Des mesures permettent toutefois de contenir l'impact financier sur les comptes publics en réduisant la prescription à des médecins spécialistes.

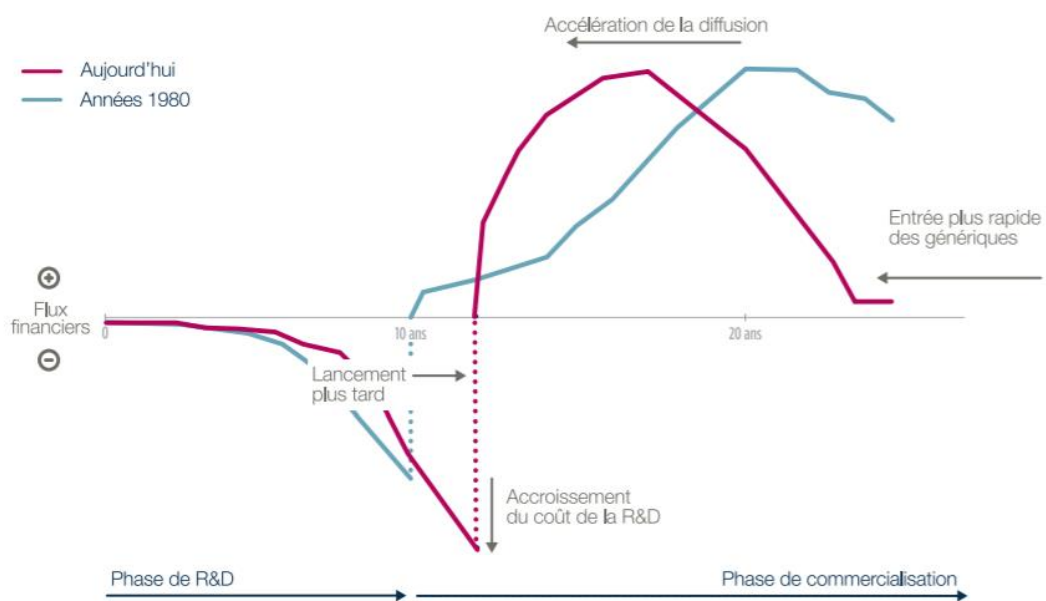


Figure 2. Evolution des flux financiers d'un médicament dans le temps [4]

La gestion du cycle de vie du médicament, consiste aussi à empêcher un concurrent, génériqueur ou non, de rentrer sur le marché cible. Pour pallier la phase de déclin, les laboratoires mettent en place plusieurs stratégies comme breveter un schéma de synthèse plus performant, élargir le portefeuille en proposant des formulations galéniques différentes, repositionner, étendre l'indication...

Le médicament est un bien de santé qui possède une dimension économique complexe. De ce fait, pour réaliser des économies, toutes les phases du cycle de vie d'un médicament sont externalisables. Selon les besoins, le laboratoire peut décider d'avoir recours à la sous-traitance. Désormais, attardons-nous sur les arguments qui incitent un laboratoire à sous-traiter.

## 2) Fondements préliminaires à la sous-traitance

Cette sous-partie va tenter de s'interroger sur les causes et sur la finalité du recours à la sous-traitance. Il existe plusieurs typologies de sous-traitance [10] :

- Manque de ressources ou sous-traitance de capacité :

Une entreprise ne possède pas nécessairement toutes les ressources et les compétences dont elle a besoin en interne pour assurer sa pérennité. Trois possibilités s'offrent à elle pour pallier ce manque :

- développer ces ressources et ces compétences en interne (croissance interne) ;
- racheter une entreprise qui dispose de ces ressources et compétences (croissance externe) ;
- recourir à l'externalisation.

Également appelé sous-traitance de capacité, elle est un moyen rapide d'accéder à des compétences et des ressources non présentes en interne. Elle peut être temporaire lors d'une surcharge d'activité mais aussi plus durable selon la politique du donneur d'ordre.

- Sous-traitance d'expertise :

Dans ce type de sous-traitance, le donneur d'ordre est à la recherche d'une alliance entre expertise, savoir-faire et qualité. Les équipements sont souvent spécialisés, le savoir-faire pointu, les technologies innovantes et les techniques protégées par un brevet.

- Sous-traitance d'anticipation :

Elle peut être une solution face à un risque financier conséquent à venir. C'est notamment le cas lors des premières phases de recherche et de mise sur le marché d'un nouveau médicament, où l'incertitude quant au sort de l'activité demeure. Ainsi, le donneur d'ordre est en état de réaliser des investissements avec l'assurance de leur rentabilité à moyen ou long terme.

L'externalisation lors de la phase de déclin du produit peut permettre de réduire les coûts, d'augmenter les profits pour réinvestir dans une politique de relance en recréant de la valeur, ou bien de réorienter les capacités de production du laboratoire.

- Sous-traitance de sauvegarde :

La sous-traitance est capable d'être une défense ponctuelle face à une situation de crise (comme des grèves, des pannes, des injonctions, des catastrophes naturelles, des mises en demeure ou des suspensions d'activités) tout en continuant de répondre à la demande.

Bien que l'enjeu capital demeure financier, le recours à la sous-traitance présente d'autres bénéfices majeurs pour l'entreprise.

### **3) Principaux avantages de la sous-traitance**

Le recours à l'externalisation présente plusieurs avantages, comme :

- La planification et la réduction des coûts opérationnels

La maîtrise des dépenses externes, par rapport à des coûts internes, permet au donneur d'ordre d'avoir une vision à moyen et long terme plus précise. Les sous-traitants sont souvent très performants dans leur domaine. L'externalisation permet d'acquérir plus de techniques sans augmenter les frais généraux.

- Le recentrage de l'activité, des investissements et des compétences

En sous-traitant des activités en l'absence de compétences internes, l'entreprise peut se focaliser sur son cœur de métier. De nombreux chercheurs ont montré combien l'externalisation d'activités qui ne contribuaient pas fortement à l'avantage concurrentiel, permettait à l'entreprise de se concentrer sur son cœur de métier et d'accroître sa performance globale. [11] Repenser ses investissements répond à une logique d'optimisation de la compétitivité en tirant parti de compétences humaines, matérielles et technologiques récentes des deux protagonistes. Les entreprises, qui ont fait de la sous-traitance leur spécialité, font des investissements considérables pour rester compétitives, ce qui permet au donneur d'ordre de libérer des ressources pour d'autres activités. L'externalisation présente un avantage économique en faveur d'une hausse de la chaîne de valeur.

- La flexibilité et la réactivité

La perpétuelle évolution technologique du secteur oblige le sous-traitant, expert dans un domaine d'activité, à rester compétitif, et pour cela à adapter rapidement ses équipes et ses moyens.

### **4) Principaux inconvénients de la sous-traitance**

A ces avantages s'adossent plusieurs inconvénients :

- Perte du contrôle direct du projet,
- Relation de dépendance sous-traité/sous-traitant (délais, service),
- Perte de compétences fondamentales et du capital immatériel du donneur d'ordre,
- Diminution du sentiment d'implication et d'appartenance de l'équipe en interne envers le projet sous-traité,
- Déresponsabilisation en cas de conflit (dans le cas où le contrat établi n'est pas suffisamment exhaustif et précis).

## 5) Risques associés à la sous-traitance

Les avantages et inconvénients de l'externalisation supposent aussi l'existence de risques majeurs, à répercussions tant privées que publiques. A l'inverse, des inconvénients qui sont automatiquement présents, les risques sont considérés avec une probabilité d'occurrence :

- Bien que le secteur pharmaceutique soit très réglementé, il peut exister un risque de détérioration dans la qualité de la production des services fournis. Le risque est d'entraîner une perte de compétitivité du donneur d'ordre, pouvant aller jusqu'à la perte de part de marché.
- Existence de coûts cachés (transports, gestion de personnel, effet devise),
- Perte de souveraineté : Le capitalisme, naturellement basé sur le libre-échange global met en concurrence les territoires. La survie économique de nombreuses entreprises s'est faite au prix de la délocalisation. L'industrie française continue de payer un lourd tribut face aux nombreuses restructurations, externalisations et délocalisations d'activités vers des pays à main d'œuvre à bas coût. La baisse de l'emploi, l'augmentation du taux de chômage, le transfert de connaissances et de compétences dans des secteurs aussi stratégiques que l'énergie, l'armement ou la santé, entraînent une perte de souveraineté de la nation qui peut s'avérer critique en cas de conflit, d'épidémie...
- Augmentation du risque de tensions d'approvisionnement, de ruptures d'approvisionnement, de rupture de stocks et de pénuries. L'augmentation des intermédiaires et une grande séparation géographique contribuent à aggraver ces risques.

Le Leem permet au néophyte de se familiariser avec ces expressions. [12]

Lorsque le laboratoire fabricant ne peut fournir son marché ordinaire à cause d'une quantité insuffisante de médicaments, il convient de parler de tension d'approvisionnement.

La rupture de stock est liée à un problème de chaîne de fabrication. C'est le cas lorsque qu'un médicament ne peut être fabriqué car sa qualité ne répond pas aux exigences.

Tandis que, lorsque le médicament est produit mais qu'il n'est pas distribué, il s'agit alors d'une rupture d'approvisionnement. « *C'est l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou hospitalière de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après avoir passé commande.* »

Le terme de pénurie est employé lorsqu'il y a une indisponibilité temporaire d'un médicament due à une rupture d'approvisionnement en aval ou à une rupture de stock en amont.

Ce qui différencie ces expressions est la cause racine d'occurrence. Une rupture de stock peut engendrer une tension d'approvisionnement, voir même une pénurie.



Véritable problème de santé publique, les causes des ruptures de stocks ou pénuries de médicaments sont multiples. Elles ne peuvent être réduites qu'à l'externalisation, mais force est de constater que la plupart des sites de production ont été délocalisés ou sous-traités à l'étranger, et notamment en Asie, où la production est à flux tendu pour satisfaire la demande mondiale croissante. [13] D'après l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), 44% des cas de ruptures seraient liées à la production ou à l'approvisionnement en matière première (retards de fabrication, défauts qualités, capacités insuffisantes, évolution des exigences réglementaires). [14] C'est l'ensemble de la chaîne du médicament qui se retrouve paralysée. En 2018, le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) estimait la durée médiane d'indisponibilité répercutée pour le patient à 52 jours. Ce risque réel, lié pour partie à la délocalisation, est pris en compte, désormais, par certains industriels et incite à la relocalisation. [15]

Une mission d'information sénatoriale [16], visant à mieux gérer ces situations, a fait des propositions pour lutter, à l'avenir, contre ce phénomène. Le Leem a également initié un travail approfondi sur les ruptures de stocks [17], et en a fait une mesure du Conseil Stratégique des Industries de Santé. [18] Dans ce plan d'action, plusieurs points concernant, de près ou de loin, l'externalisation sont abordés : favoriser la localisation en Europe des sites de production des matières premières actives et des médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique, et adapter l'encadrement de la distribution en cas de tension ou rupture d'approvisionnement.

- Incertitude sur la pérennité financière du partenaire externe choisi :

Les risques que le sous-traitant ferme pour une mauvaise stabilité financière, peuvent avoir des répercussions importantes pour le donneur d'ordre.

- Ré-internalisation ou backsourcing difficile :

Une étude [19], menée par la revue Logistique et Management en 1996, auprès de 24 entreprises françaises jugées « représentatives », fait état que 77% des entreprises ne seraient plus capables de réintégrer l'activité externalisée. Une externalisation trop profonde entraînant une perte de savoir-faire importante et une insuffisance de moyens financiers peut poser des difficultés pour un backsourcing. Il existe bel et bien des risques de destruction de valeur lors de la mise en place d'une activité d'externalisation.

- Manque de transparence et propriété intellectuelle :

La sécurité des données n'est jamais certaine, d'autant plus lorsqu'il y a des enjeux financiers conséquents. Un des risques de l'externalisation est la diminution de la maîtrise des informations par la perte de la confidentialité d'informations sensibles.

Les objectifs du recours à la sous-traitance sont nombreux. Par-delà le contrat, c'est une relation de confiance inscrite dans la durée qui permet une sous-traitance réussie, dans la maîtrise des risques.

#### **IV- Sous-traitance de Production, conjoncture économique et perspectives de croissance : vers un nouveau modèle économique.**

Bien que la sous-traitance concerne l'ensemble du cycle de vie du médicament, la sous-traitance de production de médicaments reste un des secteurs les plus représentés. Cette partie s'attache à réaliser un état des lieux et une analyse macro-économique de la sous-traitance de production française.

##### **1) État des lieux de la sous-traitance de Production**

La sous-traitance de production (CMO pour Contract Manufacturing Operation) s'est développée en France à la suite du repositionnement des laboratoires pharmaceutiques, créant des nouveaux modèles d'activités et d'emplois. [20] En effet, d'après Gaëlle Fleitour [21], pendant plus de dix ans, pour éviter des restructurations, les laboratoires pharmaceutiques ont concédé plus de 30 sites français à des sous-traitants, et la plupart du temps, à des prix symboliques.

Néanmoins, les activités confiées concernent majoritairement des médicaments de production mature (avec des procédés éprouvés), génériques ou générifiables du fait de la perte du brevet. Ils doivent donc composer avec une marge réduite. D'après le Pipame [22], les sites de sous-traitance de production de médicament sont positionnés sur les segments à plus faible croissance. La production de médicaments des sous-traitants est excédentaire pour des formes galéniques jugées moyennement attractives (suppositoires, comprimés, sirops), et marginale pour des formes galéniques attractives telles que la lyophilisation et les injectables. Dans l'ensemble, la sous-traitance de production française est majoritairement dédiée à la fabrication de produits chimiques matures.

En France, une quarantaine de CMO exerce, avec comme leader dont Patheon, Fareva, Unither, Delpharm, Amatsi...

##### **2) Conjonctures économique de la sous-traitance de Production**

Au sein de l'union européenne, l'attractivité de la France pour la production pharmaceutique demeure très concurrencée et se place au 4<sup>e</sup> rang (en valeur, cf Figure 3) des principaux pays européens producteurs en 2015, après avoir été leader de 1995 à 2008. [4]

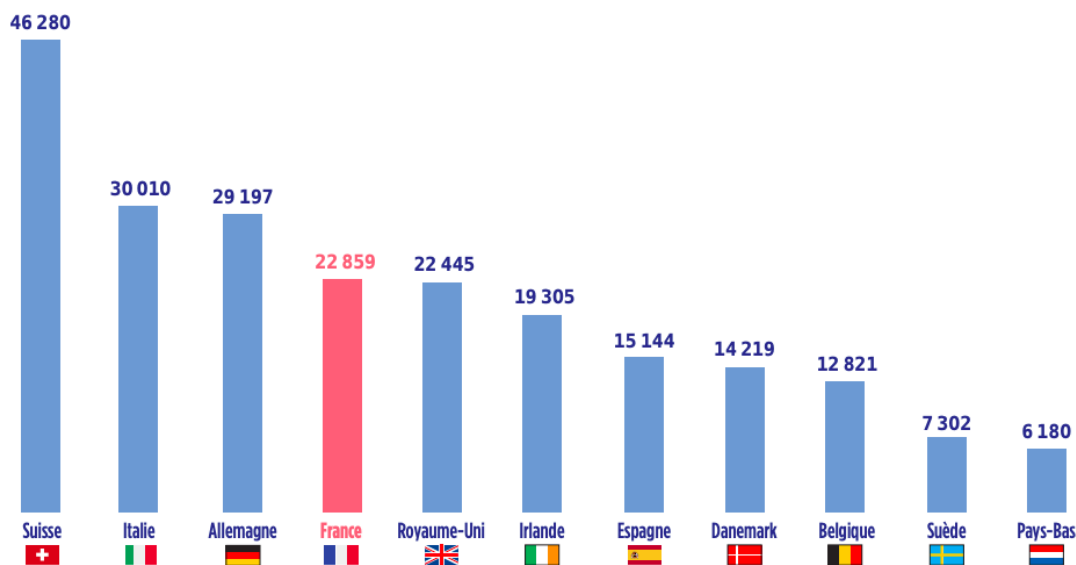


Figure 3. Répartition de la production pharmaceutique (en millions d'euros) en Europe en 2016 [4]

En 2017, le cabinet de conseil Roland Berger a réalisé une étude [23] comparant l'attractivité des pays européens pour la production de médicament à usage humain. Malgré la forte pression sur les prix des médicaments et la complexité réglementaire, la France possède des atouts comme l'universalité de l'accès aux soins, un réseau pharmaceutique français fort, la reconnaissance du savoir-faire français, la qualité des infrastructures, des mesures fiscales avantageuses et la création d'un « Fonds pour l'innovation et l'industrie » de 10 milliards d'euros destiné à développer les innovations de rupture.

Une autre étude conduite par le Leem [4] met en relation les médicaments nouvellement commercialisés et leurs lieux de production. Entre 2016 et 2018, la France produit seulement 20 médicaments sur les 254 autorisés en Europe, contre 46 au Royaume-Uni, 31 en Irlande et 36 en Allemagne. Ces conclusions sont inquiétantes tant la production de nouveaux produits est un facteur décisif de l'investissement et de la conservation de ce secteur industriel à long-terme.

Enfin, en Juin 2017 le cabinet d'audit KPMG a présenté les résultats de son observatoire sur les investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France. [24] Il en ressort une certaine stabilité des investissements sur les sites de production chimique (410 millions d'euros par an), et une baisse de 20 % sur la même période des investissements sur les sites de production de médicaments biologiques due au faible nombre de nouveaux médicaments biologiques fabriqués en France.

D'après le cabinet SECAFI et l'institut d'étude Xerfi [25], en France, le chiffre d'affaire de la sous-traitance pharmaceutique s'est multiplié par 6 entre 1998 et 2016, pour atteindre 2,1 milliards d'euros avec 30% (630 millions d'euros) réalisés à l'étranger. Les prévisions de croissance du secteur étaient de 3% entre 2017 et 2019.

Le façonnage recense 12 500 salariés sur le sol français (augmentation de 64 % entre 2009 et 2017), soit 23% de l'emploi industriel pharmaceutique réparti sur l'ensemble du territoire, avec près de 74 sites sur les 215 sites de production pharmaceutique. [25]

Entre 2008 et 2016, 20 sites ont été cédés par des laboratoires pharmaceutiques aux façonniers (cf Figure 4). Les cessions-acquisition entre façonniers restent marginales.

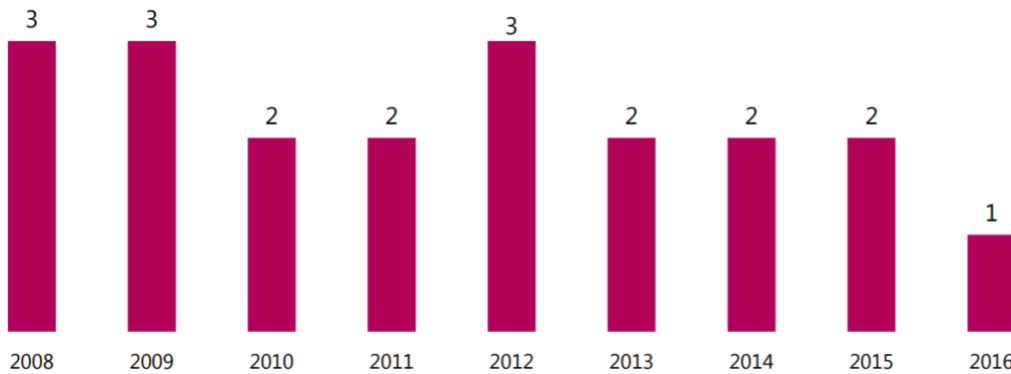


Figure 4. Evolution du nombre de sites cédés en France par des laboratoires aux façonniers [25]

### 3) Perspectives de croissance de la sous-traitance pharmaceutique française

Comme nous l'avons vu précédemment, les contraintes économiques ont obligé les industriels à repenser leur chaîne de valeur et à moderniser leur fonctionnement. Les perspectives d'avenir du façonnage pharmaceutique français sont extrêmement liées aux conjonctures de croissance du secteur industriel dans son ensemble.

D'après le rapport *Industrie du futur* du Pipame [23], un niveau académique élevé, des centres de recherches reconnus à l'échelle internationale, une expertise historique, des infrastructures performantes et une politique publique d'encouragement à l'innovation sont des éléments moteurs pour regagner de l'attractivité. Néanmoins, il convient d'agir sur les freins à l'investissement en facilitant et en accompagnant les évolutions réglementaires.

Caractérisé avec le démantèlement de Famar [29], le contexte économique et réglementaire contraint les façonniers français à entrer dans une phase de consolidation, du fait notamment de l'accentuation des pressions tarifaires et de la réorientation vers des marchés à plus forte valeur ajoutée.

En France, un axe de développement majeur concerne une évolution de l'offre de production des médicaments biologiques (anticorps monoclonaux, thérapies cellulaires et géniques, etc.) pour répondre à une demande mondiale croissante. Il faut également saisir le virage que constitue les biotechnologies, qui sont des opportunités fortes. [23]

Ainsi une réduction du décalage lié à une surproduction de vaccins et un manque d'infrastructures de production biologique est nécessaire. Le changement de paradigme, d'une logique de blockbuster vers l'innovation médicale des thérapies ciblées, nécessite une convergence structurelle des intérêts, des technologies et des acteurs. A cela est associée une grande problématique qui est la maîtrise des dépenses de santé et du prix des médicaments innovants.

Pour gagner en compétitivité, les CMO doivent capitaliser sur les productions existantes et attirer de nouvelles productions (biotechnologies, formes stériles...) avec des offres intégrées. En réalité, la plupart des sous-traitants s'appuie encore sur des modèles centrés sur l'optimisation des coûts. Néanmoins, cette politique est frontalement exposée aux pressions sur les marges, ainsi, à l'avenir, les sous-traitants devront capter les marchés vecteurs d'innovation. D'après l'étude Precepta, *le façonnage pharmaceutique à l'horizon 2020*, un des objectifs serait le développement des services pour proposer une offre intégrée (full service). [30] L'extension de couverture de la chaîne de valeur doit permettre aux sous-traitants de se distinguer, et de construire des partenariats stratégiques avec les donneurs d'ordres. C'est le cas, particulièrement, de Celesio et Quintiles qui offrent leurs compétences en conseil dans la chaîne de valeur *in extenso*. [31]

La phase de transfert massif de sites industriels de sous-traitants étant terminée, un renforcement des axes de spécialisations, la maîtrise de stratégies de développement à l'international, et une diversification de l'offre vers des marchés connexes, tels que les cosmétiques et les compléments alimentaire, doivent permettre un positionnement sur des marchés à valeur ajoutée. [30]

Dans un contexte de compétition internationale, les CMO devront développer une stratégie offensive avec une augmentation des exportations vers des marchés porteurs, comme les États-Unis (25 milliards d'euros en 2015) ou les BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine, Afrique du Sud). Le rapport commandé par la Direction Générale des Entreprises (DGE) au cabinet d'expertise Alcimed en 2017 [22], fait état de 10 recommandations pour développer la filière, dont la pérennisation du dispositif de suramortissement des investissements, l'augmentation de la visibilité à l'international avec des offres « vitrines », le renforcement de l'expertise de l'ANSM pour une meilleure harmonisation internationale...

En France, l'implantation de nouveaux sites de production devrait être renforcée par la diminution jusqu'à 25 % du taux d'impôt sur les sociétés d'ici à 2022. En juin 2019, le Gouvernement a lancé un guichet unique, le French Fab Investment Desk [26], pour l'investissement productif favorisant le développement d'implantations et de capacités industrielles sur le territoire. Il a pour objectif d'assurer l'interface, entre l'administration et les industriels, en coordonnant l'ensemble des interlocuteurs publics français concernés avec un suivi régulier du package financier, réglementaire et d'accompagnement lors de l'investissement, à son exploitation en aval.

Le rapport « *Industrie du futur : enjeux et perspectives pour la filière des industries et technologies de santé* » [23], présente les nouveaux défis auxquels l'industrie de la santé sera confrontée. L'entrée dans l'Industrie 4.0 demande une modernisation et une optimisation des processus en intégrant une transversalité de la donnée. Le décloisonnement du travail par spécialités (industriels/universitaires, Ingénieurs/spécialités médicales...) est un enjeu majeur pour la filière. Ce même rapport [23] suggère l'utilisation des technologies en plein essor telles que l'intelligence artificielle, la robotique ou encore le big data pour moderniser l'outil industriel de production ; avec notamment l'automatisation des processus, la prévention du risque (libération des lots), la gestion en temps réel des équipements et de la qualité des produits de la production jusqu'au patient.

Au-delà du fait que ces outils permettent une meilleure maîtrise des dépenses, les progrès technologiques risquent d'élargir les lignes de fracture déjà existantes entre les petites et les grandes entreprises de façonnage. [28]

Ces nouvelles technologies demeurent un défi stratégique majeur, tant pour les entreprises que pour la souveraineté des états. La révolution numérique et la course à la donnée, initiées par les GAFAM (Google Amazon Facebook Apple Microsoft) s'étendent déjà au secteur industriel et médical. Selon Werner Vogels, CTO d'Amazon, « 80% des entreprises du CAC40 utilisent le Cloud d'Amazon », dont les serveurs répondent à la réglementation du pays où ils sont hébergés. [27] De ce fait, si même les grandes entreprises françaises (dont Sanofi est le seul groupe pharmaceutique présent dans le CAC40) ne peuvent faire face à la problématique de propriété des données du Cloud, et des droits qui s'y applique, nous imaginons bien les difficultés pour des CMO de développer leur propre Cloud.

## V- Sous-traitance en R&D

La sous-traitance de capacité n'est pas le propre de la production, elle se retrouve également en R&D. [20] Elle est la conséquence de la diversification des compétences et de l'élargissement du portefeuille des façonniers. Ce modèle de sous-traitance est étroitement lié à la situation économique et aux investissements des laboratoires pharmaceutiques dans la recherche et l'innovation.

D'après le rapport économique du Leem [4], en 2018, l'industrie pharmaceutique française arrive en 3<sup>e</sup> position des investissements en R&D, avec environ 4,5 milliards d'euros investis, dont 47 millions d'euros de fonds publics (soit 1 % de l'effort de R&D). L'investissement en R&D est majoritairement subventionné sur fond propre. A titre illustratif, en 2017, l'effort de recherche équivaut à 9,7 % du chiffre d'affaires des entreprises du médicament, soit 4,4 milliards d'euros. L'industrie pharmaceutique est le deuxième secteur industriel qui finance le plus ses activités sur fonds propres (cf tableau 2).

Tableau 2. Comparaison de l'effort de recherche en 2017, par secteur d'activité [4]

| Secteur d'activité  | Budget total de la R&D |             | Financement sur fonds propres |             | Financement public |             |
|---|------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|--------------------|-------------|
|   | M€                     | % du CA     | M€                            | % du CA     | M€                 | % du CA     |
| Construction aéronautique et spatiale   | 8 268                  | 10,0%       | 7 178                         | 8,6%        | 1090               | 1,3%        |
| Industrie automobile  | 5 176                  | 4,8%        | 5 143                         | 4,8%        | 33                 | 0,03%       |
| Industrie pharmaceutique*   | 4 451                  | 9,8%        | 4 404                         | 9,7%        | 47                 | 0,1%        |
| Activités spécialisées, scientifiques et techniques                               | 2 718                  | 4,2%        | 2 450                         | 3,8%        | 268                | 0,4%        |
| Industrie chimique**  | 2 305                  | 4,5%        | 2 180                         | 4,3%        | 125                | 0,2%        |
| Activités informatiques et services d'information                                 | 2 161                  | 3,6%        | 2 046                         | 3,4%        | 115                | 0,2%        |
| Fabrication d'instruments et appareils de mesure, essai et navigation, horlogerie | 1 696                  | 14,2%       | 1 362                         | 11,4%       | 334                | 2,8%        |
| <b>Tous secteurs</b>  | <b>43 314</b>          | <b>3,9%</b> | <b>40 383</b>                 | <b>3,6%</b> | <b>2 931</b>       | <b>0,3%</b> |

\* Y compris la fabrication de produits actifs.

\*\* Y compris fibres artificielles et synthétiques.

A la fois coûteuses et chronophages, les étapes de R&D sous-traitées permettent de partager le risque et de limiter l'investissement dans un projet peu certain d'aboutir. En effet, d'après le *tableau 1*, la probabilité de réussir à passer les étapes de R&D serait à peine de 7 %. L'incertitude maximale pour que le développement d'un nouveau médicament aboutisse concerne les essais cliniques. Toujours d'après le *tableau 1*, 1 candidat médicament sur 3 réussi à passer la phase 2 des essais cliniques. Néanmoins, le risque financier demeure même après la recherche clinique (*cf Figure 5*). Enfin, cette même figure permet de constater que le risque financier maximal coexiste avec la période de protection par le brevet, ce qui permet d'alléger la pression concurrentielle.

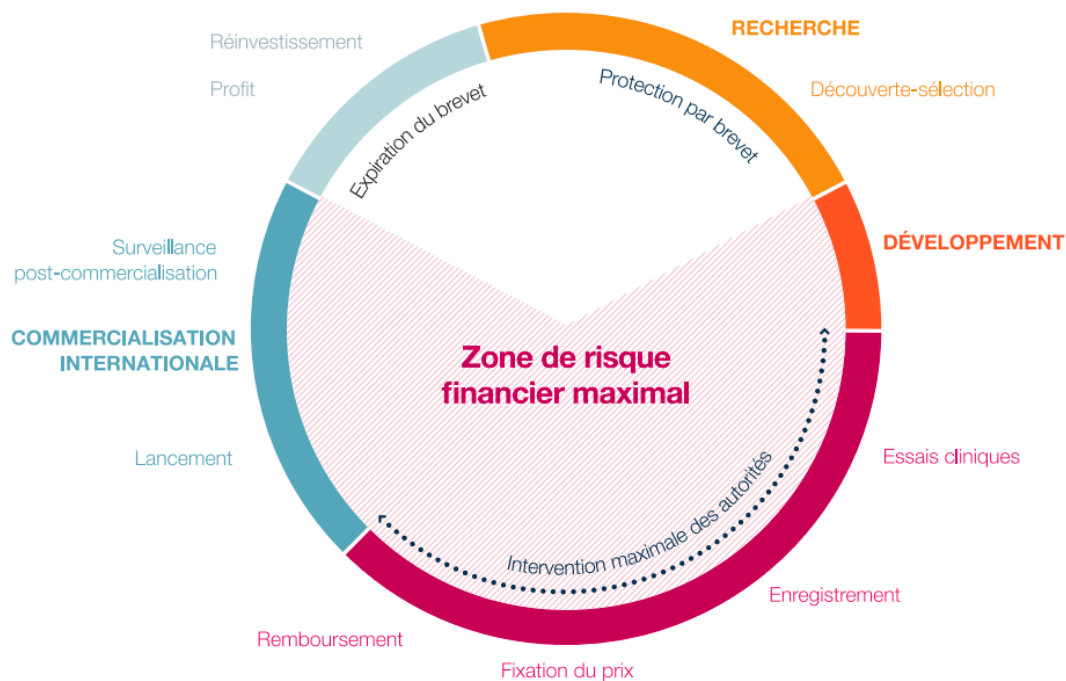


Figure 5. Répartition des risques et cycle de financement R&D des laboratoires [32]

Les entreprises de façonnage, spécialisées dans un domaine R&D, présentent les avantages des inconvénients des grands laboratoires, à savoir qu'elles sont plus compétentes, flexibles et réactives.

### 1) Partenariat en Recherche

Aujourd'hui, par manque de compétences internes, les laboratoires pharmaceutiques font appel à des partenaires, dès les étapes de recherche, pour recentrer les investissements. Ces sociétés de recherche sous contrat sont aussi appelées CRO pour Contract Research Organisation.

Les CRO sont présentes à toutes les étapes de recherche et développement d'un médicament ; de la recherche fondamentale à la pharmacovigilance en passant par les essais cliniques. [20] Elles sont représentées à l'échelon national par l'AFCRO (association française des sociétés de recherche contractuelles), qui compte environ 70 entreprises adhérentes, et au niveau européen par l'EUCROF (fédération européenne des sociétés de recherche contractuelles) avec près de 300 adhérents. Ces associations ont pour vocation l'échange d'informations et la transmission du savoir entre membres.

Dans l'actualité récente, les exemples de partenariats de développement de grands laboratoires avec des CRO ne manquent pas :

C'est le cas de Novartis qui a passé un accord avec des sociétés de recherche spécialisée dans les biotechnologies, MorphoSys et Galapagos, pour soutenir un nouveau traitement contre l'eczéma. [33]

Le partenariat de découverte et de développement en immuno-oncologie entre Sanofi et Regeneron a donné naissance à 2 nouvelles immunothérapies prometteuses, Libtayo® et Dupixent®. [34] [35] En Janvier 2019, Sanofi renforçait son partenariat avec la société BioNTech. [36] Mais c'est le contrat avec un prestataire allemand, Evotec, qui a défrayé la chronique. [37] En effet, en Juin 2018, le groupe français a signé un accord pour transférer sa recherche sur les maladies infectieuses, jugée de « taille critique » qui regroupe des pathologies « négligées » (comme la tuberculose, les résistances antimicrobiennes, la malaria...). Cet accord prévoit d'accélérer le développement du portefeuille de recherche de Sanofi, avec « des collaborations ouvertes à d'autres sociétés pharmaceutiques et de biotechnologies, des fondations, des acteurs académiques et des agences gouvernementales ».

## 2) Sous-traitance de la recherche clinique

La recherche clinique n'échappe à pas à cette dynamique. En effet, l'offre des sous-traitants s'est développée également dans ce secteur. Les sociétés prestataires en recherche clinique proposent une large gamme de services, allant de la simple rédaction de protocole, au recrutement de patients et des centres d'études, sans oublier la logistique, l'analyses de données, les relations avec les autorités réglementaires et les experts des comités de pilotage. [20]

Le Rapport « *attractivité de la France pour la recherche clinique* » [39] précise que les études cliniques, dans leur ensemble sont externalisées dans 70% des cas.

D'après Frédéric Thomas, Consultant, « *Les laboratoires ont réduit leurs effectifs et les ont externalisés, parce que les phases cliniques sont devenues tellement spécifiques qu'elles requièrent des gens très spécialisés. Il y a un intérêt à spécialiser des équipes sur des pathologies, etc.* ». Selon lui, bien qu'il n'y ait pas de modèle unique, cela a été réalisable de par la dimension manifeste des CRO, leur permettant de présenter des offres structurées ; à échelle mondiale pour les essais cliniques de phase III, tandis qu'une dimension plus petite est possible pour des essais de phases I et IIa. [20]



Conformément à l'étude Xerfi-Precepta [40], l'activité des CRO implantées en France s'est accélérée ces dernières années, en profitant notamment de l'externalisation croissante des études cliniques, de l'augmentation des budgets alloués à la R&D des laboratoires pharmaceutiques, et de leur expertise en oncologie. Cependant, dans un environnement où la concurrence s'intensifie, l'étude évoque plusieurs leviers de croissance, tels que la course à la taille pour gagner en visibilité et profiter d'économie d'échelle pour affronter des investissements coûteux. Il est à noter que certaines CRO investissent dans les nouvelles technologies, dont l'intelligence artificielle, pour augmenter leur efficacité opérationnelle et optimiser les processus de recrutement des patients. Enfin, d'autres CRO font le choix de l'ultra-spécialisation, en se concentrant dans une aire thérapeutique ou une étape de recherche, ou alors avec l'acquisition de sociétés de niche, dans le but d'accroître des connaissances et des compétences différenciantes pour obtenir des contrats à valeur ajoutée élevée.

### **3) Sous-traitance du développement**

En plus de la recherche fondamentale et clinique, la sous-traitance intervient également en phase de développement. Ces sociétés de développement sous contrat sont aussi appelées CDMO pour Contract Development and Manufacturing Organisation.

Ce type de sous-traitance permet aux laboratoires de bénéficier d'une expertise associée à l'innovation technologique des CDMO protégées par un brevet, et de transférer le développement d'un médicament ou d'un dispositif médical. L'objectif de ce type de sous-traitance est de proposer aux projets un service de développement intégré ; du développement galénique et analytique, aux tests de stabilités, en passant par le réglementaire, la production, le conditionnement...

En plus de produire des lots pour essais cliniques, des lots pilotes, ou des lots industriels, de plus en plus de CDMO offrent la possibilité d'accompagner le donneur d'ordre à la transposition industrielle.

Certains grands laboratoires pharmaceutiques, comme Merck Martillac pour les biotechnologies, ou encore comme Pierre Fabre, pour ne citer qu'eux, s'appuient sur leur expertise pour proposer des activités de CDMO.

Le crédo de ces entreprises est entièrement basé sur le savoir-faire, l'adaptation et la flexibilité.

Plusieurs facteurs contribuent à la nette croissance de ce marché. Le nouveau paradigme d'un développement de médicaments ciblés (fin de la recherche de blockbusters) est associé à une production plus complexe et faite de petits volumes. De plus, l'orientation mono-produit des grands laboratoires est peu compatible avec la flexibilité, multi-produits, des CDMO.

Bien que l'industrie des CDMO soit relativement mature, l'arrivée de nouvelles technologies de production, la complexité grandissante des nouveaux médicaments, et les changements de priorité de l'industrie pharmaceutique, maintiennent une pression constamment élevée, faisant évoluer les CDMO vers différents modèles économiques. Pour le cabinet d'audits financiers et de conseil, EY, les CDMO se structurent autour de 3 modèles économiques <sup>[41]</sup> :

- **CDMO de spécialité** : fondé sur l'avance technologique et la spécialisation (bioproduction, production et remplissage stérile...), l'objectif consiste à obtenir l'exclusivité ou une très forte concentration sur un des segments de la chaîne de valeur. La finalité de ce premier modèle est le développement d'un nom reconnu grâce à une qualité supérieure, des connaissances technologiques, une longue présence sur le marché, et une maîtrise de la réglementation et des exigences.
  
- **Consolidation de capacité** : en recherchant une croissance horizontale, ces entreprises étendent la gamme de leurs services. Par le passé, ces CDMO, ont souvent connu une croissance externe en acquérant des actifs qui sont devenus disponibles après le recentrage de grands produits pharmaceutiques sur leurs capacités de base par le biais d'échange d'unités commerciales, de restructuration de portefeuille, et de désinvestissement d'unités commerciales non essentielles ou de sites de fabrication. Les laboratoires pharmaceutiques peuvent également rechercher des partenaires CDMO dans des zones géographiques spécifiques pour compléter une stratégie de production multi-site.
  
- **Intégration verticale** : cette fois basé sur une croissance de l'ensemble de la chaîne de valeur, l'objectif de ce dernier modèle économique est d'offrir une gamme de services plus large permettant d'obtenir un effet de verrouillage. C'est notamment le cas avec la bioproduction, qui est un secteur dans lequel le changement de partenaires est chronophage, et a un coût élevé, en raison de l'impact du processus de fabrication sur le produit fini. En suivant ce modèle, certaines entreprises CDMO proposent des services intégrés, du développement à la production et au conditionnement du futur médicament, jusqu'à la récupération de l'autorisation de mise sur le marché.

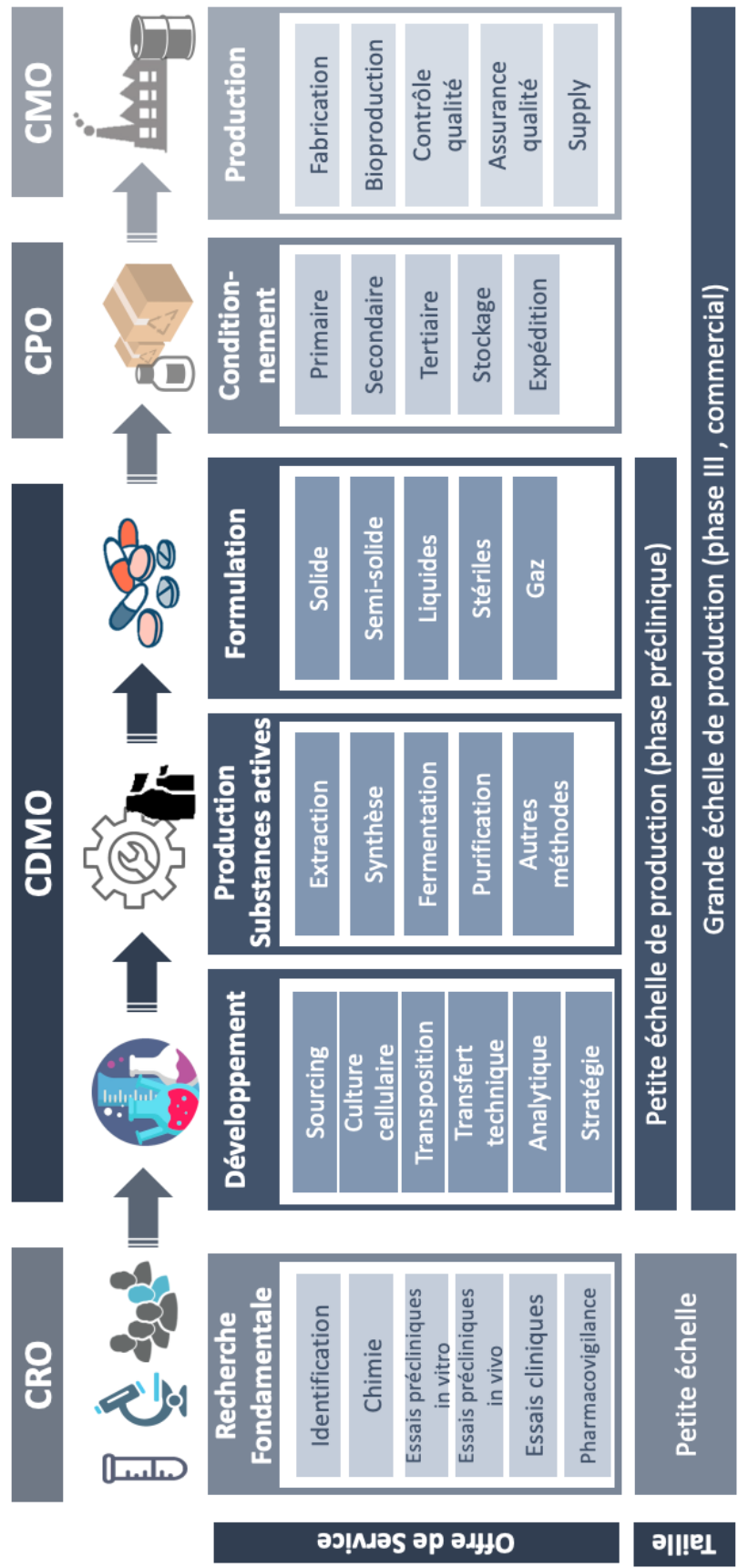


Figure 6. Schéma de synthèse de la chaîne de valeur des CDMOs [43]

Aujourd'hui, la sous-traitance pharmaceutique intervient à tous les niveaux du cycle de vie du médicament. Pour le donneur d'ordre, l'externalisation est une solution permettant la création de valeur par la réduction des coûts de gestion de l'activité en interne, la réallocation des ressources et l'amélioration de la performance. Une externalisation réussie, avec un contrat explicite, peut selon les cas, potentialiser la performance et accélérer la production pharmaceutique. Néanmoins, au même titre que les laboratoires pharmaceutiques, les sous-traitants sont tenus d'assurer la conformité de leurs activités avec le référentiel réglementaire (BPF, cGMP, BPL...).

L'expertise proposée peut s'avérer stratégique, en particulier dans la fabrication et le développement de molécules complexes. La sous-traitance de production de médicaments expérimentaux constitue un niveau de difficulté additionnel par rapport à la fabrication de médicaments commercialisés.

## **Partie 1.2 : Essais cliniques et production des médicaments expérimentaux**

Les essais cliniques sont un passage obligé avant la commercialisation d'un médicament. Après avoir identifié les rôles des parties prenantes, le déroulement des essais cliniques, et avant de repositionner la France dans un secteur compétitif, l'objectif de cette partie est de communiquer une vision d'ensemble sur la complexité des processus de production de médicaments expérimentaux.

### **I- Définitions et statut du médicament expérimental**

La définition du médicament expérimental est donnée dans le CSP à l'article 5121-1-1. Selon la présente loi, le médicament expérimental est un médicament utilisé lors d'un essai clinique. En plus du médicament de référence, ou du placebo, dès lors qu'un médicament possédant déjà une autorisation de mise sur le marché est utilisé dans un essai clinique, il répond au statut du médicament expérimental.

Selon l'article R. 1121-1 du CSP, un essai clinique portant sur des médicaments, est une recherche biomédicale impliquant la personne humaine dans le but d'accroître l'état des connaissances biologiques ou médicales, et de déterminer leur efficacité et leur innocuité. Ces essais font suite aux essais précliniques effectués sur l'animal où sont réalisées des études pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques.

Il existe trois types d'essais cliniques impliquant la personne humaine :

- Interventionnel : intervention sur la personne humaine non justifiée par sa prise en charge habituelle.
- En soin courant ou interventionnel à risque minime : ne porte pas sur un médicament.
- Non interventionnel : observationnel ne modifiant pas la pratique courante (exemple des études de cohortes).

Ces expérimentations doivent se dérouler selon des règles spécifiques regroupées dans les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) qui aboutissent à la demande d'AMM tout en garantissant la protection des personnes participant aux essais cliniques. Les conditions de réalisations sont explicitées par l'article 5121-1 du CSP et par l'arrêté du 26 avril 2004.

En France, pour pouvoir lancer un essai clinique il faut obligatoirement une autorisation de l'ANSM, et un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) à condition d'avoir un consentement libre, éclairé et écrit des volontaires. Des déclarations (comme à la commission nationale de l'informatique et des libertés – CNIL - pour le traitement des données personnelles) et des demandes d'avis (CNOM) peuvent-êtres requises. Au préalable, il existe des exigences scientifico-éthiques fondamentales imposant l'élaboration d'un document comportant plusieurs volets (administratif, technique, volet sur l'essai clinique) en vue de

l'autorisation auprès de l'ANSM. Le volet technique comporte notamment le statut du médicament expérimental.

Ce dossier, également appelé IMPD (pour Investigation medicinal product dossier), illustre la convergence entre la logique scientifique et l'impératif éthique liant les objectifs des essais cliniques et leurs prérequis. L'IMPD s'enrichit au fur et à mesure du développement clinique des données relatives à la qualité (composition, autorisation d'ouverture du laboratoire fabricant...), des données non cliniques (pharmacologie, pharmacocinétique, toxicologie), et des données cliniques. L'Agence Européenne des Médicaments (EMA), via son comité des médicaments à usage humain (CHMP), a élaboré des lignes directrices regroupant les informations à retrouver dans un IMPD. [42] [43]

Il peut être allégé dans le cas de l'utilisation d'un placebo, ou d'un médicament de référence déjà mis sur le marché (disposant d'une AMM). Ce dossier sera réutilisé dans le document technique commun (CTD) en cas de demande d'autorisation de commercialisation.

## **II- Déroulement des essais cliniques humain dans le développement de médicaments à usage humain**

Les essais cliniques font suite aux essais non cliniques où des études de pharmacocinétique, pharmacodynamique, et de toxicité (aigüe, subaigüe, chronique, locale, mutagénèse, cancérogénèse, reprotoxicité) sont réalisées sur l'animal. Les essais cliniques sont l'étape de passage à l'homme lorsqu'il est possible d'espérer un effet thérapeutique, une sécurité d'emploi et un développement commercial. En France, les conditions d'études des médicaments chez l'homme sont précisées dans la loi Huriet du 20 décembre 1988 et dans la loi Jardé de 2016. [44]

Les essais cliniques se divisent en 4 phases successives, se déroulant sous la responsabilité de différents acteurs au rôle bien définis. Dans ce chapitre, nous allons nous attacher à définir le déroulement des essais cliniques, en France, et chez sujet adulte.

### **1) Les acteurs**

#### **- Promoteur :**

Défini à l'article L. 1121-1 du CSP, le promoteur est une personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion, et qui vérifie que son financement est prévu.

Le promoteur peut être du secteur privé (un industriel) ou du secteur public (une institution, un centre hospitalier universitaire...), du moment qu'il est établi dans l'Union Européenne.

Comme nous l'avons vu précédemment, dans certains cas, il peut déléguer à un prestataire, par contrat, tout ou partie des tâches et fonctions relatives à une recherche. Cependant, il n'en demeure pas moins responsable de la conformité de la recherche aux dispositions réglementaires.

Le promoteur a en charge la rédaction du protocole de l'essai clinique, où figure la justification de l'essai, les critères d'inclusions et d'exclusions, la méthodologie, et la gestion de l'essai utilisée.

Le promoteur a la responsabilité de l'essai. D'autre part, il existe un régime de responsabilité indemnitaire favorable aux victimes. Il est indépendant du type d'essai, ou du produit administré. Le promoteur est présumé responsable des dommages. Ainsi, il doit obligatoirement souscrire à une assurance en responsabilité civile spécifique. [45]

Au sens de l'article L. 1121-16-1 du CSP, il prend en charge l'ensemble des frais liés à l'essai clinique, y compris, les surcoûts hospitaliers. Il fournit gratuitement les médicaments expérimentaux, et, le cas échéant, les médicaments auxiliaires, les dispositifs médicaux utilisés pour les administrer, ainsi que, pour les recherches portant sur des produits autres que les médicaments, les produits faisant l'objet de la recherche.

Le promoteur confie la réalisation de l'étude à un ou plusieurs investigateurs, parmi lesquels il désigne un investigateur coordinateur.

- Investigateur :

Au sens de l'article L. 1121-1, un investigateur est la personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche, sur un lieu donné. L'investigateur est obligatoirement un professionnel de santé justifiant d'une expérience et de compétences dans la gestion des essais cliniques. Une étude clinique peut comporter plusieurs investigateurs. Le promoteur désigne un investigateur coordinateur lorsque l'essai clinique implique plusieurs investigateurs (essai multicentrique).

Pour les essais cliniques de médicaments, l'investigateur est obligatoirement un médecin. [46]

D'après les BPC [47], avant la mise en place de l'étude, l'investigateur doit :

- Évaluer le potentiel de recrutement et s'engager pour le réaliser
- S'assurer qu'il sera suffisamment disponible pour la réalisation de la recherche
- S'assurer de l'autorisation du lieu de recherche
- S'assurer que le pharmacien sera suffisamment disponible à la réalisation de la recherche et que la pharmacie à usage intérieur (PUI) est autorisée à réaliser les préparations pour la recherche biomédicale
- S'engager à conduire l'essai conformément au protocole, accepter le contrôle qualité et la conduite d'audit
- S'assurer que ses collaborateurs sont disponibles et formés sur le protocole et les traitements.

Pendant le déroulement de l'étude, l'investigateur doit :

- Recruter des patients (pré-sélection, sélection)
- Communiquer avec son équipe pour s'assurer de leur disponibilité
- Inclure des patients se prêtant bien à la recherche biomédicale (affiliés à un régime de sécurité sociale, ne participant pas à une autre recherche, procédure de recueil de consentement...)
- Adhérer au protocole (respect des procédures et des examens requis, mesure de l'observance du traitement, déclarations et documentation des événements indésirables, recueil des données régulier, complet, confidentiel...).

Enfin, à la fin de l'étude, l'investigateur a la responsabilité de :

- Veiller à l'archivage au moins 15 ans après la fin de la recherche,
- Informer le promoteur en cas de changement du lieu d'archivage ou de responsable,
- Informer le promoteur avant la destruction des archives,
- Communiquer les résultats de la recherche aux patients qui le souhaitent.

- Patient :

Le patient est celui qui participe à l'essai clinique. Son consentement libre et éclairé doit être recueilli. [47] La signature du formulaire de consentement atteste de la compréhension de l'engagement et de l'accord du patient à participer à l'essai. Il est important de garder à l'esprit que la signature de ce consentement n'a rien de définitif. En effet, il est possible de refuser d'entrer dans le processus d'essai clinique, tout comme il est possible d'y mettre un terme pendant le déroulement de l'étude.

Le patient se voit remettre deux documents : la note d'information et le recueil de consentement éclairé.

La note d'information présente :

- Les objectifs,
- La méthodologie et la durée de la recherche,
- Les bénéfices et les risques associés,
- Les alternatives médicales s'il en existe,
- La confidentialité des données et les droits des patients,
- La notion de délai de réflexion,
- Le droit de refuser ou de retirer son consentement sans préjudice,
- La prise en charge médicale en fin de recherche,
- La communication des résultats globaux à l'issue de la recherche.

Les mineurs, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes privées de liberté et les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement ne peuvent être sollicités pour une recherche sauf si l'importance du bénéfice escompté justifie le risque prévisible encouru ou qu'il est impossible de réaliser la recherche sur une autre population.



Dans ces cas particuliers, une autorisation des titulaires de l'exercice parental, ou du représentant légal, ainsi que la délivrance d'une information claire et adaptée au patient, permet à un mineur, à une personne majeure sous curatelle, ou à un majeur hors d'état d'exprimer son consentement, d'être inclus dans l'étude.

La participation à un essai clinique permet au patient de bénéficier d'un suivi renforcé et d'une surveillance optimale des effets secondaires, d'avoir un accès potentiel à un traitement innovant et de contribuer au développement des connaissances médicales. En revanche, adossés à ces bénéfices, existe des contraintes, comme la fréquence des visites et des examens, la connaissance non systématique du traitement (double aveugle), le risque de survenu d'événements indésirables attendus ou inattendus, ou encore les modalités d'administration des médicaments expérimentaux.

- ANSM :

Une fois le protocole de recherche écrit, le promoteur demande l'autorisation de réaliser l'essai clinique à l'ANSM. Le rôle de l'ANSM va être d'évaluer la qualité pharmaceutique, la sécurité préclinique. L'Agence Régionale de Santé délivre les autorisations des lieux de recherche biomédicale. Elle a un pouvoir d'inspection des promoteurs, des lieux de recherches et des installations d'essais.

Les conséquences peuvent-être multifformes, allant de la poursuite de l'essai à l'arrêt pour un lieu de recherche, une interdiction temporaire ou définitive des activités d'investigateur, le rejet d'un essai.

- CPP :

En regard de l'article L. 1123-7 du CSP, le CPP s'assure que l'éthique et la protection des participants sont respectées. Pour cela, il vérifie que l'information donnée aux participants est adaptée, que les modalités de recrutement soient justifiées et que le recueil de consentement est respecté.

Le CPP a un rôle d'évaluation scientifique de la pertinence du projet, d'évaluation de la balance bénéfices/risques attendu, de vérification de l'adéquation entre les objectifs et les moyens mis en œuvre, et de la qualification des investigateurs.

A la suite de son évaluation, le comité peut délivrer un avis favorable à la conduite de l'étude.

Une fois l'étude terminée, le promoteur déclare la fin de recherche auprès de l'ANSM et du CPP. Pour clôturer l'étude, le promoteur doit également transmettre un résumé à l'ANSM et au CPP, et les résultats globaux aux investigateurs. Le rapport final de l'étude doit être rédigé dans l'année suivant la fin de la recherche. Il est publié un an après la fin de l'essai, et est consultable, sur internet pour les patients. Il est important de garder à l'esprit que le suivi des patients par l'équipe médicale se poursuit, même après la fin de l'essai.

Bien que le déroulement des essais clinique n'est pas l'objet principal de ce travail, nous allons désormais détailler succinctement, les différentes phases qui composent les essais cliniques. En effet, comme nous le verrons, chacune de ces phases engendre des conséquences sur la production des médicaments expérimentaux.

## **2) Phase 1**

Les essais de phase 1 correspondent à la première administration chez l'homme du candidat médicament. L'objectif de cette étude est l'identification de la dose maximale tolérée (tolérance humaine) chez le volontaire sain. Néanmoins, dans le cas d'étude clinique avec une molécule trop toxique pour le sujet sain (exemple des anticancéreux), alors une administration au sujet malade est possible. Les essais de phase 1 permettent également de préciser le profil ainsi que les paramètres pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, et pharmacologiques chez l'Homme. [48] Ces études se déroulent avec un faible effectif (moins de 100 sujets).

## **3) Phase 2**

Les essais de phase 2 mettent en évidence l'efficacité pharmacologique du médicament expérimental, c'est à dire, la définition des modalités thérapeutiques et des symptômes traduisant l'effet thérapeutique, et les effets indésirables. [48]

Ce stade équivaut à la première administration chez le patient atteint de la pathologie à traiter. Ces études sont réalisées sur un effectif compris entre 70 et 500 malades. [48] Les essais clinique de phase 2 se scindent en réalité en phase 2a (chez le sujet sain), et 2b (chez le malade), pour démontrer l'efficacité du médicament et la sûreté d'utilisation.

Durant cette phase, il sera recherché les doses provoquant un effet pharmacologique, les propriétés thérapeutiques, la relation dose / effet (notion de marge) et concentration / effet (notion d'intervalle thérapeutique), et enfin la mise en évidence de la sécurité d'utilisation et de la pharmacocinétique clinique ; avec le profil pharmacocinétique sur des populations cibles, la recherche d'interactions médicamenteuses, des conditions d'administrations optimales, la caractérisation et le dosage de métabolites.

La phase 2 des essais permet d'obtenir un schéma d'administration avec une dose optimale efficace (posologie, durée, balance bénéfices/risques) qui sera utilisée lors des essais de phase 3 avec des critères de surveillance connus.

## **4) Phase 3**

Les essais de phase 3 ont pour but l'étude prospective de l'efficacité thérapeutique et de la tolérance comparativement à un placebo ou à un médicament de référence. Ils sont multicentriques et internationaux. Ces essais se déroulent sur un grand nombre de patients (plusieurs milliers) représentatifs de la pathologie, formant un groupe homogène.

L'allocation des traitements se fait par randomisation pour maintenir une comparabilité de l'essai. Autrement appelé mise en insu, la randomisation est une procédure dans laquelle une ou plusieurs parties prenant part à la recherche, n'ont pas connaissance de l'identité des traitements attribués aux sujets. Dans une étude en simple aveugle (ou simple insu), le sujet ne sait pas quel traitement lui est dispensé. L'étude se déroule préférentiellement en double aveugle pour limiter les biais conscients ou inconscients (ni les patients, ni les médecins ne savent quel traitement est pris).

En plus d'évaluer précisément l'index thérapeutique, cette phase permet de définir l'intérêt thérapeutique avec une amélioration potentielle du service médicale rendu.

## 5) Phase 4

Après la mise sur le marché, la surveillance du médicament est poursuivie par les industriels exploitants et les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, sages-femmes...) qui ont l'obligation de déclarer tout effet indésirable au centre régional de pharmacovigilance. [48]

Cette phase de suivi du médicament commercialisé, et donc utilisé dans des conditions « réelles », permet d'approfondir les connaissances scientifiques sur le produit, de mettre en évidence des effets indésirables rares, et d'adapter des posologies à des cas particuliers.

La pharmacovigilance étudie les effets indésirables du médicament en évaluant leur typologie, leur fréquence, la gravité, les facteurs favorisant l'apparition, dans le but d'améliorer le bon usage du médicament.

Cette étape, indéfinie dans le temps, peut aboutir à la modification des modalités d'utilisation, d'améliorer l'information, de prévenir les effets indésirables, de mettre en garde les patients et les prescripteurs de mésusages, ou encore de retirer du marché un médicament.

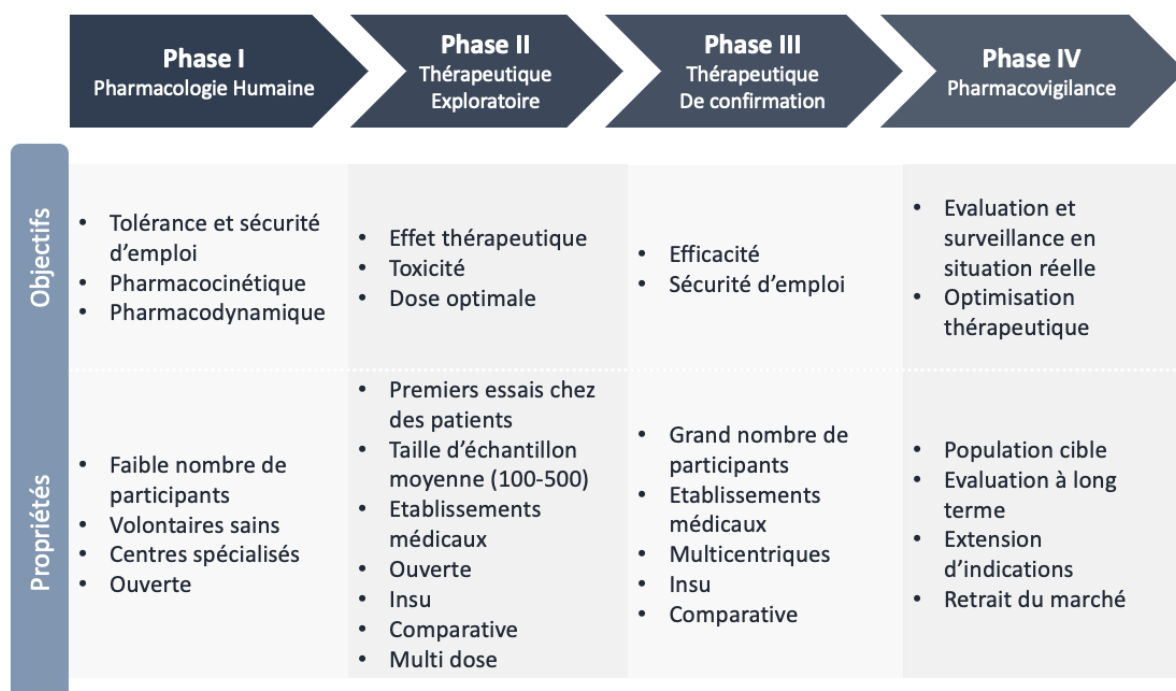


Figure 7. Enchaînement des différentes phases d'études cliniques [49]

Comme nous venons de le voir, les différentes phases d'un essai clinique ne nécessitent pas le même nombre de patients (cf Figure 7). Par conséquent, cela a des répercussions directes sur la quantité de médicament d'essai nécessaire pour la réalisation de l'étude, et sur les méthodes de production.

### **III- Production des médicaments expérimentaux**

Les médicaments expérimentaux, ou médicaments d'essai, sont des nouvelles molécules, ou bien des médicaments commercialisés déjà autorisés qui seront utilisés en tant que référence, ou de manière différente, ou dans une indication autre.

La production des médicaments expérimentaux est encadrée par l'annexe 13 des BPF et des GMP. Les procédures se doivent d'être souples de façon à anticiper des modifications à mesures que l'état de connaissance du processus avance et s'adapte au stade de développement du produit.

Dans le même temps, l'encadrement réglementaire garantit que les sujets participant à l'essai ne sont pas surexposés à un risque (sécurité, qualité, efficacité) dû aux étapes de fabrication.

Lorsque l'autorisation d'essai est délivrée, un plan de fabrication et d'approvisionnement doit être établi. [50]

En plus de disposer d'une autorisation d'ouverture et d'une personne qualifiée, les établissements industriels de production de médicaments expérimentaux doivent posséder une autorisation de fabrication et d'importation, conformément à l'article 13 de la directive 2001/20/CE. Ces autorisations peuvent-être complétées avec un certificat GMP.

Tout l'enjeu de la production des médicaments expérimentaux est de garantir la sécurité des patients et la fiabilité des résultats de l'étude. Pour ce faire, toute évolution du médicament expérimental doit être justifiée et documentée au cours du développement. Toutes les données actuellement disponibles, relatives au médicament expérimental, sont regroupées dans le dossier de spécification (ou PSF pour Product Specification File). Il est défini au niveau de l'article 2.3 (EU) No 2017/1569. Une trame du contenu de ce dossier est donnée par une guideline de la commission européenne, conformément à l'article 63, tiret 2, 536/2014. [51]

Plusieurs éléments permettent d'expliquer la plus grande complexité de production des médicaments expérimentaux comparativement aux médicaments commerciaux.

#### **1) Fabrication**

La fabrication du médicament expérimental est un processus naturellement moins rodé que la production commerciale. La directive 2003/94/356 de la commission du 8 octobre 2003 établit un cadre des bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments expérimentaux. [52]

Après les étapes de recherche et de formulation, et avant de commencer la production d'un lot clinique, le passage par la production d'un lot technique est indispensable. Aussi représentatif que possible du lot clinique, il permet de vérifier et de valider les procédés de fabrication et les méthodes analytiques. En d'autres termes, il permet de s'assurer de la faisabilité du lot clinique et de prendre des mesures correctives, au besoin.

Toutes les phases de conception et de perfectionnement du procédé de fabrication font l'objet d'une documentation. [52]

Les besoins de fabrication de médicaments expérimentaux diffèrent en fonction de la phase de l'essai clinique. L'ordre de grandeur se rapproche davantage du gramme en phase 1, du kilogramme pour les phases 2 et 3, lorsqu'il se situe entre la centaine de kilos et la tonne pour la production commerciale. En conséquence, la taille des équipements utilisés est plus réduite comparé à la production de médicaments commerciaux.

Ce type de production nécessite un personnel hautement qualifié et expérimenté, capable de maîtriser plusieurs procédés, de surcroît régulièrement challengé, pour compenser le faible état des connaissances scientifiques. Certaines données sont évolutives au cours du développement. C'est le cas notamment des données de stabilité qui influent sur les conditions de conservation et sur la péremption du produit. [53]

La manipulation de nouveaux principes actifs, plus ou moins bien connus, avec des spécifications provisoires requiert une certaine souplesse d'exécution. La démarche Quality by design, présentée dans la norme ICH Q8, est une approche qui prend tout son sens dans le développement de nouvelles molécules. Cette méthode permet d'accroître la connaissance des caractéristiques des molécules et des procédés de fabrication, en déterminant des paramètres critiques corrélés à un intervalle de valeurs (Design space), dans lequel toute variation permet de garantir la qualité du produit fini. Des plans d'expériences et des démarches de gestion des risques sont également des éléments permettant une meilleure maîtrise du projet.

La plus grande distinction avec la production commerciale concerne la production de placebo dans le respect de l'aveugle. La différence entre le placebo et le médicament de référence se doit d'être aussi imperceptible que possible. [53] De ce fait, les propriétés organoleptiques (aspect, couleur, goût, odeur) et les spécifications de la forme doivent être identiques à l'actif. Des systèmes doivent alors être mis en place pour s'assurer du respect de l'aveugle, tout en permettant le décodage et l'identification rapide des produits en cas d'urgence.

L'assurance qualité veille ainsi à la mise en place et au respect de mesures pour garantir l'aveugle. D'un point de vue technique, l'identification des paramètres critiques, et des contrôles en cours de production sont utilisés pour assurer la qualité du process. Lors de la production de médicaments expérimentaux, l'intégralité du procédé de fabrication doit être validé, et, à défaut, à une exception près, la validation des procédés aseptiques peut poser des problèmes, en particuliers lorsque la taille du lot est faible. Ainsi, à minima, les étapes critiques du procédé sont validées. [50]

La production d'un placebo peut s'avérer ardu lorsque le laboratoire promoteur ne fabrique pas le médicament princeps. Des négociations, ou un approvisionnement (sourcing achat) auprès de fournisseurs grossistes peuvent être entrepris.

Lorsque la réalisation d'un placebo ou d'un actif similaire au médicament de référence n'est pas réalisable, la technique de masquage peut s'avérer une solution. Cette méthode consiste à utiliser des gélules identiques en tout point pour dissimuler le comparateur et le médicament développé. Les masses des gélules sont uniformisées avec de la poudre de calage (inerte) de manière à ce que les gélules de référence et les gélules de la molécule développée soient indiscernables. Des études de stabilité d'interaction contenu-contenant sont alors

réalisées pour s'assurer de la neutralité des gélules vis-à-vis de la pharmacocinétique, de l'efficacité et de la sécurité des actifs.

Enfin, au même titre que la production commerciale, si ce n'est plus, la production de médicaments expérimentaux est confrontée au risque de contaminations croisées (mix-up). [50] Cela implique une bonne maîtrise des flux (matières, personnels, déchets), des techniques et procédures de nettoyage, des méthodes d'analyses pour vérifier les processus de nettoyages, et de disposer d'équipements dédiés. [52]

## 2) Conditionnement

D'après les BPF, un article de conditionnement permet d'assurer l'intégrité, la traçabilité et l'identification du produit.

Il a également un rôle dans le bon usage, l'observance et la lutte contre la contrefaçon.

On distingue deux types de conditionnement :

- Le conditionnement primaire est en contact direct avec le produit (blisters, flacons...).
- Le conditionnement secondaire n'est pas en contact du produit mais avec le conditionnement primaire (étui...).



Figure 8. Exemple de conditionnements primaire et secondaire de médicaments commercialisés

L'étiquetage du conditionnement extérieur des médicaments commercialisés est défini par l'article R. 5121-138 du CSP.

Les médicaments expérimentaux sont normalement conditionnés de manière individuelle pour chaque sujet inclus dans l'essai ; il convient alors d'employer le terme d'unité thérapeutique. Comme lors du conditionnement des spécialités commerciales, le nombre d'unités thérapeutique à conditionner doit être précisé avant le début des opérations. [50] Il est vérifié en fin de production, grâce à des réconciliations, pour s'assurer de la bonne comptabilisation à toutes les étapes du processus de conditionnement.

Le conditionnement et l'étiquetage sont fixés par l'arrêté du 24 mai 2006. Il devient d'autant plus complexe avec la randomisation, et lors d'études internationales où les mentions doivent figurer dans toutes les langues où prend place l'essai.

Parmi les informations concernant l'étude, doit figurer les coordonnées du promoteur, la référence de l'étude, le numéro de traitement, le numéro de patient, l'identité de l'investigateur. [54]

À propos du médicament d'essai, l'étiquetage doit comporter les mentions d'emploi (forme, dosage, quantité, voie d'administration) et de bon usage (durée d'utilisation, conditions de stockage, numéro de référence). [54] Ces informations varient en fonction de l'étude (simple, ou double aveugle). Un exemple de l'étiquetage d'une étude en simple aveugle est représenté dans la figure ci-après :

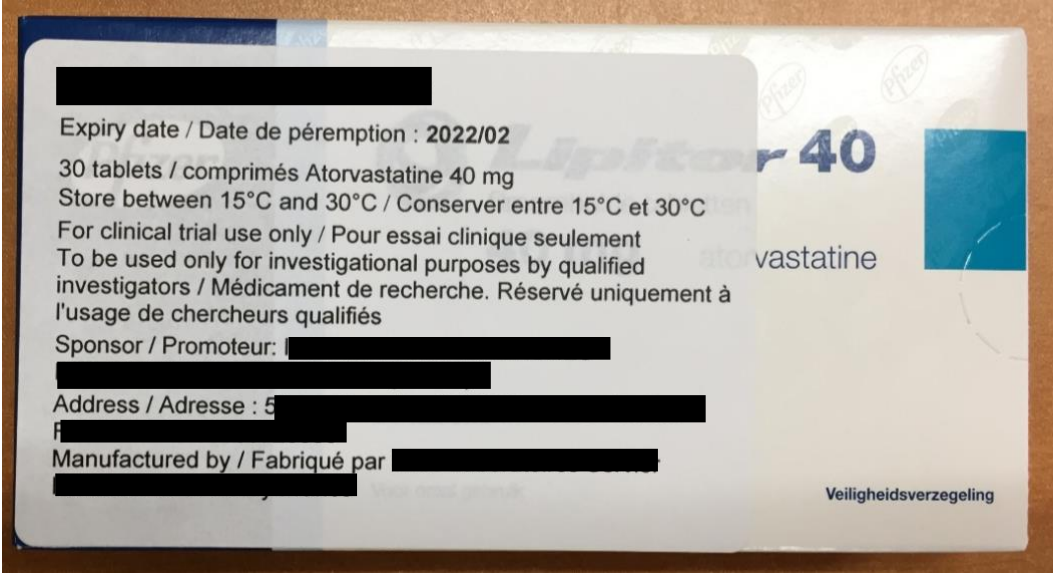


Figure 9. Conditionnement secondaire d'une étude en ouvert

Le respect de la mise en insu s'applique d'autant plus à l'étape de fabrication qu'au conditionnement. C'est d'ailleurs à cette étape de production qu'est connu le code de randomisation. En conséquence, des procédures doivent encadrer la génération, la diffusion, la manipulation, la conservation, et les mécanismes d'urgence de levée d'insu de tout code utilisé. [50] L'annexe 13 des BPF, précise que des précautions telles que la réconciliation des étiquettes, le vide de ligne et les contrôles en cours de production, doivent être entreprises pour prévenir le risque d'erreur, forcément plus important que lors du conditionnement et de l'étiquetage des spécialités commerciales. [50] Les étapes de conditionnement sont à risque accru de contamination croisée, c'est pourquoi des protocoles, ainsi que des doubles contrôles par du personnel qualifié et expérimenté, couplé à des technologies de reconnaissance automatisées (caméra de présence et de reconnaissance), sont mis en œuvre à toutes les étapes.

Lors d'une étude en double aveugle, le conditionnement ne doit pas comporter d'éléments distinctifs. Il doit être identique en tout point du début à la fin du lot, y compris dans le cas de survenu d'un léger décalage d'étiquetage en début de lot. Celui-ci n'étant pas nécessairement critique tant qu'une reproductibilité dans l'erreur permet de rendre toutes les unités thérapeutiques indiscernables.



Figure 10. Banque de conditionnement secondaire pour des études en double aveugle



En fonction de l'étude, lorsque la prise des médicaments expérimentaux peut être effectuée directement par les sujets, directement au domicile, des blisters mixtes peuvent-être conçus (cf Figure 11). Ces unités thérapeutiques contribuent au bon usage, et à la modulation des dosages. Ainsi, par exemple, dans le cas d'une étude avec 3 prises par jour, le blister peut très bien avoir 3 alvéoles avec uniquement de l'actif, ou uniquement du placebo, ou encore un mixe des deux.

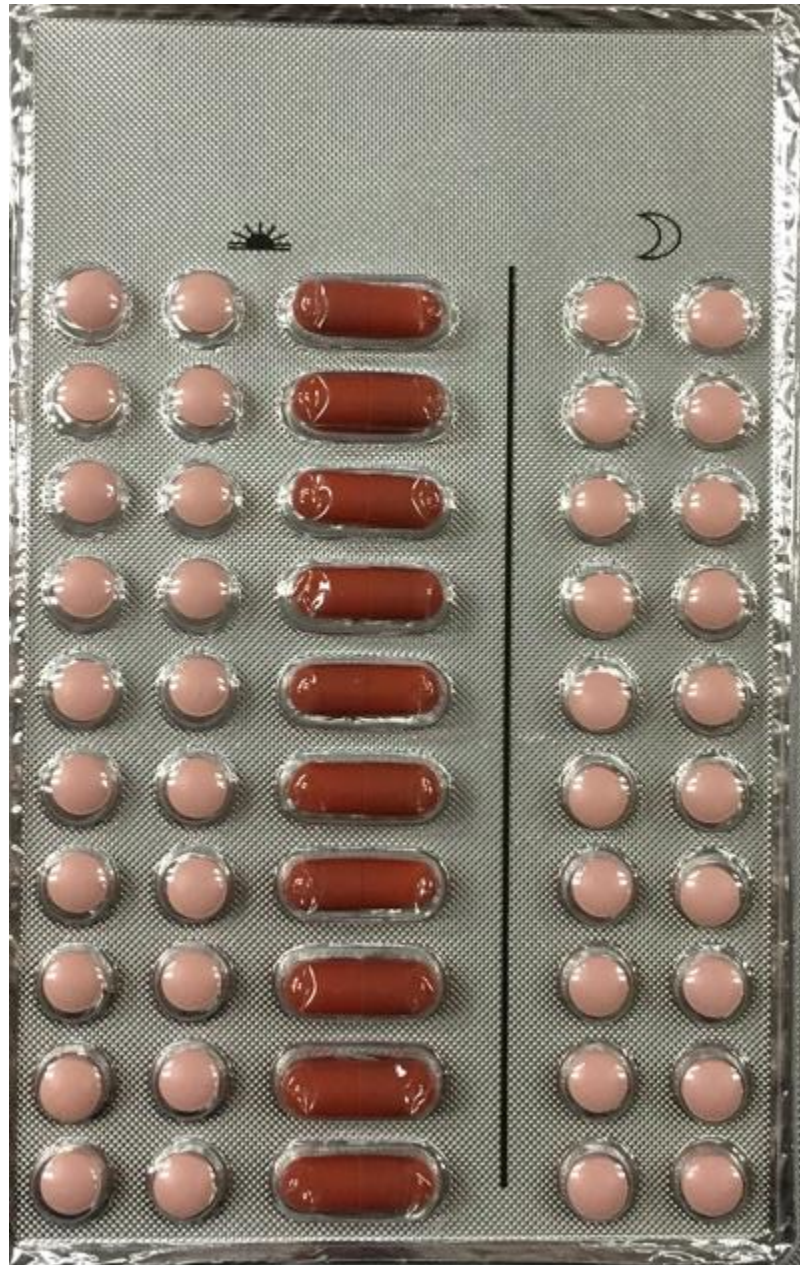


Figure 11. Blisters mixtes

La Figure 12, ci-après, est un exemple de plan utilisé lors des étapes de conditionnement primaire. Dans le cas de cette étude, le traitement est séquencé sur 10 jours, avec 3 médicaments différents, répartis en 3 prises tout au long de la journée. Les pictogrammes « Levée de soleil » et « lune » sont représenté afin de faciliter la prise par le patient.

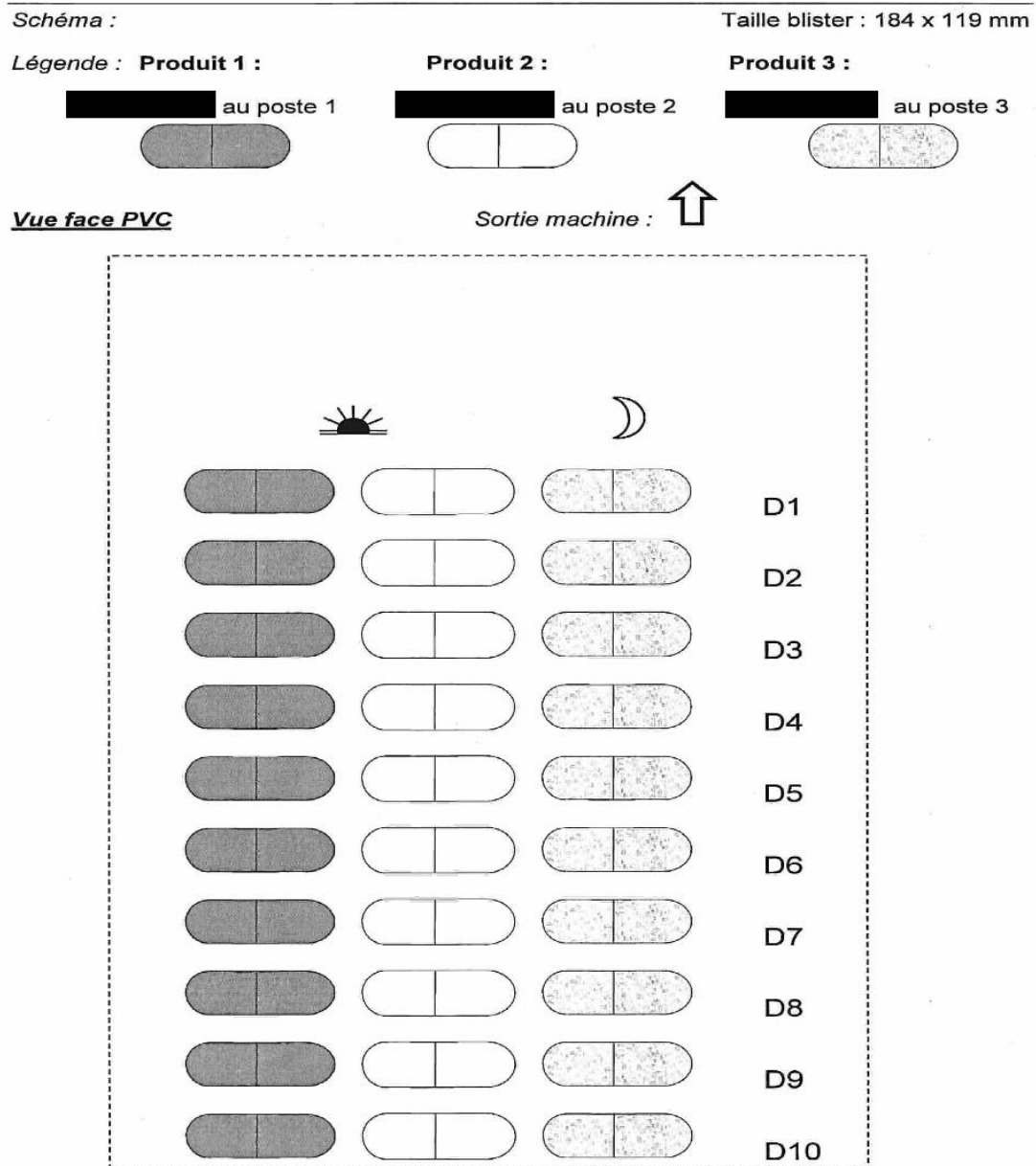


Figure 12. Schéma d'un blister mixte

#### IV- Essais cliniques : enjeux et perspectives d'avenir pour la France

La recherche clinique est un secteur essentiel, tant pour le patient que pour le système de soin. Les études cliniques permettent aux patients de bénéficier de traitements novateurs, quand la collectivité (hôpitaux et cliniques) profite d'une source de revenu importante. Dans le même temps, les études cliniques permettent d'accroître la compétitivité de la recherche et d'attirer des compétences.

Entre 2015 et 2017, le nombre d'essais nouvellement conduits, en France, a diminué significativement de 13 % par an. Cette observation est explicable pour partie par la publication du décret d'application, en novembre 2016, de la loi Jardé relative aux recherches impliquant la personne humaine qui modifie l'organisation des CPP et la définition des recherches. [44] D'après le bilan économique du Leem [4], l'année 2017 recensait environ 2600 nouveaux essais cliniques, dont 12 % initiés en France par les industriels, ce qui positionnait le pays à la 4<sup>e</sup> place du classement Européen, derrière l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Espagne. L'oncologie est la première aire thérapeutique (avec un ratio de 45 %) concernée par l'initiation d'essais en France. La France participe à 19 % des essais en oncologie initiés dans le monde. Ce champs d'expertise a le soutien de l'état avec la mise en place d'objectifs de santé publique, dont le plan cancer 2014-2019. [55]

Cependant, en 2019, la tendance s'inverse. En effet, selon l'AFCROs [56], la France devient le 1<sup>er</sup> pays européen en nombre d'études initiées en Europe sur le médicament et sur les dispositifs médicaux, avec 29 % et 25,5 % respectivement. Ces résultats sont fortement influencés par le secteur académique, avec plus de 2000 études (1<sup>er</sup> rang européen).

Pour le président de l'AFCRO, Denis Comet, « *La reprise de la recherche clinique en France se confirme et s'accélère* ». [56] Cette reprise est visible grâce à une progression de 9 % du nombre d'études interventionnelles nouvellement conduites entre 2018 et 2019, et de 18 % entre 2017 et 2019. En 2019, deux tiers d'entre elles sont des essais à promotion académique. Ainsi, si l'on compare aux chiffres de 2018 et de 2017, cela représente une augmentation de 13 % et de 17 % respectivement. En outre, cette tendance se confirme avec une hausse de 19% des essais à promotion industrielle, par rapport à 2017.

Cette dynamique générale s'observe également avec la progression du nombre d'études observationnelles (+ 9,5 %).

Néanmoins, le rapport « Industrie du Futur » [23] alerte les autorités sur la nécessité de transformer les processus de gestion des essais cliniques. Les perspectives de la recherche clinique sont nombreuses tant elle entame sa mutation digitale. Les nouvelles technologies offrent la possibilité d'accélérer le recrutement des patients. L'utilisation de l'intelligence artificielle afficherait des perspectives prometteuses dans la sélection, l'inclusion, et le suivi de patients. [57] La conduite de l'étude pourrait être assistée et monitorée en continu, et en temps réel, par des objets connectés, rendant la collecte d'informations médicale moins sujette aux biais déclaratifs et à la charge administrative. Toutes les données produites par la recherche pourraient permettre de créer des modèles ou cohortes virtuelles, qui mimeraient numériquement les mécanismes biologiques et physiologiques d'un ensemble d'individu. Les bénéfices iraient de la sécurité du patient, à la diminution des coûts et à l'accélération de la commercialisation. [58]

Ce changement de paradigme a commencé en Europe, et plus particulièrement en Finlande, avec l'étude VERKKO sponsorisée par Sanofi, première étude clinique virtuelle. Les patients diabétiques, de cette étude évaluant l'efficacité d'un glucomètre sans fil, ont été recrutés au préalable sur un réseau social (Facebook). L'étude afficherait un taux d'inclusion de plus de 80 %, et de rétention de près de 97 %. [59]

Le 10 Mars 2016, le Parlement Européen votait à plus de 92%, en faveur de l'obligation pour l'EMA de prendre en compte les modèles alternatifs dans les essais cliniques. [60] Bien que plus prudente que la Food & Drug Administration (FDA), l'EMA accepte en 2017 l'utilisation de résultats issus d'essais virtuels dans les évaluations du rapport bénéfices risques.

Le positionnement et le déterminisme de la France, pour l'utilisation des nouvelles technologies en recherche clinique, s'avère être un élément primordial, plus que d'actualité, pour que nos industries restent compétitives et attractives à l'international.

Outre Atlantique, la FDA, avec le Clinical Trials Transformation Initiatives (CTTI), semble avoir pris la mesure de l'enjeu, dès 2007, en accompagnant le virage numérique. Ce partenariat a pour mission de définir, entre autres, un cadre d'usage pour les objets connectés, en favorisant l'utilisation d'innovations techniques, et des sources de données d'essais cliniques non traditionnelles. [61]

La FDA cherche à améliorer l'innovation dans des domaines qui manquent actuellement de normes réglementaires, y compris dans le domaine de l'intelligence artificielle. [62] Lorsqu'il était en fonction Scott Gottlieb, commissaire de la FDA de 2017 à 2019, reconnaissait l'importance que les technologies digitales vont prendre dans le développement de nouveaux médicaments. [63] [64]

Les essais cliniques sont une étape à la fois complexe et cruciale pour s'assurer de l'efficacité, de la qualité et de la sécurité du candidat médicament, avant sa mise sur le marché. Bien qu'indispensables, ils demeurent chronophages, et incertain quant à l'avenir de la molécule, si bien que le démarrage d'une étude clinique représente un risque financier pour l'entreprise.

Au-delà de l'incertitude que le projet aboutisse, la production de médicaments expérimentaux requiert des compétences robustes et un certain degré de flexibilité, pour continuellement s'adapter à des projets distincts, ainsi qu'à des techniques de fabrication complexes et peu éprouvées (nouvelles techniques, stérile, biotechnologie, thérapie cellulaire...). Dans le même temps, l'enjeu principal est la garantie du respect de l'insu et la maîtrise du risque de contamination croisée.

Soumis à des contraintes supérieures à la production commerciale, ce type de production exige une coopération de tous les services, pour s'assurer que les patients inclus dans une étude ne soient pas mis en danger, ou que les données ne soient pas influencées par les conditions de fabrication. Cependant, l'apport de nouvelles technologies pourrait révolutionner le secteur et accélérer la phase de développement d'un médicament. Par conséquent, la sous-traitance de production de médicaments expérimentaux requiert un haut degré de maîtrise des processus, et un savoir-faire spécifique. Face à l'évolution des connaissances à hauteur de l'avancement des études cliniques, une communication régulière, et une bonne capacité d'adaptation, sont des compétences clés en management de projet, pour le sous-traitant et le donneur d'ordre.

**Deuxième partie :**

**Introduction à l'optimisation des Processus**

Dans une entreprise, la sous-traitance de production de médicaments d'essais cliniques vient ajouter de la complexité à la gestion de projet. Beaucoup de projets sont en réalité encadrés et standardisés par des processus complexes, fait d'étapes séquentielles et d'interconnexions. La mise en place de processus permet de répondre aux attentes des bénéficiaires tout en garantissant la performance de l'entreprise. Néanmoins, dans une économie de marché où la concurrence pousse les entreprises à améliorer la qualité de leurs produits et de leurs services, l'optimisation des processus peut s'avérer nécessaire pour s'assurer que le livrable répond toujours aux attentes de tous les acteurs. Dans un premier temps, nous développerons les concepts du management par projet et de l'approche processus, avant de poursuivre sur le rôle de la conduite du changement dans la réussite d'un projet d'optimisation.

## I- Management par projet

### 1) Définition

La définition du mot « projet » est donnée par la norme NF EN ISO 10006, comme étant « *un processus unique, qui consiste en un ensemble d'activités coordonnées et maîtrisées comportant des dates de début et de fin, entrepris dans le but d'atteindre un objectif conforme à des exigences spécifiques, incluant des contraintes de délais, de coûts et de ressources.* » [64]

Le projet est à distinguer d'une opération. Chronologiquement, le projet intervient en amont de celle-ci. Mettre en opposition le projet et l'opération, c'est admettre qu'il existe une coordination différente de l'activité dans le temps et dans la finalité. En effet, un projet a une vocation temporaire, à l'inverse de la récurrence et la permanence d'une opération. L'opposition entre le projet et l'opération c'est aussi la « *définition de ce qui doit être réalisé* » versus la « *réalisation de ce qui est déjà défini* ». [65]

Le management de projet comprend l'ensemble des activités permettant de planifier, d'organiser, et de maîtriser la réalisation de ce dernier. [66] Un système de gestion permet de s'assurer du respect des objectifs fixés en regard des contraintes de temps, des ressources et de la technicité.

### 2) Vie du projet

Un projet est borné par un début et une fin, avec plusieurs étapes intermédiaires. La segmentation présentée en *Figure 13* ci-après, s'inspire de la roue de Deming (Plan, Do, Check, Act). [67]

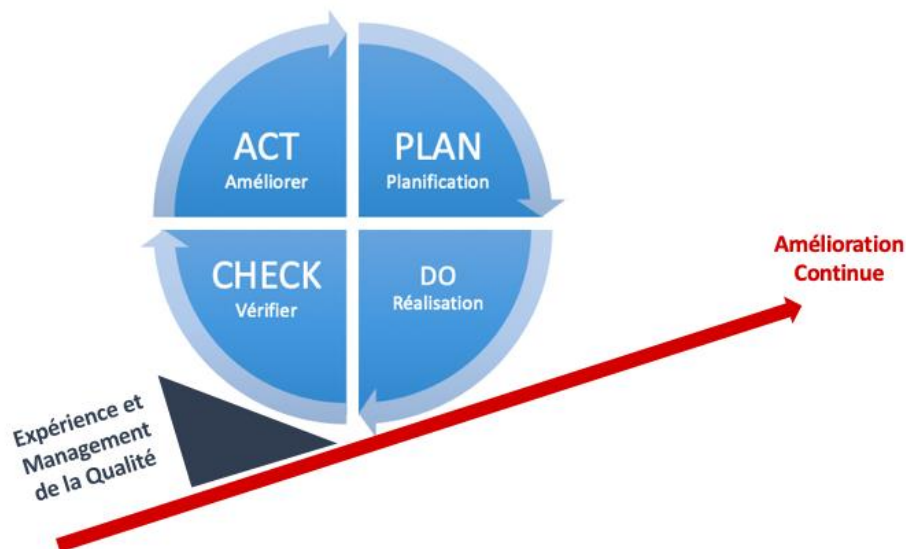


Figure 13. Modélisation de la roue de Deming [67]

La définition des rôles de chacun doit être faite avant le début du projet. Parmi eux, le chef de projet a la responsabilité principale. Il a en charge la conduite du projet. Il est le pilier central qui motive l'équipe, informe régulièrement toutes les parties prenantes des progrès, anticipe les risques et accompagne les changements. Des compétences analytiques, transversales et en leadership sont généralement communes aux chefs de projets. Pour conduire au mieux son projet, le coordinateur du projet peut s'inspirer des travaux de B. Tuckman [68], psychosociologue, qui identifie un style de management adapté, en parallèle de l'avancement du projet et de la phase psychologique dans laquelle l'équipe se situe.

Le cadrage est une étape préliminaire, et nécessaire avant le lancement du projet. Il permet de définir les objectifs, les ressources allouées, ainsi que les limites du projet (temps et budget). L'analyse de l'environnement du projet ne doit pas être négligée. Un certain nombre d'études peut être engagé à ce stade pour définir les besoins, les enjeux, la stratégie, mais aussi les risques. A cette étape, les études de marché, d'impact et de faisabilité trouvent tout leur intérêt.

La phase d'initiation comporte également une partie de planification. Cette étape, nécessaire pour la maîtrise des délais se traduit par l'organisation et la séquentialisation du projet dans le temps, en identifiant et en affectant des acteurs aux tâches définies.

Le passage de la phase d'initiation à la phase de pilotage est souvent symbolisé avec une réunion de lancement (ou kick-off meeting). La conduite du projet est l'étape la plus chronophage. Durant celle-ci, le chef de projet s'assure du respect du plan d'action et des délais, et le cas échéant de la maîtrise des événements inattendus. Un plan de communication préétabli, composé de réunions d'avancements et de résolutions de problèmes, permet de rendre compte de la progression du projet à toutes les parties prenantes.

La phase de finalisation du projet, aussi appelée étape de clôture, permet de faire le bilan. Un comparatif de l'attendu et du livrable, des objectifs fixés et des résultats obtenus, des ressources envisagées et des ressources utilisées, permet de capitaliser sur l'expérience acquise. Dans un souci d'amélioration continue, il est intéressant de partager les difficultés qui ont été rencontrées tout en faisant participer tous les acteurs du projet pour contribuer à augmenter la performance et l'esprit critique.

### 3) Gestion des risques en projet

Chaque projet comporte des risques directs et indirects pouvant avoir un impact notable sur sa réussite. La gestion des risques (ou risk management) est un processus consistant à identifier, traiter et prévenir les risques en vue de limiter leurs impacts.

Avant de commencer, il est primordial de distinguer la notion de risque de celle du danger. Le danger pourrait se qualifier comme étant une source possible d'accident tandis que le risque est la probabilité d'occurrence du défaut et de sa sévérité. Par exemple, dans un laboratoire de contrôle, un solvant volatil hautement toxique est un danger, la surexposition peut conduire à un risque d'intoxication, le fait de ne pas porter de protections individuelles est un facteur de risque.

Développer une approche par les risques est une exigence que l'on retrouve dans la norme ISO 9001, ou encore dans la norme ICH Q9 et Q10.

Il est impossible ici de ne pas citer la norme ISO 31000, qui est une référence dans la manière d'appréhender les risques. Cette norme fixe des lignes directrices méthodiques permettant de suivre un processus itératif du management des risques, de manière à minimiser la probabilité de survenue, et à maîtriser l'impact.

La démarche de gestion du risque comporte un processus d'appréciation du risque, de maîtrise du risque, et une revue du risque. Tout l'intérêt de la norme ISO 31000, est de ne pas négliger l'aspect humain, et de souligner l'importance de la mise en place d'un plan de communication à chaque étape de la gestion des risques.

L'appréciation du risque est en réalité scindée en 3 phases : identification, analyse et évaluation (*cf Figure 14*).

La première étape a pour vocation d'identifier tous les risques possibles, d'évaluer leur probabilité d'apparition, leur fréquence, la détectabilité et d'en estimer leurs impacts. Suite à cela, les risques sont hiérarchisés pour distinguer les risques acceptables des risques qui nécessiteront la mise en place d'actions prioritaires pour les maîtriser. Il est important d'aborder l'appréciation du risque avec une approche pluridisciplinaire pour potentialiser l'exhaustivité et l'efficacité de la démarche. L'appréciation du risque doit être revue périodiquement, puisqu'il s'agit d'une approximation à un instant T.

La deuxième étape clé de la gestion des risques, est la maîtrise du risque, où l'on retrouve la prise de décision et la mise en place d'un plan d'action, en vue de son acceptation comme risque résiduel, autrement jugé acceptable. Il convient de documenter et de communiquer sur la démarche et les résultats, tout en justifiant les risques acceptables ou résiduels.

Au cours du projet, de nouveaux risques peuvent apparaître, et d'autres encore, jugés faibles peuvent devenir critiques. La revue des risques intervient dans le dernier temps du processus. Cette troisième et dernière étape doit être réalisée régulièrement, en fonction du niveau de risque et de l'évolution de l'environnement du procédé, afin de prendre en compte les nouvelles connaissances et l'expérience acquise grâce, notamment, au système qualité (revues qualités, gestions des non-conformités, audits...). Cette étape permet de vérifier que l'appréciation des risques est toujours en adéquation avec l'activité.

Dans un souci de traçabilité, chaque étape de l'analyse des risques fait l'objet d'une documentation, pour capitaliser sur les connaissances acquises, et comprendre le contexte dans lequel les décisions ont été prises. Ces données sensibles sont auditables, et rentrent dans le cadre du Data Integrity. Elles doivent donc faire l'objet d'une gestion à part entière.



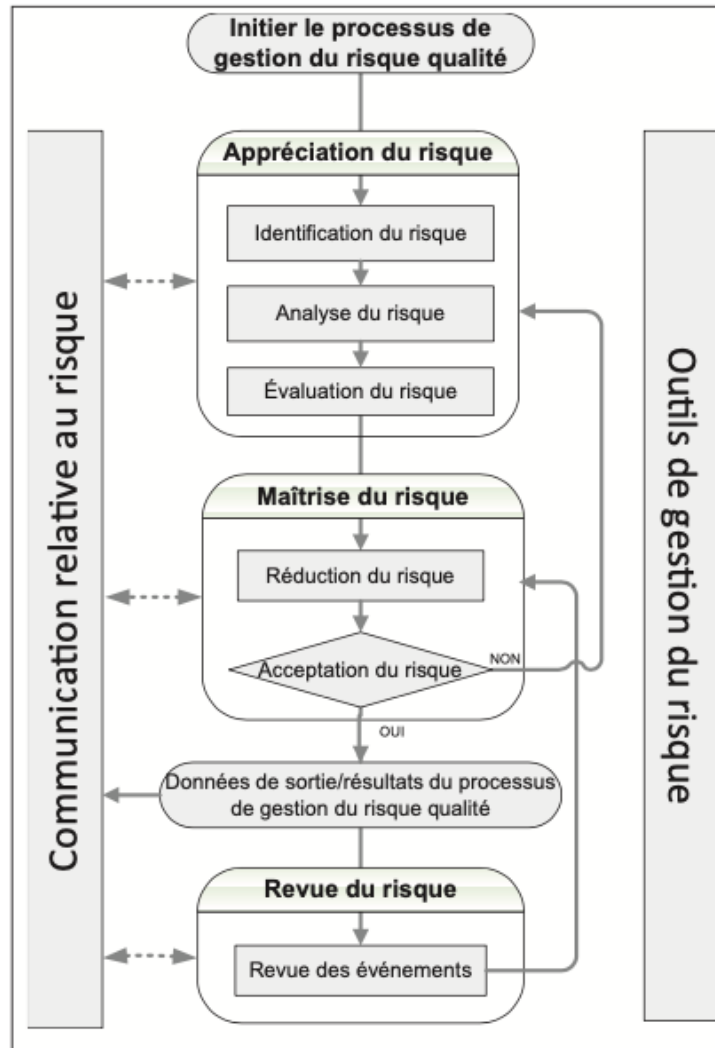


Figure 14. Processus de gestion des risques selon ICH Q9 Quality Risk Management [69]

## II- Approche processus

### 1) Définition et Objectifs

Un processus est un ensemble d'activités, permettant d'ajouter de la valeur à des entrants dans le but de répondre à un besoin. Il est défini par la nature des éléments entrants et sortants, par son environnement, et par ses ressources allouées pour faire face aux contraintes. Les processus peuvent être classés en 3 catégories : processus de pilotage, opérationnel et support. La gestion de projet, tout comme la gestion des risques sont un ensemble de processus.

La caractérisation des processus et l'identification de leurs interactions permet à l'entreprise de décrire ses activités et son organisation de manière systémique. L'approche processus est fortement encouragée par la norme ISO 9001 (paragraphe 4.1) pour la mise en place d'une démarche de management de la qualité. D'après cette même norme, l'identification et le management méthodiques des processus utilisés dans un organisme, et plus particulièrement leurs interactions, sont appelés « l'approche processus ».

La mise en place d'une approche processus répond à plusieurs objectifs stratégiques. Cette démarche offre une meilleure compréhension des besoins, une clarification des rôles, une meilleure implication des différents acteurs et une meilleure coordination des services.

La présence d'indicateurs, dans une approche processus bien maîtrisée, permet d'augmenter la performance, par la baisse des coûts, des délais et la focalisation sur l'augmentation de la valeur ajoutée. Il s'agit d'une méthode qui permet, en outre, une meilleure anticipation pour une meilleure réactivité dans le traitement des aléas.

Premièrement, il est important de définir le système et d'identifier les processus, en conservant une orientation sur les attentes du client, le produit, et les activités de l'entreprise. Cela peut déboucher avec la mise en place d'une cartographie modélisant les interactions entre les différents processus.

Ensuite, il convient de décrire les processus clés identifiés, critiques ou stratégiques. La fiche processus peut être un outil synthétique utile, recensant la finalité du processus, les processus amont et aval, les éléments d'entrée et de sortie, et les ressources.

## **2) Management des processus**

Pour Rosemann et Vom Brocke [70], le management des processus comporte en 6 éléments indissociables :

- La cohérence stratégique : lien entre les priorités d'ordre organisationnel et les processus de l'entreprise.
- La gouvernance : responsabilisation des acteurs et mise en place de standard de management des processus.
- Les méthodes : outils permettant une amélioration continue adaptée à chaque étape du processus.
- Les technologies de l'information : éléments fondamentaux tels que les logiciels, le matériel et les systèmes d'informations soutenant les activités reliées aux processus.
- Les ressources humaines : mise à disposition des compétences et des connaissances en matière de gestion des processus pour la performance de l'entreprise.
- La culture : désigne les valeurs et les croyances collectives qui façonnent les attitudes et les comportements liés aux processus pour améliorer la performance de l'entreprise.

Le pilote des processus, à l'instar du chef de projet, possède un rôle déterminant dans le management des processus. Il intervient en tant que coordinateur, de manière transversale, lors de la conception du processus (nouveau ou déjà existant) et lors du pilotage. Il possède à la fois des prérogatives pour décrire le processus, formaliser, identifier les acteurs, identifier les risques, définir des indicateurs de performances, que pour superviser le déroulement du processus, communiquer toutes informations nécessaires aux parties prenantes, et résoudre les conflits. Un des rôles majeurs du pilote concerne l'optimisation des processus existants et la conduite du changement dans le but d'accroître la performance.

### **3) Optimisation des Processus**

Plusieurs éléments peuvent mettre en avant la nécessité d'optimiser un processus. Le pilote des processus, les différents acteurs impliqués, un audit ou encore une revue des processus peuvent être à l'origine du besoin d'optimisation et rentrent dans la démarche globale d'amélioration continue.

L'audit permet d'apporter un regard extérieur sur l'organisation, tandis que la revue des processus offre un regard interne de tous les acteurs impliqués dans le processus. La revue des processus diagnostique le bon fonctionnement d'un processus en mettant en avant la notion d'autocontrôle. [71] Cette réunion de travail peut reprendre, point par point, la fiche du processus, à savoir si la finalité, le pilotage, les méthodes et les ressources sont toujours adaptées. Les dysfonctionnements, les écarts et les non-conformités y sont analysés. La pertinence des indicateurs de performances peut être réévaluée pour s'assurer qu'ils suivent le modèle SMART (Spécifique, Mesurable, Accessible, Réaliste ou Révélateur, Temporel).

Une fois que la nécessité de changer est reconnue, il est nécessaire de s'accorder sur le type d'action à mener. Ainsi, les actions d'optimisation qui visent uniquement à améliorer certaines étapes d'un processus, sont opposables aux actions de reconception (ou reengineering) qui, à l'inverse, repensent et reconstruisent intégralement un nouveau processus. [71] Certains outils du Lean management permettent d'identifier et de mettre en place des solutions pour une optimisation efficace des processus.

Après que l'optimisation est apportée, il est intéressant de la quantifier et de la réévaluer dans le temps, pour s'assurer qu'elle répond bien au besoin initial. Cette évaluation peut être multiforme : suivi des indicateurs de performance du processus et de résultats, analyse des dysfonctionnements, suivi des moyens et des compétences mises en œuvre...

Enfin, il est nécessaire d'adopter une démarche dite intégrative tout au long de l'optimisation. Il s'agit d'une démarche où l'ensemble des acteurs concernés est impliqué dans le processus d'amélioration, permettant ainsi d'identifier des éléments non pris en compte, ou de corriger certaines actions, tout en contribuant, par conséquent, à l'acceptation et à la pérennité de l'action apportée.

#### 4) Contribution du Lean Management

Le Lean est le terme donné par J. Krafcik, puis démocratisé dans *The Machine that changed the world* en 1990, par J. Womack et D. Jones, chercheurs au Massachusetts Institute of Technology. Il correspond à un système de management et d'organisation industrielle visant à l'amélioration de la performance et à la création de valeur ajoutée. Ce nouveau paradigme est apparu chez Toyota après la seconde guerre mondiale au Japon, et s'est révélé être une alternative aux méthodes de productions américaines. Après l'organisation scientifique du travail proposée par Taylor [72], et les méthodes de production de masse de Ford répondant à une demande supérieure à l'offre [73], le Toyota Production System (TPS) est basé sur l'élimination des gaspillages, la production en flux tiré et en juste à temps. [74]

En ce sens, dans un environnement Lean, la valeur est définie par le client et non par l'organisation. [75] En d'autres termes, ce pour quoi le client est prêt à payer. Ainsi, toute perte de valeur doit être éradiquée. Cela se traduit par la mise en place de processus d'amélioration continue permettant d'identifier et de chasser les gaspillages. La dynamique est portée par l'adoption d'un modèle en flux tiré plutôt qu'en flux poussé.

L'édifice Lean représente schématiquement tous les éléments nécessaires au Lean Management (*cf Figure 15*). Dans cette allégorie, les prérequis indispensables à la démarche sont matérialisés par les fondations, les concepts sont représentés par les piliers, et les objectifs par le fronton.

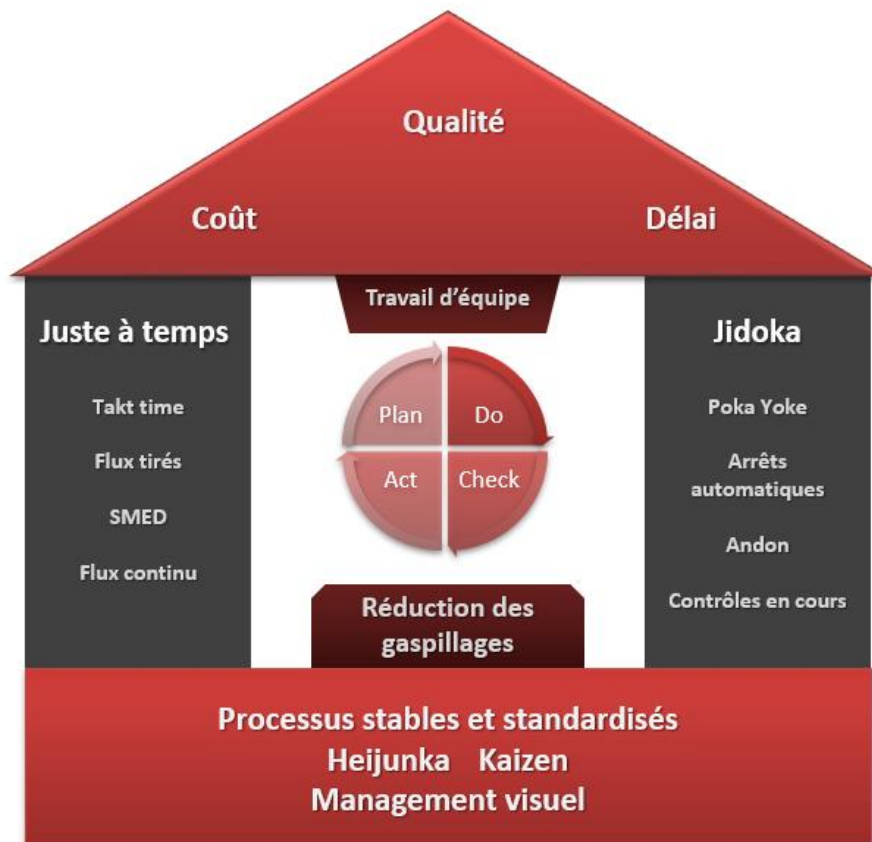


Figure 15. Edifice Lean [75]

Les fondations sont représentées par 4 éléments indispensables :

- Heijunka : lissage et ordonnancement de la production suivant une quantité moyenne à produire ;
- Stabilité des matières, de la main d'œuvre, des méthodes pour maîtriser les écarts et ainsi réduire la variabilité ;
- Standardisation des méthodes de travail par la formalisation de modes opératoires et d'instructions, et la formation du personnel ;
- Kaizen : Amélioration continue et inclusive des processus. Culture d'entreprise où tous les collaborateurs sont impliqués dans le processus de changement et d'amélioration. La *Figure 16* reprend les différentes étapes fondamentales de la démarche Kaizen.

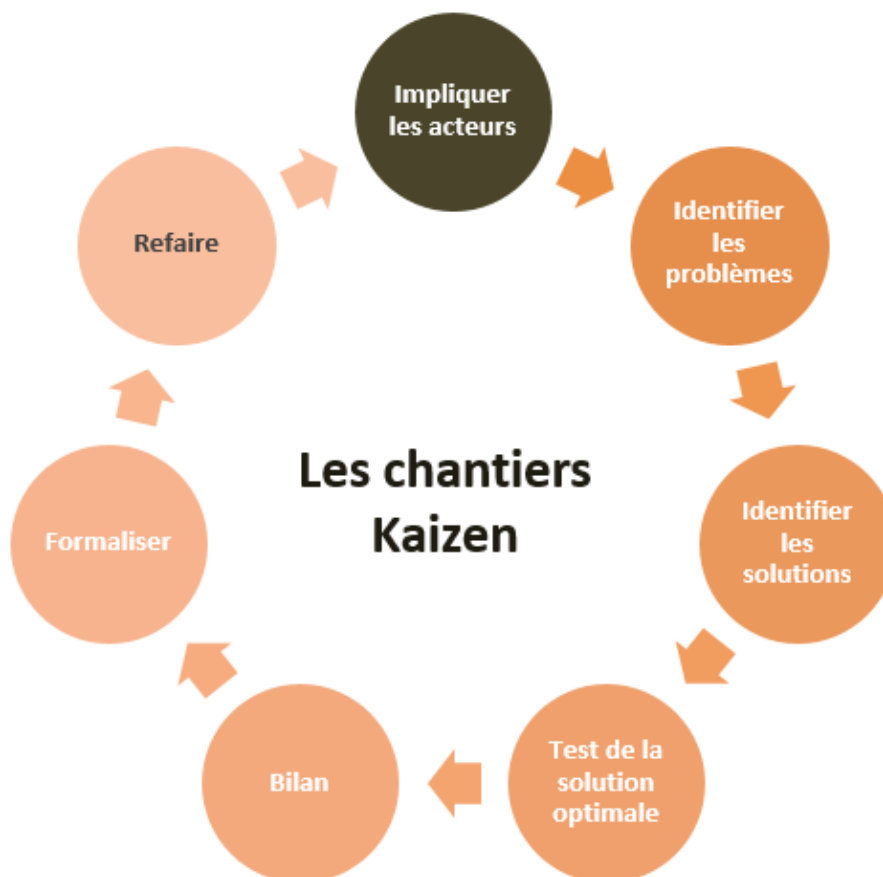


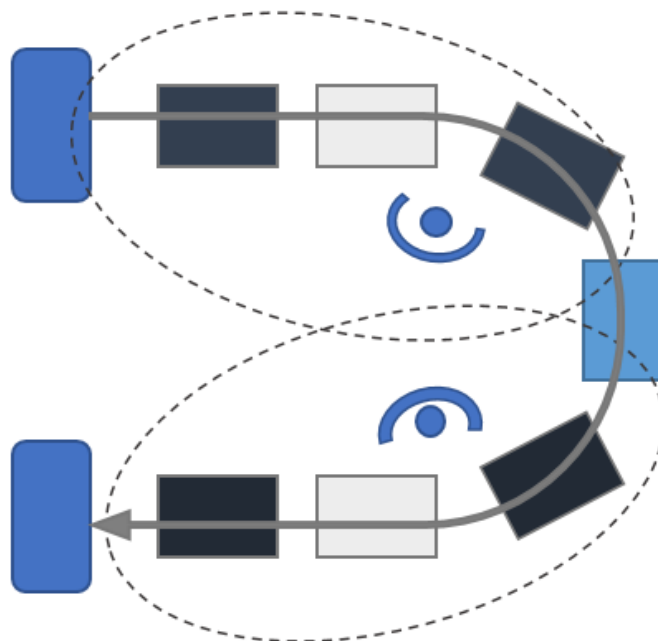
Figure 16. Chantiers du Kaizen [75] [76]

Le premier pilier concerne le Jidoka qui est un néologisme d'automatisation et d'autonomie. Ce concept prévoit la séparation entre l'Homme et la machine. En d'autres termes, l'objectif est double : automatiser les équipements pour gagner en productivité en réassignant l'humain sur des activités à valeur ajoutée importante et intégrer l'arrêt automatique de l'équipement lors de la détection d'un défaut. La mise en place de détrompeurs ou Poka Yoke, contribue à la politique qualité opérationnelle du 0 défaut.

Le second pilier porte sur le concept du juste à temps. Il peut se définir comme étant la production du bon produit, au bon moment et dans les quantités demandées. Ce mode de gestion de production dépend de la mise en place de trois éléments :

- Flux tendu : lancement de la production en amont par le poste en aval (intérêt du système Kanban) ;
- Flux continu : absence d'encours intermédiaires, flux unitaire ;
- Takt time : cadencage de la production permettant d'éviter les surproductions et les ruptures de produits.

La production en juste à temps contribue à la réorganisation caractéristique des postes de travail et des lignes de production (en U, cf *Figure 17*), et permet au-delà de ça, de réduire les stocks, de réduire les déplacements inutiles, de diminuer les délais de fabrication, de gagner de l'espace, de détecter les défauts immédiatement et automatiquement, et enfin d'accroître la polyvalence des opérateurs.



*Figure 17. Organisation des postes de travail en U*

Enfin, le fronton qui est le symbole des objectifs de l'entreprise Lean, représente la triade Qualité, Coût et Délai. Ces objectifs ont pour finalité de tendre vers l'excellence opérationnelle et la satisfaction client.

Ce système distingue plusieurs formes de gaspillages sur lesquels il faut agir :

- Muda (gaspillage, en japonais) :
  - Surproduction
  - Attente
  - Transports inutiles
  - Mouvements inutiles
  - Stocks
  - Rebuts
  - Processus non adaptés
  
- Muri (excès, en japonais) : utilisation disproportionnée de ressources par rapport au besoin réel, déséquilibre entre la charge et la capacité.
  
- Mura (irrégularité, en japonais) : interruption d'un rythme de production, variabilité d'une opération ou d'un processus.

Pour lutter contre ces gaspillages et viser l'excellence opérationnelle, le Lean Management a développé un certain nombre d'outils. Les outils Lean ayant déjà été traité dans de nombreux ouvrages et l'objet de cette thèse n'étant pas réduit à leur description, ci-dessous et à titre indicatif, une liste non exhaustive des principaux outils : 5S, Andon, Gemba Walk, Hoshin Kanri, Kanban, Poke Yoke, KPI, SMED, Takt time, TPM, VSM, Management visuel...

Pour des informations plus approfondie, des ouvrages de références permettent de bien développer ces outils : *Système Lean* 2<sup>nd</sup> édition de J. Womack et D. Jones, *Lean Management* 2<sup>nd</sup> édition de G. Beauvallet et M. Ballé, ou encore *Lean Management: Outils - Méthodes - retours d'expériences - Questions/réponses* de C. Hohmann.

La démarche Lean peut s'appliquer dans de nombreux secteurs tels que l'industrie (la production, le contrôle qualité, la distribution...), les métiers de services (vente, banque, assurances, restauration...), la fonction publique. La gestion de projet est un domaine où la philosophie Lean s'adapte aisément dès lors qu'il y a une volonté globale d'amélioration continue. La mise en place d'indicateurs de performance, la standardisation des pratiques, le soutien d'outils de cadrage pour une meilleure maîtrise des coûts et des délais et l'implication des collaborateurs sont autant d'éléments qui contribuent à l'optimisation des processus.

Néanmoins, de nombreuses critiques sont faites à l'égard du Lean. Pour certains, il est synonyme de densification de l'activité, de licenciement et d'augmentation du stress. Le Lean n'a pas pour finalité de détruire des emplois, mais bien d'accroître la performance dans le respect des conditions de travail. Il paraît important de rappeler, dans la mesure où le Lean vise à lisser la production et réduire la variabilité, qu'il est possible qu'un ralentissement de l'activité soit nécessaire pour éviter des surproductions. Le Lean n'est pas non plus un appauvrissement des compétences puisqu'il vise à former des collaborateurs à plusieurs tâches. Il est difficile, enfin, de parler de déshumanisation lorsque les salariés sont responsabilisés, en étant moteurs dans la proposition, et acteurs dans la conduite d'axes d'amélioration de leurs conditions de travail.

Pour mener à bien toute démarche d'amélioration continue, ou d'optimisation des processus, un accompagnement par une conduite du changement adaptée, à tous les niveaux hiérarchiques, est nécessaire pour la réussite du projet.

### III- Processus de changement

#### 1) Définition

Le changement est une action qui permet le passage d'une situation A à une situation B, sans retour à l'état initial. Il n'est pas systématiquement synonyme de progrès, c'est pour cela qu'il doit être accompagné dans toute dynamique d'amélioration continue.

D'après Flyvbjerg et Budzier [77], plus de 8 projets sur 10 ne vont pas à leur terme, à cause d'une mauvaise compréhension de la dimension humaine. Pourtant, la compréhension et le management de l'humain dans sa globalité, en tant qu'individu et qu'être social (par ses interactions) sont des éléments primordiaux à prendre en compte pour mener efficacement toute conduite du changement.

L'Ecole de Palo Alto, avec Gregory Bateson et Paul Watzlawick et grâce à la théorie des groupes et des types logiques, apporte une approche conceptuelle et distingue deux types de changements [78] :

- Type 1 : Changement à l'intérieur d'un système qui ne change pas. Maintien de l'homéostasie du système.
- Type 2 : Changement du système.

Une autre approche typologique, proposée par Autissier et Moutot [79], caractérise le changement en fonction de la temporalité et de l'intentionnalité. Ainsi, la matrice issue de ces critères, distingue un changement prescrit, d'un changement construit, de crise, ou adaptatif (cf Figure 18).

|                   |  |   |
|-------------------|--|---|
| <b>PROGRESSIF</b> | <b>Changement Prescrit</b><br>Réponse à des contraintes de l'environnement (réglementation, concurrence, etc.) | <b>Changement Construit</b><br>Réponse à une évolution de l'organisation (culture client, qualité, processus)                               |
|                   | <b>Changement De crise</b><br>Réponse à un dysfonctionnement (plaintes, grèves, etc.)                          | <b>Changement Adaptatif</b><br>Transformation des pratiques et de l'organisation (nouveau logiciel, attirer de nouvelles compétences, etc.) |
| <b>BRUTAL</b>     | <b>IMPOSE</b>  | <b>VOLONTAIRE</b>   |

Figure 18. Matrice typologique des changements selon Autissier et Moutot [79]



En entreprise, les causes de l'instauration d'un changement sont multiples. Il peut être nécessaire de faire évoluer ses pratiques pour affronter un environnement changeant, répondre à une contrainte, faire face à un problème ou encore pour développer sa performance.

## 2) Cycle du changement

D'un point de vue psycho-social, la survenue d'un changement implique la rupture d'un état d'équilibre et laisse place à une situation transitoire d'inconfort, plus ou moins longue, où l'individu est plongé en posture d'effort.

La courbe du deuil représentée à la *Figure 19* développée par Elisabeth Kübler-Ross, psychiatre et chercheur, permet d'associer les différentes attitudes adoptées par un individu à des phases successives.

Ce cycle est extrapolable aux changements organisationnels d'entreprise. Chaque phase de ce cycle est un rite de passage normal et incontournable. La clé pour regagner en performance est d'arriver rapidement à la phase d'acceptation, en évitant des phénomènes de régression (aller/retour) sur certains stades ; le retour d'un stade de dépression au stade de colère étant le plus commun.

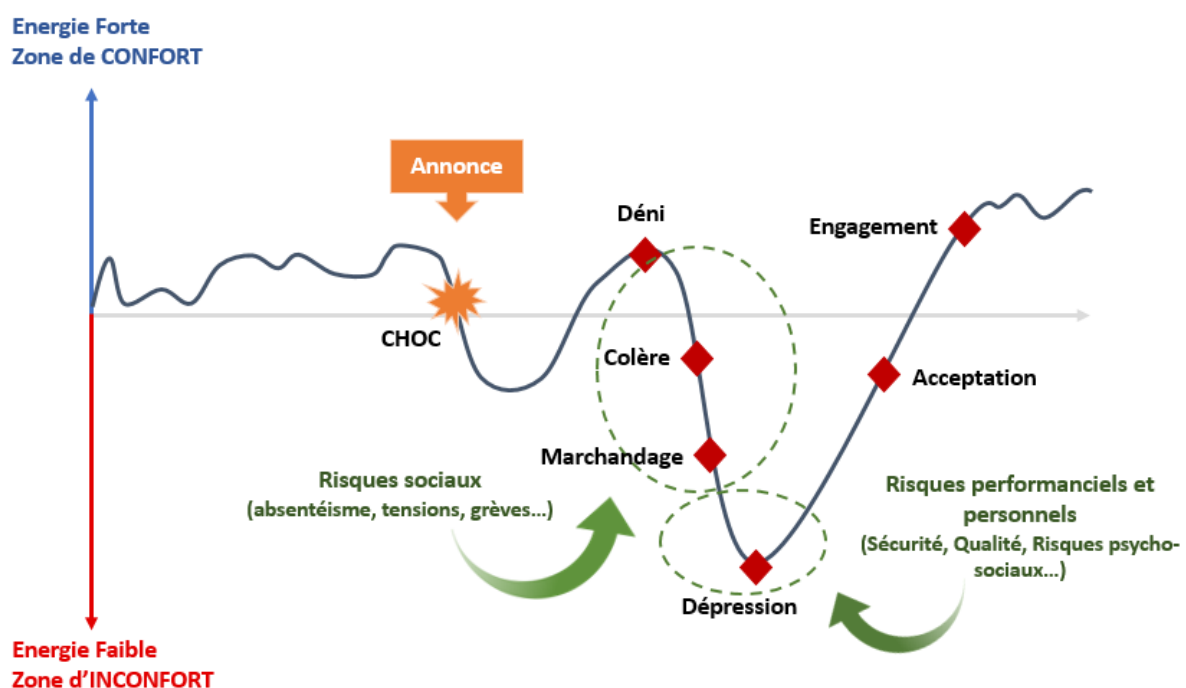


Figure 19. Courbe du deuil [80]

Les différents stades du deuil peuvent être classés en 7 phases [80] :

- **1<sup>ère</sup> Phase : Choc**

État de stupeur, ou d'atonie émotionnelle survenant après l'annonce du changement. Pour accompagner au mieux les collaborateurs, l'annonce doit être informationnelle et factuelle.

- **2<sup>e</sup> Phase : Dén**

Mécanisme de défense niant une perception traumatisante et refusant d'affronter la réalité de la perte.

- **3<sup>e</sup> Phase : Colère**

Stade émotionnel fort d'expérience du choc où l'individu exprime sa colère. Elle peut se manifester par l'inertie, la révolte ou encore le sabotage.

- **4<sup>e</sup> Phase : Marchandage**

Négociation pour tenter de diminuer les pertes attendues ou supposées, afin de se dissocier de la douleur liée à l'absence ou à la perte instaurée par le changement.

- **5<sup>e</sup> Phase : Dépression**

Les tentatives de marchandage étant vaines, l'individu est confronté au caractère inéluctable du changement et à la tristesse de la perte de la situation antérieure. Cette phase, également appelé phase de tristesse, ou de décompensation est une période plus ou moins longue de remise en question, de perte de motivation, et de retour à soi pour retrouver les ressources nécessaires et affronter le changement.

- **6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> Phases : Acceptation et engagement**

Dernières étapes marquées par la résignation, l'intégration et l'acceptation du changement. L'individu s'est adapté au changement, et retrouve énergie, sérénité et motivation. Il est résilient.

Tout l'intérêt de la démarche du changement consiste en l'accompagnement des collaborateurs vers la phase d'acceptation. La connaissance du cycle du changement permet d'associer des comportements pour adapter au mieux sa posture à la phase dans laquelle se situe le collaborateur (*cf Tableau 3*).

Tableau 3. Attitudes à adopter selon la phase du cycle du changement [81]

| PHASES                                | ACTIONS   | POSTURES  |
|---------------------------------------|-----------|---|
| <b>CHOC</b>                           | Informer  | Communiquer sur les causes, l'urgence, et rassurer sur ce qui n'évolue pas              |
| <b>DÉNI<br/>COLÈRE<br/>DÉPRESSION</b> | Ecouter   | Comprendre et lever les résistances, promouvoir la communication                        |
| <b>ACCEPTATION</b>                    | Soutenir  | Former, donner l'exemple, favoriser la prise d'initiative, créer une cohésion de groupe |
| <b>ENGAGEMENT</b>                     | Valoriser | Communiquer sur les avancées, et poursuivre les efforts pour pérenniser le changement   |

### 3) Conduite du changement

Pour Kurt Lewin [82], tout changement se déroule selon le même modèle. Il décrit ce processus dynamique en trois étapes :

- Décristallisation : renoncement à la situation initiale, caractère urgent du changement.
- Adaptation : mise en application de nouvelles pratiques.
- Recristallisation : pérennisation des nouvelles pratiques.

La réussite de la conduite du changement passe avant tout par la mise en place d'une stratégie. Cette phase préliminaire à la communication vise à anticiper l'impact des conséquences directes et indirectes du changement.

L'existence d'un certain nombre d'outils permet d'établir un plan d'action détaillé. Par exemple, l'association du « *Futures wheel* » [83] au modèle de Burke et Litwin [84] qui analyse l'impact sur l'entreprise (facteurs transformationnels et transactionnels), et sur les collaborateurs (facteurs de performance) contribuent à la définition d'une stratégie.

Une fois la méthode et le plan d'action finalisés, l'élaboration d'un plan de communication est déterminante. Dans la culture japonaise, le Nemawashi est une démarche informelle permettant une préparation sereine face à un changement important. Cette attitude basée sur la communication de terrain et le consensus a pour but de parvenir au soutien et à l'adhésion souhaité. [85] En plus de favoriser l'innovation, ce processus fondamental de communication contribue à l'implication des collaborateurs. Selon cette méthode, l'accompagnement du changement peut se synthétiser en sept grandes étapes : identifier les acteurs, informer, former, convaincre, faire adhérer, impliquer et valoriser.

Référence en termes de conduite du changement, le modèle élaboré par John Kotter [86], professeur à la Harvard Business School, propose une approche différente. De ses observations, il décrit 8 étapes séquentielles inévitables (présentée à la *Figure 20*) pour réussir la conduite d'un changement,

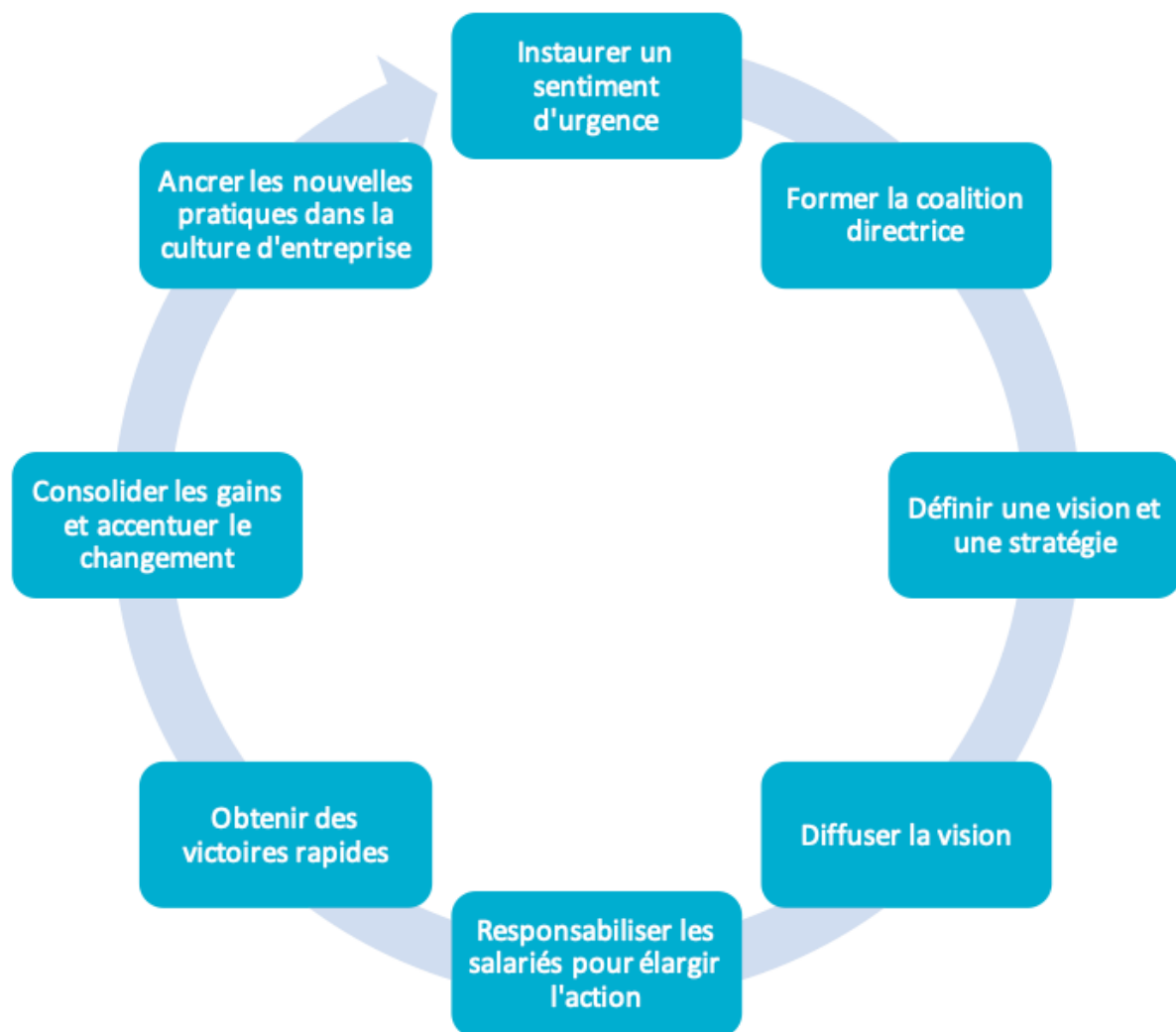


Figure 20. Les 8 étapes du changement selon Kotter [86]

- Instaurer un sentiment d'urgence :

Cette première étape consiste à justifier la nécessité du changement pour créer une prise de conscience. Tout l'enjeu est d'être convaincant en s'appuyant sur des faits, des opportunités, ou des menaces (évolution du marché, concurrence) pour engager un dialogue constructif.

- Former la coalition directrice :

Outre l'appui hiérarchique, des capacités de leadership doivent permettre la constitution d'un cercle rapproché de collaborateurs convaincus et influents, en termes d'expertise et de compétence, de capacité de communication, d'ancienneté... Les membres de cette équipe pluridisciplinaire occupent différentes fonctions et différents niveaux de l'entreprise.

- Définir une vision et une stratégie :

L'incarnation de valeurs doit permettre de définir une stratégie et de donner du sens pour réduire l'incertitude liée au changement.

- Diffuser la vision :

Chaque opportunité pour accentuer l'urgence de la situation est saisie, tout en rassurant sur la démarche à suivre. Pour éviter toute dissonance cognitive, le comportement et l'élocution sont tournés vers l'action.

- Responsabiliser les salariés pour élargir l'action :

Le management doit éliminer les obstacles structurels, assurer la formation nécessaire et contribuer à la responsabilisation des salariés en vue de les impliquer dans l'action.

- Obtenir des victoires rapides :

L'intérêt de fixer des objectifs intermédiaires permet à la fois d'éviter le découragement, de créer une dynamique et de maintenir l'engagement des dirigeants. En plus de récompenser moralement les acteurs du changement et d'affiner la vision et les stratégies, les victoires rapides sont un excellent moyen de lutte contre les résistances.

- Consolider les gains et accentuer le changement :

L'obtention de victoires rapides n'étant pas suffisantes pour transformer l'organisation, il est nécessaire d'analyser les gains et de les mettre en perspectives par rapport à l'objectif final.

- Ancrer les nouvelles pratiques dans la culture d'entreprise :

Pour s'inscrire dans la culture d'entreprise, allier les nouvelles pratiques et la réussite organisationnelle, en veillant à ce qu'ils remplacent les anciennes habitudes. La formalisation du changement en fait une nouvelle norme.

Pour Kotter, le respect de l'enchaînement de chacune de ces étapes est essentiel pour limiter les résistances naturelles à tout changement.

#### **4) Différentes sources d'opposition**

Dès lors qu'un changement est initié, la survenue de résistance est un phénomène incontournable. Elles-mêmes pouvant avoir des répercussions sur un projet, sur l'efficacité des collaborateurs ou sur la pérennité d'une organisation. Comprendre les causes de ces résistances, sans porter de jugement, est un enjeu majeur pour accompagner rapidement les collaborateurs vers la phase d'acceptation. En plus de considérer les peurs des collaborateurs, la connaissance des résistances peut s'avérer bénéfique pour consolider les points faibles du projet.

Les principales sources de résistance au changement s'organisent autour des peurs ; individuelles [87,88,89] (crainte de ne pas être à la hauteur, incertitudes face à l'avenir, etc), collectives [90,91] (acquis sociaux, dynamique de l'entreprise) ou liées au projet lui-même (surcoût, manque d'intérêt, etc). Kurt Lewin, grâce à ses travaux d'après-guerre sur la dynamique de groupe [92], conclut que les résistances au changement sont, pour parties, liées à l'attachement qu'ont les individus aux normes du groupe. Ainsi, pour conduire un changement collectif, la diminution des forces de résistances au changement s'accomplit en en faisant évoluer le rapport qu'ont les individus à la norme ou en modifiant la norme elle-même.

Pour comprendre sous quelle forme se présentent les résistances, Carton décrit 4 grandes postures de résistances : l'inertie (procrastination), l'argumentation (négociation sur le fond et la forme), la révolte (confrontation) et le sabotage (erreurs intentionnelles et actions sournoises). [93]

Dans ce sens, l'approche socio-dynamique [94], élaborée par Jean-Christian Fauvet, contribue à une meilleure compréhension des attitudes adoptées face à un nouveau projet. En se basant sur les actions et les comportements, et non sur les interprétations, cette matrice classe les acteurs en fonction de la synergie (énergie positive) et de l'antagonisme (énergie négative) affichée (cf Figure 21). Le type de posture adopté par les membres d'un groupe concerné par le changement n'est pas figé dans le temps, mais au contraire il est évolutif.

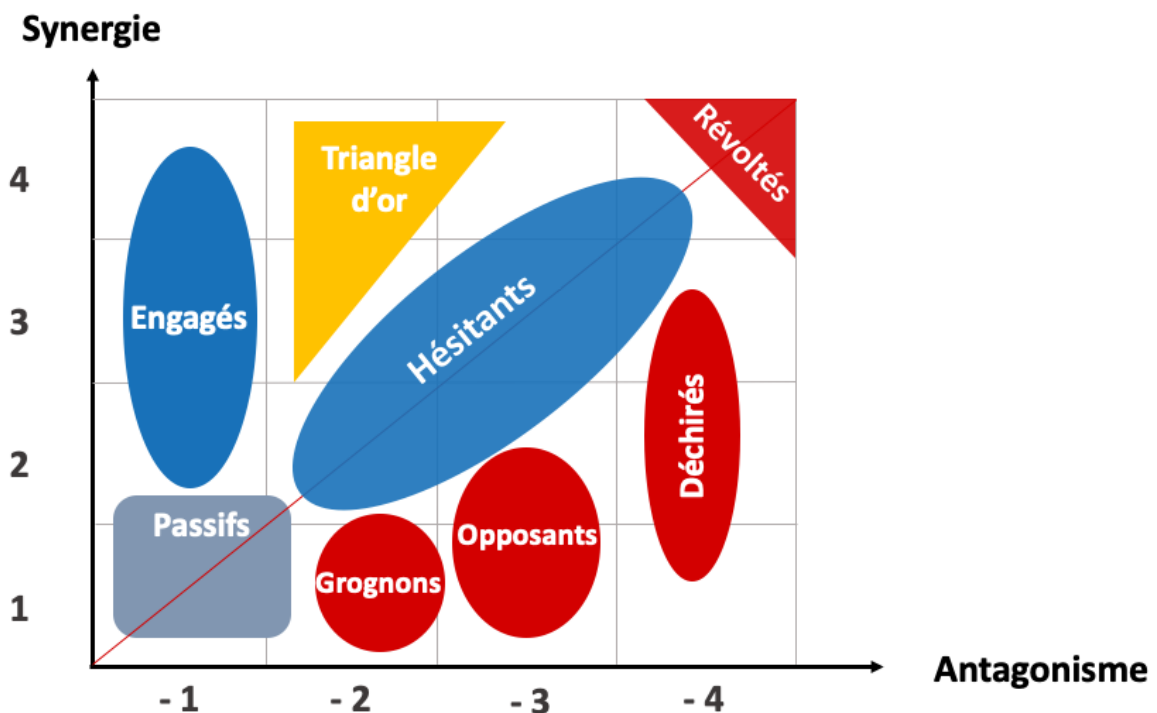


Figure 21. Diagramme socio-dynamique de Fauvet [94]

Après avoir identifié le comportement adopté au démarrage par les différents collaborateurs concernés, l'objectif est de déployer une stratégie, tout au long du projet de changement, permettant de :

- Transformer les hésitants en alliés,
- Réussir à convaincre et impliquer les passifs,
- Examiner les objections des opposants pour, au besoin, consolider le projet,
- Capitaliser sur les acteurs du triangle d'or pour qu'ils deviennent des ambassadeurs du projet pour faire basculer les hésitants.

Tableau 4. Identification et caractérisation des postures de résistances au changement [81] [95]

| Acteurs   | Attributs  | Action à mener  |
|---|--|---|
| <b>Passifs</b><br>(majoritaires,<br>entre 40 et 80 %) | Pas d'implication, attentistes et non intéressés par le projet<br>N'aiment pas perdre leur temps           | <b>A convaincre</b><br>Informé sur l'avancement et la légitimité du projet  |
| <b>Grognons</b>                                       | Opposition de principe mais pas de conviction<br>Opposés au projet   | <b>A contenir</b><br>Peu sensible aux arguments<br>Disent ce que les gens pensent tout bas<br>A ignorer pour qu'ils rentrent dans le rang (peu d'énergie à consacrer au projet)   |
| <b>Opposants</b>                                      | Opposés au projet<br>Sensibles au rapport de force<br>Veulent faire basculer les hésitants                 | <b>A contenir</b><br>Important de les écouter, leurs arguments peuvent remettre en question le projet et permettre de le consolider<br>Ne pas gaspiller son énergie pour les convaincre<br>Ne pas donner de matière pour qu'ils rameutent les hésitants |
| <b>Révoltés</b>                                       | Aversion au projet et font tout pour le faire échouer<br>Opposés au projet                                 | <b>A contenir</b><br>Dangereux pour l'unité du corps social<br>Ne pas négocier avec eux sinon risque de perte des engagés, triangle d'or et des passifs<br>Faire jouer le rapport de force  |
| <b>Hésitants</b>                                      | A la différence de l'indécis, ils sont impliqués et capables de soutenir le projet selon les circonstances | <b>A convaincre</b> pour qu'ils deviennent des alliés<br>Déployer des méthodes participatives<br>Donner des informations, arguments et actions à mener  |

|                      |   |  |
|----------------------|---|--|
| <b>Engagés</b>       | Force vive,<br>Adhèrent et favorables au projet   | <b>Alliés</b><br>Valoriser et soutenir<br>Faire preuve de reconnaissance<br>Donner des objectifs et des délais       |
| <b>Triangle d'or</b> | Font avancer le projet, proactifs, et constructifs (force de proposition)<br>Favorables au projet | <b>Alliés</b><br>Méthodes participatives<br>Donner les principales responsabilités                                   |
| <b>Déchirés</b>      | A la fois totalement pour le projet, mais doute sur la méthode employée<br>Opposés au projet      | <b>A contenir</b><br>Rassurer sur la pertinence du projet et le rôle qu'ils ont à jouer<br>Diminuer leur antagonisme |

Les alliés du projet sont des acteurs déterminants (*cf* *Tableau 4*). Le premier cercle est constitué des engagés et du triangle d'or, qui pourront convaincre les hésitants, la cible de l'action. L'ensemble de ces acteurs pourront convaincre les passifs, véritable enjeu de la stratégie pour conduire le projet vers le succès. Tenter de convaincre les opposants ou obtenir l'approbation des acteurs passifs serait alors contre-productif.

Le parallèle avec la politique et les enjeux électoraux est évident lorsqu'il s'agit d'intéresser la majorité indécise, les passifs et les hésitants.

L'intelligence relationnelle doit permettre de s'adapter en face de chaque type d'acteurs pour ne pas compromettre les chances de réussite du changement. Bien au-delà des compétences managériales, selon Kotter, le Leadership est une compétence nécessaire pour conduire le changement efficacement. [96] La compréhension des différentes postures de résistance et de l'impact que peuvent avoir nos actions sur celles-ci, sont des éléments primordiaux pour accompagner activement le changement dans une organisation.

Le management par projet et l'optimisation des processus sont des missions complexes nécessitant un style de management adapté et évolutif pour accompagner tous les acteurs dans une démarche d'amélioration continue.



## **Troisième Partie**

### **Optimisation des processus et mise en application**

Comme nous l'avons vu, bien qu'il y ait toujours une logique de performance et de coût, les raisons qui poussent une entreprise à s'améliorer sont multiples.

Après avoir introduit les notions d'optimisation, d'amélioration continue, et d'accompagnement du changement, cette troisième partie vise à appliquer à un cas pratique l'optimisation des processus, dans le cadre de la gestion de projet.

## **I- Théorie de la chaîne critique et optimisation des processus en gestion de projet**

### **1) Concept et représentation en gestion de projet**

Les méthodes traditionnelles de gestion de projet, basées sur la méthode de PERT, sont représentées par un enchaînement de tâches, bornées avec des dates de début et de fin « au plus tôt » et « au plus tard », et comportant chacune une marge de sécurité. Illustrée sous forme de diagramme de GANTT, la programmation des tâches ne tient pas compte de la disponibilité des ressources physiques.

Pour Christian Hohmann, en gestion de projets classique, le non-respect des délais et le dépassement de budget sont inévitables et peuvent aboutir à un compromis sur les exigences du cahier des charges. [97] En l'absence d'une meilleure méthode, l'entreprise peut subir les conséquences de ce type de gestion de projet : retard d'accès au marché, perte de part de marché, perte d'opportunité, pénalités, perte de rentabilité, atteinte à l'image de l'entreprise, etc.

L'approche de la « Théorie des Contraintes » représente tout système comme une chaîne, constituée de plusieurs maillons interdépendants. La résistance d'une chaîne d'interdépendances est donnée par la résistance à la contrainte de son maillon le plus faible. Ainsi la plupart des efforts d'optimisation se concentreront sur ce maillon pour limiter son impact sur la performance globale du système. Cette théorie trouve son application dans de nombreux domaines industriels tels qu'en production, en ordonnancement, en supply chain, ou encore en gestion de projet, où l'allégorie des maillons de la chaîne symbolise la succession des tâches d'un projet et leurs interrelations.

L'application de la théorie des contraintes à la gestion de projet, appelée « chaîne critique » ou Critical Chain Project Management (CCPM), est une technique d'optimisation garantissant de finir des projets dans les temps impartis et dans le respect du budget. Cette méthode a été créée et présentée par Eliyahu Goldratt dans le livre « Critical Chain ». [98] Livre qui fait référence en matière de théorie des contraintes appliquée à la gestion de projet. Aux États-Unis, cette approche est utilisée dans beaucoup de secteurs industriels, dont le développement pharmaceutique, pour réduire le temps de mise sur le marché d'un médicament. [99]

Comme nous l'avons vu précédemment, la gestion de projet demande une bonne gestion des ressources pour respecter les délais et le budget. D'après une étude conduite en 2013 [100], l'application de cette démarche de planification de projet permet de réduire en moyenne de 38,8% la durée d'un projet, de 13,3% dans le pire des cas et de 77,8% dans le meilleur des cas. Selon cette même étude, le nombre de projets terminés par période de temps augmenterait en moyenne de 70%, et la productivité en moyenne de 52,9%.

La méthode de la chaîne critique offre une meilleure estimation de la durée de réalisation de plusieurs tâches, tout en aidant au pilotage du projet. De plus, elle permet d'éviter les conflits de priorités pour les ressources et de limiter le travail multitâche.

Dans la mesure où la méthode de la chaîne critique permet de réduire les gaspillages (de temps) et à optimiser les ressources dans le respect des coûts, cette démarche s'inscrit dans la continuité de la philosophie du Lean.

## 2) Chemin critique et chaîne critique

Un projet est composé de plusieurs tâches qui se succèdent chronologiquement. La planification du projet correspond alors à l'ordonnancement des tâches, selon une séquence faite d'interdépendances. A chaque tâche est associée une durée, incluant une marge de sécurité.

Une tâche est qualifiée de critique, dès lors qu'elle ne peut débuter sans que la tâche précédente ne soit terminée. L'interdépendance des tâches dites « critiques » signifie que tout retard accumulé sur une tâche A se répercutera sur la tâche B, et ainsi jusqu'à la date de livraison du projet.

Le chemin critique est l'ensemble des tâches dont l'avancement conditionne la réussite du projet. Le délai nécessaire pour accomplir un projet est alors basé sur la plus longue chaîne de tâches séquentielles. Le diagramme de PERT est une représentation visuelle de l'ensemble des tâches concernées.

Selon la méthode de la chaîne critique, le délai pour finaliser un projet est fondé sur la chaîne de tâches séquentielles la plus longue, en tenant compte des capacités et de la disponibilité des ressources pour les accomplir. La gestion des ressources peut conduire au nivellement des charges, à leurs parallélisations ou à une modification de l'ordonnancement pour les synchroniser. Comparée au chemin critique, la chaîne critique est plus complexe et plus longue, bien que la gestion des incertitudes se fasse au niveau global.

Pour illustrer ces propos, considérons le projet suivant décrit dans le *Tableau 5* :

*Tableau 5. Décomposition du projet*

| Tâche | Durée (en jours) | Prédécesseur | Ressource |
|-------|------------------|--------------|-----------|
| 1     | 5                | -            | A         |
| 2     | 4                | 1            | B         |
| 3     | 5                | 2 et 5       | C         |
| 4     | 3                | -            | D         |
| 5     | 3                | 4            | B         |

La connaissance de l'enchaînement successif des tâches (tâches prédécesseurs) permet de visualiser le projet, de connaître la charge des ressources et de tracer le chemin critique.

Le chemin critique serait de 14 jours (tracé en rouge dans la *Figure 22*) :

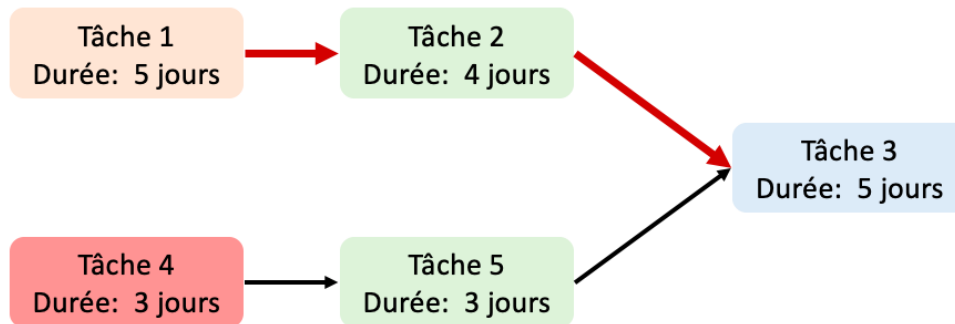


Figure 22. Visualisation du chemin critique

Dans le cas où la ressource B est la ressource goulot (c'est-à-dire l'étape limitant les performances globales dans le flux), la chaîne critique serait 17 jours, comme illustré dans la Figure 23 :

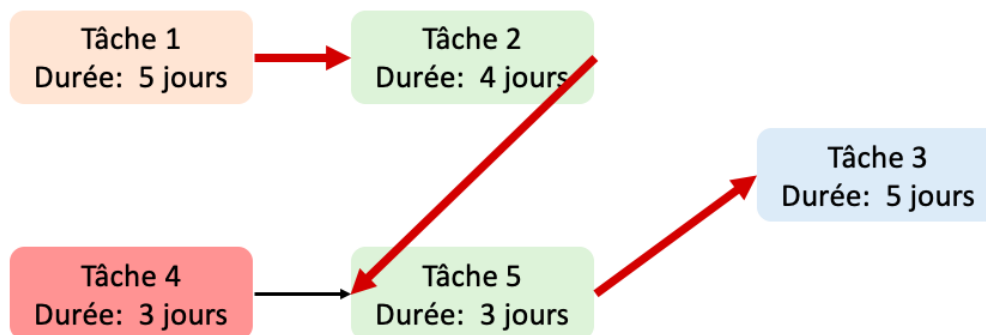


Figure 23. Visualisation de la chaîne critique

Une autre différence fondamentale, entre ces deux méthodes concerne l'évaluation de la durée des tâches. A l'inverse de l'incorporation de marges de sécurité à chacune des tâches, pour garantir leur réalisation au niveau local, l'approche de la chaîne critique ne prend plus en compte les marges de sécurité mais la gestion des incertitudes au niveau global.

Dans son livre [98], Goldratt aborde les principaux biais cognitifs humains qui font que, dans la méthode traditionnelle de gestion de projet, les durées de réalisation des tâches sont naturellement surévaluées, bien que dans la plupart des cas, aucune tâche ne finisse en avance. D'ailleurs, il observe que plus il y a de niveaux de management concernés dans un projet, plus l'estimation totale est élevée pour que chacun ajoute sa propre marge de sécurité. Goldratt identifie 4 biais principaux, responsables de la majoration de l'estimation de la durée de réalisation d'une tâche :

- L'expérience :

Dans le cas d'un excès de prudence, d'un manque d'expérience dans une tâche comparable, ou encore d'une expérience négative vécue où l'estimation s'était avérée ostensiblement sous-estimée, la durée estimée de réalisation d'une tâche peut être biaisée.

- « Le syndrome de l'étudiant » :

L'obtention de délais avec des marges de sécurité confortables est suivi d'une certaine procrastination du fait du manque de pression immédiate pour réaliser la tâche. Là où les ressources en question commenceraient à réaliser la tâche peu avant l'échéance. Néanmoins, les aléas ne commençant à apparaître que lorsque le travail débute et que la marge de sécurité est déjà gaspillée, la tâche sera finalisée en retard.

Outre cette caricature, retarder le moment de démarrage peut être expliqué par d'autres facteurs que par la procrastination, tels que l'attente de la confirmation de données de d'entrées ou encore essayer de limiter l'impact de changements de dernières minutes.

- Logique de l'honneur :

L'estimation donnée se devant d'être fiable, elle est bornée psychologiquement par le fait de ne pas donner un délai trop court, évitant ainsi le risque de ne pas tenir son engagement, ou trop long, pour ne pas paraître incompetent.

Christian Hohmann, précise qu'entre ces deux bornes, le choix se porte prudemment sur un délai long, pour se prémunir des aléas. [97] Un travail achevé en avance par rapport à l'estimation ne serait alors pas nécessairement déclaré pour que son estimateur ne soit pas considéré comme peu fiable, ou alors pour ne pas se voir amputer de la différence lors d'une prochaine estimation. Ainsi, l'estimateur se protège d'une diminution autoritaire de la durée de réalisation du projet, de la part direction.

- Loi de Parkinson :

Le postulat de cette loi, dans le cadre de la chaîne critique, véhicule l'idée qu'un travail réalisé avant la date de fin estimée n'est pas rendu, soit pour les raisons évoquées dans la logique de l'honneur, soit pour utiliser le temps restant (issu de la marge de sécurité) pour peaufiner le rendu, quitte à être dans la sur-qualité.

Un autre élément pris en considération, dans la chaîne critique et non dans le chemin critique, est la gestion des tâches-multiples. En effet, confirmée par de nombreuses études scientifiques, une activité où l'on réalise plusieurs tâches simultanément est moins performante qu'une activité où l'on réalise ces mêmes tâches mais séquentiellement (mono-tâche). [101,102,103] Le travail multitâche aurait des conséquences sur la capacité à avoir un raisonnement complexe. Une baisse de la performance de 40% est d'ailleurs constatée, ce qui contribue à accroître le temps de réalisation par rapport à un travail mono-tâche. [104]

Concrètement, si une ressource réalise trois tâches simultanément, les durées moyennes de réalisation desdites tâches seront multipliées par trois. Le temps de commutation entre chacune des tâches est responsable de la réduction de productivité et de l'augmentation du temps de réalisation.

Pour illustrer ces propos, considérons trois tâches, A, B, et C, dont le temps de réalisation de chacune est de 10 jours tel que décrit dans la *Figure 24* :

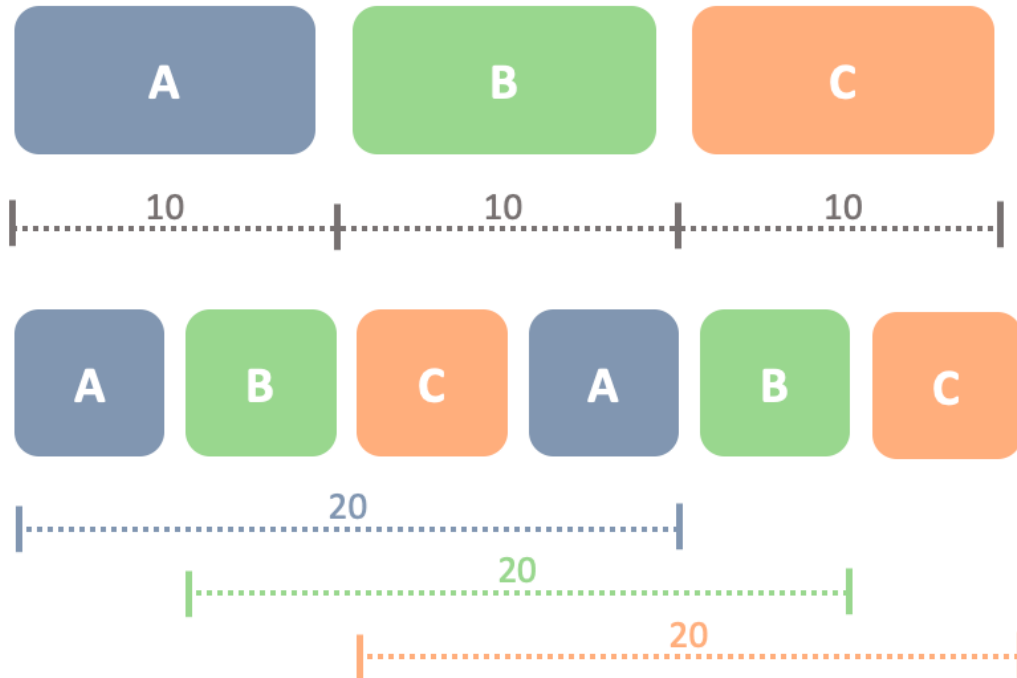


Figure 24. Mono-tâche versus multitâches

Réalisées séquentiellement, le temps de réalisation de chaque tâche est de 10 jours. En revanche, en multitâches le temps de réalisation de chaque tâche est doublé, et passe à 20 jours, ce qui n'est pas sans conséquence sur la durée d'un projet.

Si l'on considère ces biais, l'inefficacité du travail en multitâches, et les dépendances entre les tâches, en suivant la méthode du chemin critique, toutes les marges de sécurité sont gaspillées, et « *un retard se répercute en entier sur la tâche suivante ; une avance réalisée sur une tâche est généralement perdue* ». [98] De ce fait, les projets s'orientent vers un dépassement de la durée totale prévue, et en pratique, les projets s'achevant plus tôt ne sont pas finalisés plus tôt. Ignorant ces causes, les chefs de projet ont tendance à ajouter des marges de sécurité additionnelle, entretenant ainsi un diallèle.

### 3) Méthode et outils

Pour expliciter la planification d'un projet selon la chaîne critique, nous prendrons l'exemple d'un projet traditionnel.

La première étape de mise en application de la théorie des contraintes à la gestion de projet est l'identification de la contrainte. Commune à tous les projets, la contrainte principale est le temps de réalisation du projet, autrement appelé chemin critique.

Soit le projet P décrit dans le *Tableau 6*, en considérant la méthode du chemin critique :

Tableau 6. Décomposition du Projet P

| Tâche | Prédécesseur | Durée (jours) |
|-------|--------------|---------------|
| A     | -            | 6             |
| B     | A, A2        | 4             |
| C     | B, B2        | 2             |
| D     | C            | 5             |
| A1    | -            | 3             |
| A2    | A1           | 3             |
| B1    | -            | 2             |
| B2    | B1           | 4             |

La durée de réalisation du projet correspond à l'addition des temps des tâches critiques (A, B, C, et D), soit 17 jours. Le projet s'organise comme suit :

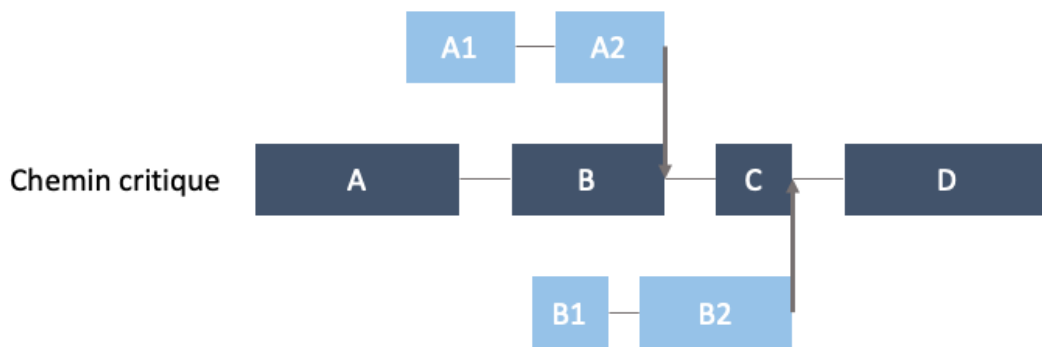


Figure 25. Visualisation du Projet P selon la méthode du chemin critique

Dans un second temps, il convient d'exploiter la contrainte du projet, en l'occurrence le temps. Pour cela, il faut déduire de chaque tâche, la marge de sécurité. Nous obtenons alors une durée focalisée. De cette manière, en déduisant 50 % de la durée de chaque tâche, la probabilité de finir dans les délais est de 50 % et non plus environ 90 %. La méthode de la chaîne critique propose de « mutualiser les risques » en ordonnant différemment ces marges de sécurité, pour les regrouper là où elles sont nécessaires, en fin de projet. Ces marges sont agrégées à hauteur de 50 % dans une nouvelle tâche de réserve de temps, appelée « tampon projet » (TP), protégeant ainsi l'ensemble du projet. Le rôle du tampon est alors d'absorber les retards subis par les événements imprévus pour en limiter l'impact sur la date de fin du projet. Selon le même principe, des « tampons auxiliaires » (TA) sont ajoutés aux jonctions entre des tâches non critiques et des tâches critiques, de manière à limiter l'impact d'un retard d'une tâche non critique sur la chaîne critique.

Avec la méthode de la chaîne critique, avec TA pour tampon auxiliaire et TP pour tampon projet :

Tableau 7. Décomposition du Projet P selon la chaîne critique

| Tâche  | Prédécesseur | Durée (jours) |
|--------|--------------|---------------|
| A      | -            | 3             |
| B      | A, A2        | 2             |
| C      | B, B2        | 1             |
| D      | C            | 2,5           |
| TP     | D            | 4,25          |
| A1     | -            | 1,5           |
| A2     | A1           | 1,5           |
| TA (A) |              | 1,5           |
| B1     | -            | 1             |
| B2     | B2           | 2             |
| TA (B) |              | 1,5           |

La durée de réalisation du projet est de 12,75 jours (A+B+C+D+TP), soit une diminution de 25% par rapport à la méthode traditionnelle (cf Figure 26 et Tableau 7).

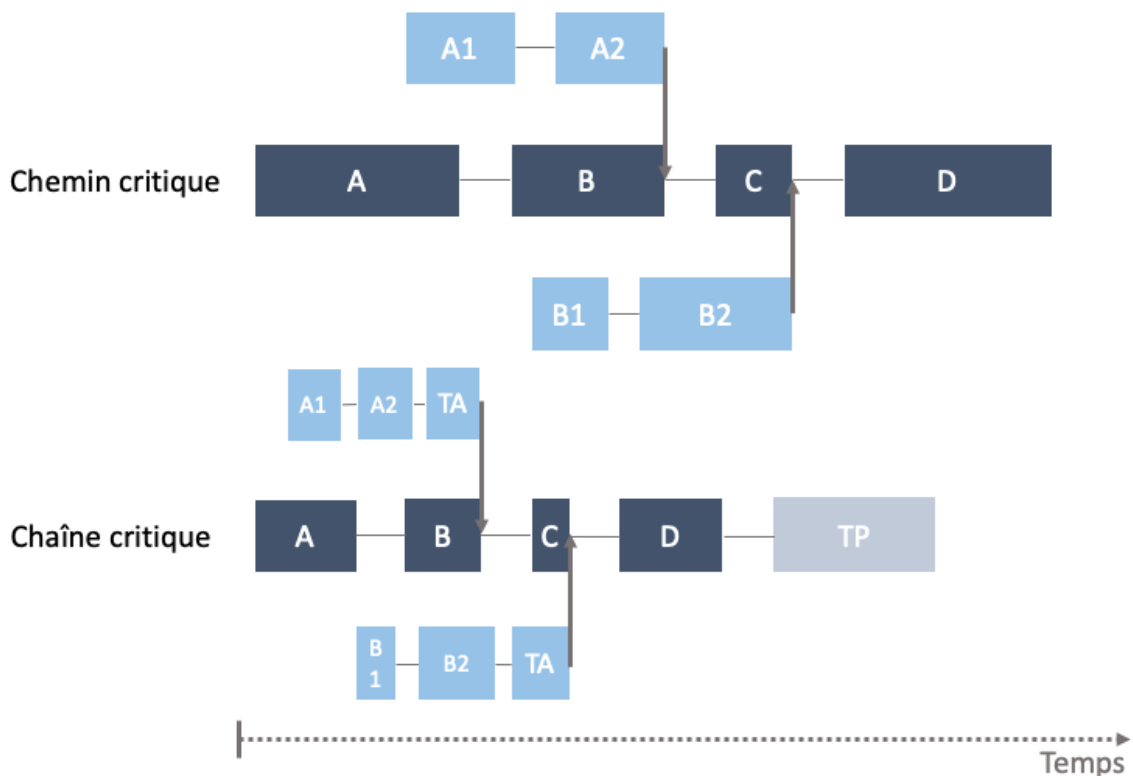


Figure 26. Comparaison des visualisations du Projet P selon la méthode du chemin critique et de la chaîne critique

Néanmoins, dans cette représentation, nous ne prenons pas en compte la disponibilité des ressources. Supposons ce même enchainement de tâches avec des ressources :



Tableau 8. Décomposition du Projet P avec les ressources selon la méthode de la chaîne critique

| Tâche  | Prédécesseur | Durée (jours) | Ressources |
|--------|--------------|---------------|------------|
| A      | -            | 3             | Pierre     |
| B      | A, A2        | 2             | Pierre     |
| C      | B, B2        | 1             | Marie      |
| D      | C            | 2,5           | Jean       |
| TP     | D            | 4,25          | -          |
| A1     | -            | 1,5           | Valérie    |
| A2     | A1           | 1,5           | Clémence   |
| TA (A) |              | 1,5           | -          |
| B1     | -            | 1             | Paul       |
| B2     | B2           | 2             | Marie      |
| TA (B) |              | 1,5           | -          |

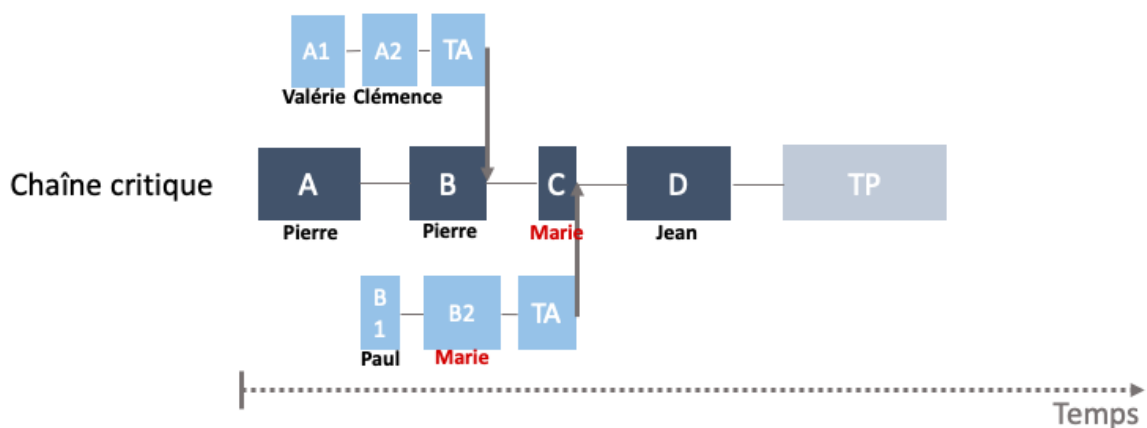


Figure 27. Projet P et gestion des ressources selon la chaîne critique

Symbolisé en rouge sur la *Figure 27*, nous pouvons constater une surcharge de ressource. En effet, bien que le chemin critique soit protégé par le tampon auxiliaire, si la branche B1-B2 accumule du retard, cela a des répercussions sur la disponibilité de Marie pour réaliser la tâche C. Pour éviter cela, il est possible de faire démarrer la tâche B1 de Paul et la tâche B2 de Marie, plus tôt, de manière à ce que la fin du tampon auxiliaire coïncide avec le début de la tâche C. C'est pourquoi, à cette étape, la totalité des ressources, humaines et matérielles, nécessaires à la réalisation du projet, doivent être recensées. De plus, pour chacune d'entre-elles, une estimation de la charge de travail, au fur et à mesure de l'avancement du projet, doit être réalisée, pour éviter le risque de multitâches. Une fois les conflits de ressources identifiés, le projet doit être replanifié en partant de la fin. Certaines tâches sont avancées dans le temps, tout en respectant les dépendances entre tâches, et en priorisant les tâches, afin de finir au plus tôt le projet.

Enfin, la troisième étape consiste au pilotage à l'aide de comptes à rebours, pour s'assurer de la disponibilité des ressources réalisant les tâches de la chaîne critique. Les comptes à rebours sont faits pour avertir les ressources concernées que leur tâche approche. Par exemple, si le compte à rebours est placé à une semaine du début de la tâche suivante, avant son intervention, la ressource sera informée quotidiennement de l'avancement du projet. L'objectif de cet outil est de préparer la ressource à s'organiser et à arrêter son activité, le moment venu, pour qu'elle se consacre entièrement à la réalisation de la tâche située sur la chaîne critique. Pour ce faire, au préalable, toutes les ressources intervenant sur la chaîne critique doivent être identifiées. Un compte à rebours est placé devant l'activité qui les concerne. Aussi, dans le cas où une ressource interviendrait dans la réalisation de deux tâches sur la chaîne critique, un compte à rebours est positionné devant chacune de ses actions.

La mise en place de comptes à rebours est simplifiée lorsque les chefs de projets raisonnent non plus en date, mais en durée. Ce mode de fonctionnement, avec un système d'alerte, et de suivi, permet de tenir informé au plus tôt des aléas hypothétiques et de prendre des mesures en conséquence.

En plus des comptes à rebours et de l'avancement sur la chaîne critique, le pilotage du projet s'opère via le suivi de la consommation des « tampons ». Ainsi, pour une consommation du tampon inférieure à 33%, aucune action n'est requise, alors que pour une consommation supérieure à 66%, la mise en place d'une cellule de crise est nécessaire. Entre, 33% et 66%, une évaluation du risque et l'instauration d'actions correctives sont justifiées.

Un autre outil pour assurer le suivi d'un projet selon la méthode de la chaîne critique est l'utilisation d'un « fever chart » (cf Figure 28). Ce graphique représente la consommation relative du tampon projet, en fonction de l'avancement de la chaîne critique.



Figure 28. Fever chart

Cet outil de management visuel est scindé par trois couleurs :

- **Vert** : zone de confort, le projet avance correctement.
- **Orange** : zone de vigilance, où il faut identifier la cause de la consommation en tampon, et entreprendre des actions correctives
- **Rouge** : zone de danger, où la consommation en tampon menace la livraison du projet dans les temps. Il faut mettre en place une cellule de crise et mettre en application des actions correctives.

Par exemple, prenons la Fever chart du projet P (cf Figure 29) :

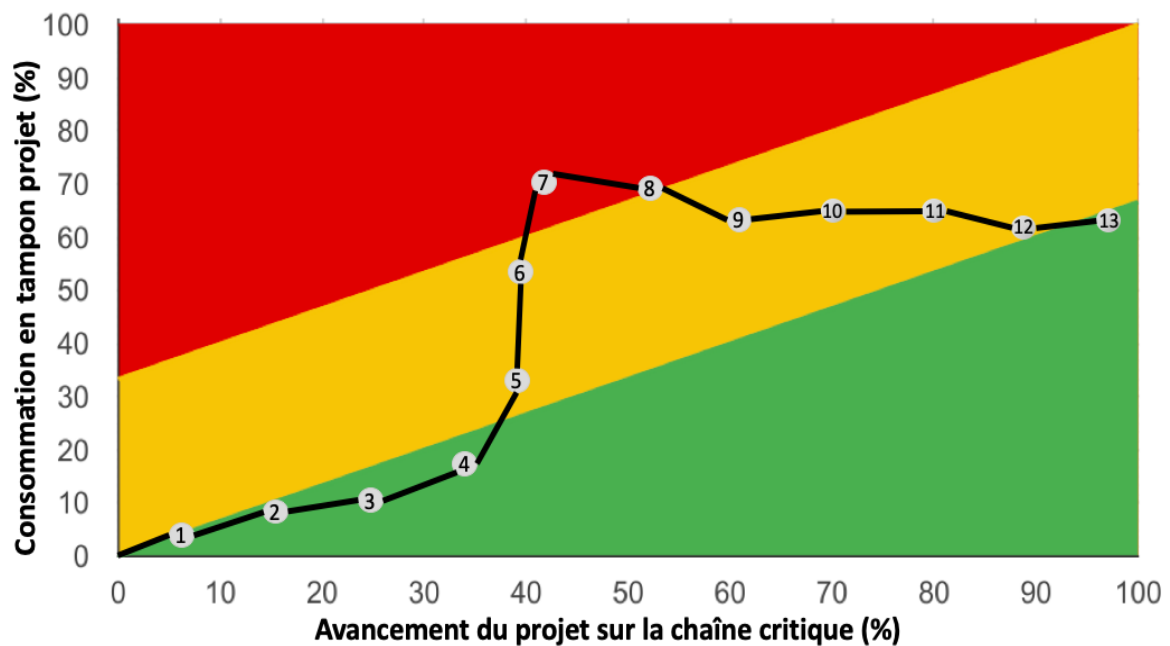


Figure 29. Fever chart du projet P

Les numéros allant de 1 à 13 représentent les différents points de contrôle du projet P.

Le démarrage du projet P, représenté par les points de 1 à 4 est normal. En revanche, le point 5 marque le début d'un retard qui s'affirme sur les points 6 et 7. Au niveau du point 7, une inflexion de la courbe de suivi du projet est constatée, ce qui laisse entendre que des mesures correctrices ont été prises. Les points 8 à 13 suggèrent une maîtrise du projet. Une diminution de la consommation en tampon projet, au niveau des points 9 et 12, signifie que ces tâches ont été terminées plus rapidement que prévu.

Le projet P s'est terminé en avance sur les délais estimés étant donné que le tampon projet n'a été consommé que de 60%.

Cet exemple permet d'appréhender tous les cas de figures possible. Bien qu'il puisse sembler caricatural, présenté comme étant achevé en avance, le management par la chaîne critique permet de respecter les délais, et même de terminer les projets de manière anticipée.

#### 4) Chaîne critique en multi-projets et amélioration continue

La gestion de projet, par la méthode de la chaîne critique, s'applique également aux entreprises ayant plusieurs projets en cours. Cependant certains conflits de ressources peuvent apparaître. Selon la même démarche que la théorie des contraintes, la gestion multi-projets se fait en trois temps. [105]

Premièrement, il faut identifier la contrainte du système qui conditionne le succès de l'ensemble des projets. En multi-projet, la contrainte principale est l'utilisation de ressources communes, causant du multitâches. La gestion de cette ressource goulot est stratégique pour la réussite de l'ensemble des projets.

Deuxièmement, la théorie des contraintes cherche à exploiter la ressource stratégique. Pour faire en sorte que cette ressource ne soit pas limitante, il faudra la décharger. Deux solutions existent. Cela peut se faire soit en augmentant les capacités de la ressource contrainte, en allouant une ressource d'appui à la réalisation des tâches (comme un recrutement, par exemple), soit en planifiant et en adaptant l'ensemble des projets à la ressource. Étant donné que la performance de tous les projets sera fonction de la performance de la ressource stratégique, la solution privilégiée par la chaîne critique est la planification autour de la contrainte. Il s'agit de synchroniser tous les projets pour que la ressource critique ne soit pas bloquante. L'approche la plus simple est de repréciser les priorités. [99] A l'issue de cette replanification globale, certaines dates de début de projet peuvent-êtres avancées dans le temps.

Enfin, la dernière étape consiste en la subordination de toutes les activités à la contrainte. Pour anticiper tout retard, les autres ressources des projets sont mises au service de la ressource stratégique. Cette nouvelle planification prend en compte la création d'un nouveau tampon, le tampon « goulot » ou « ressources stratégiques », qui est placé entre les tâches effectuées par des ressources non stratégiques et des ressources stratégiques. Un dernier type de tampon, tampon « de capacité », peut être utilisé pour protéger les répercussions du retard d'un projet sur les autres projets.

Le pilotage d'un portefeuille de projets, à l'aide de la Fever chart, offre un suivi en temps réel. Prenons l'exemple d'une entreprise ayant 6 projets différents (représentés par les points noirs *cf Figure 30*) :

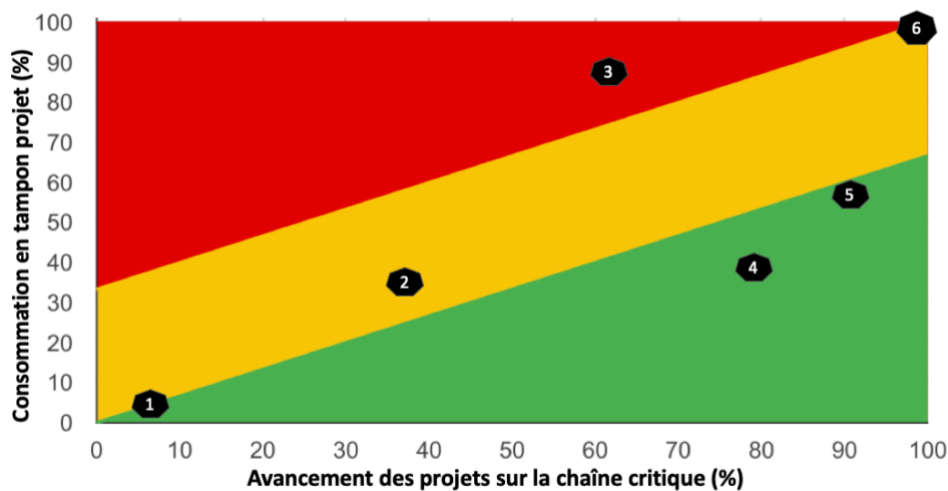


Figure 30. Fever chart et portefeuille de projets

L'avancement de l'ensemble des 6 projets n'est pas le même. Le projet 1 vient de débiter correctement. Les projets 4 et 5 se déroulent parfaitement, à tel point qu'ils pourraient finir en avance par rapport à la date de fin prévue, étant donné qu'ils n'ont pas consommé la totalité du tampon projet. Le projet 6 s'est terminé à la date de fin prévue. Le projet 2 est dans la zone de vigilance accrue, des mesures préventives doivent être entreprises. Enfin, l'avancement du projet 3 est critique. En se référant à la Fever chart (cf Figure 30), nous pouvons remarquer qu'à environ 60 % de son terme estimé, le tampon projet a été consommé à hauteur de 90 %. Autrement dit, pour respecter la date de fin du projet 3, il n'y aura que peu de place pour absorber l'imprévu (10 % restant du tampon projet), et ce alors qu'il reste à réaliser 40 % du projet. La mise en œuvre d'actions correctives est impérative. Dans un contexte comme celui-ci, l'addition, ou la réallocation de ressources des projets 4 ou 5 vers le projet 3, peut s'engager.

En plus de son rôle de pilotage, la Fever chart est un outil d'amélioration continue. Bien que l'objectif du tampon projet est qu'il soit consommé, il peut être réajusté, si les projets s'achèvent majoritairement avant le terme estimé. De surcroît, lorsque le tampon projet est consommé, en partie ou totalement, une investigation sur les causes devrait être engagée. L'utilisation du diagramme de Pareto, associée à une démarche de gestion des risques, est utile pour recenser les principales causes de défaillance (tâches non identifiées, dysfonctionnements, livrables incomplets, aléas...), pour définir un plan d'action, et pour prendre des mesures ciblées.

Après avoir introduit l'application de la théorie des contraintes, par la chaîne critique, et abordé son apport dans une démarche d'optimisation de gestion de projet, dans le chapitre suivant, nous nous attarderons sur la mise en œuvre de l'optimisation des processus à un cas concret.

## **II- Application à un service de sous-traitance de production de médicaments expérimentaux**

Après avoir exposé les principales problématiques de la R&D pharmaceutique, et les principaux concepts d'optimisation, l'objectif de ce dernier chapitre est d'étudier l'application de l'optimisation des processus à un service de gestion de projets d'études cliniques, et de sous-traitance de production de médicaments expérimentaux.

Le DMAIC (Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer, Contrôler) est une méthode de résolution de problème, utilisée lors de projet Lean six sigma. Le plan qui suit s'inspire de cette démarche, qui a été adoptée en entreprise, pour optimiser et stabiliser les processus. Tous les stades du DMAIC ont été accomplis grâce à une présence terrain. Bien que non mentionnées ici, les méthodes de conduite du changement, précédemment décrites, ont été utilisées tout au long de la démarche.

### **1) Définition**

La première étape de cette méthode consiste en l'identification et à la définition du problème à traiter. Mais avant cela, pour être sûr de traiter la cause racine et non un problème symptomatique, il faut comprendre le fonctionnement du service et des processus existants. La méthode de questionnement QQQQCCP (Quoi, Qui, Où, Quand, Combien, Comment, Pourquoi) associée aux 5 pourquoi (5P), permet de dresser un état des lieux et d'identifier la cause fondamentale des dysfonctionnements.

Dans notre étude de cas, plusieurs projets sont conduits en même temps. L'enjeu du service, et de toute autre entreprise engagée dans la R&D de nouveaux médicaments, est le respect des délais et des coûts. Comme nous l'avons vu précédemment, dans un secteur très concurrentiel, tout retard peut avoir des conséquences lourdes pour les patients et pour l'entreprise.

Les premières constatations ont révélé des symptômes de manque d'organisation et de communication. Le service étudié semble surchargé de travail et trop souvent déplacé d'une urgence à une autre. Les équipes se plaignent de perdre du temps de travail effectif, dans des réunions de coordination jugées trop fréquentes. Une chose est certaine, leur efficacité peut être remise en cause. Ces réunions ne permettent pas de répondre à toutes les questions que se posent les chefs de projets d'études cliniques, au point qu'ils sont contraints de réaliser d'autres points plus ciblés.

Le manque d'organisation se constate aussi par le non-respect de certaines dates butoirs, notamment lorsque la réalisation d'une tâche implique d'autres services, eux-mêmes pris par d'autres activités. De plus, les acteurs ne sont pas clairement identifiés pour chaque projet, et les attentes ne sont pas clairement définies. Enfin, le manque d'outils de pilotage, ne permet pas de dégager une vision macroscopique des processus et des projets en cours.

Cette première étape, avec l'aide du QQQQCCP et des 5P, permet de mettre en évidence une tendance globale, qui tend à se confirmer à la prochaine étape de Mesure.

## 2) Mesure

La deuxième étape du DMAIC, a pour cible la collecte de données, en vue de confirmer la tendance qui a été identifiée précédemment. La mesure doit être représentative et objective dans l'évaluation de la performance ou du degré de variation, afin d'analyser correctement le problème.

Une cartographie des processus et de la chaîne de valeur, par le biais d'un diagramme de PERT, a permis de visualiser les tâches à valeur ajoutée et à non-valeur ajoutée. Une quantification du temps de réalisation de toutes les tâches a mis en lumière des zones d'absences d'interaction et des goulets d'étranglements.

Lors de cette même étape de Mesure, la constitution d'un logigramme a permis d'identifier le rôle des différents acteurs.

Enfin, chaque sous-traitant ayant des besoins différents en termes de validation documentaire, conformément à leurs procédures internes, un recensement a permis de clarifier les documents requis par sous-traitant.

## 3) Analyse

L'analyse est permise grâce aux données de mesure obtenues à l'étape précédente. Cette phase vise à identifier la principale cause de variabilité, entraînant le plus grand nombre de défauts. Il s'agit également de comprendre quand et pourquoi les défauts se produisent.

Cette étape s'est déroulée en plusieurs temps. Premièrement, l'utilisation du schéma de causes à effets ou diagramme d'Ishikawa, a été utilisé pour identifier les principales causes responsables d'une baisse de la performance et du non-respect des délais.

A titre illustratif, la *Figure 31* reprend les principales causes identifiées, de manière simplifiée, non exhaustive et confidentielle, pouvant conduire à une baisse de la performance du service.

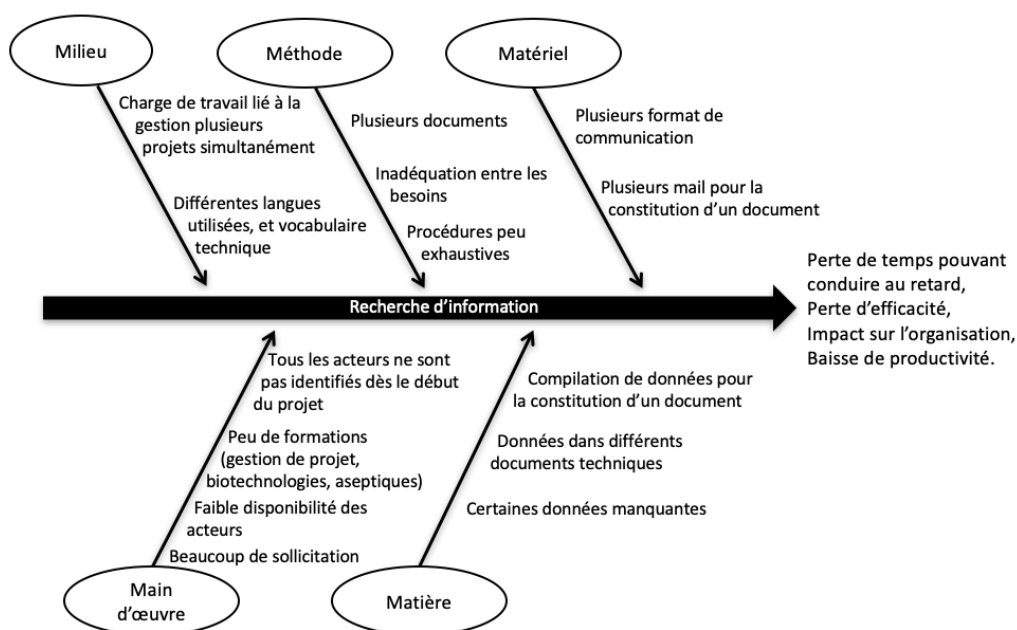


Figure 31. Diagramme d'Ishikawa simplifié

A première vue, l'exploitation du principe de Pareto, selon lequel 80 % des effets sont produits par 20 % des causes, aurait pu avoir sa place pour hiérarchiser les principaux problèmes, définir les priorités et sélectionner les causes sur lesquelles agir. De ce fait, il permet d'améliorer les processus de manière significative. Cependant, dans notre étude de cas, les principaux facteurs responsables des dysfonctionnements identifiés ne sont pas indépendants. Son utilisation aurait été biaisée.

De ce fait, l'Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC), orientée sur la performance des processus et le non-respect des délais, a été utilisée pour hiérarchiser et coter les principales causes issues du diagramme d'Ishikawa. Les variables utilisées sont : les répercussions sur les tâches situées en aval (gravité), la probabilité d'occurrence (fréquence) et la déterminabilité (possibilité de prévoir le risque à l'avance). La cotation s'est faite en utilisant l'échelle 1, 4, 7 et 10 pour accroître la dispersion et contraindre à se positionner en évitant une note neutre (comme le une valeur de 5).

Les résultats issus de cette étape confortent les premières impressions de la phase de définition. Le manque d'organisation des projets et du service, est la cause racine responsable d'une imparfaite identification des acteurs et d'une mauvaise communication interservices. Une perte de temps conséquente en recherche d'informations a été constaté par l'absence d'harmonisation et de standardisation des livrables d'une tâche. Le diagramme de Pert d'un projet type, a montré les limites des processus, avec une marge totale et une marge libre insuffisante. Par ce manque de marges, tout retard se répercute intégralement sur le projet. Le retard engendré contraint les équipes à travailler en multitâches.

Ces données ont permis d'identifier les ressources goulets des processus. En effet, les services de sous-traitance et d'assurance qualité sont limitants. Cette troisième étape du DMAIC permet d'identifier et de choisir le problème à traiter en priorité. Une analyse superficielle pourrait conseiller d'augmenter les ressources allouées, en renforçant les ressources goulets. Cependant, une simple augmentation d'effectif semble être une fausse bonne idée. Effectivement, une augmentation du nombre d'acteurs ne ferait qu'accroître les efforts de coordination, le temps passé en réunions, et ce, alors que des plaintes sur le manque de temps de travail effectif ont été formulées.

Bien que des actions locales agissant sur des symptômes soient évidentes, le problème de fond concerne les processus globaux et l'organisation du service.

#### **4) Amélioration**

La phase de résolution de problème doit permettre d'identifier et de mettre en place les solutions les plus adéquates pour corriger les causes racines caractérisées à l'étape précédente.

Pour que l'action mise en œuvre soit à même de résoudre les problèmes identifiés, il est important de se rappeler quels sont les besoins du service. Ceux-ci peuvent-être multiples : clarification des rôles et des responsabilités, simplification des interfaces, diminution des coûts et des délais...

C'est à cette étape que s'est mis en place la méthode de conduite du changement précédemment décrite. Les étapes du changement selon Kotter et la cartographie de la socio-dynamique des acteurs s'est déroulé parallèlement aux actions d'optimisation.



Le travail d'optimisation s'est concentré, à la fois, sur le problème de fond avec une action systémique portant sur l'organisation et sur les goulets d'étranglements, par le biais d'actions locales.

Dans un premier temps, nous détaillerons le choix et la mise en place de l'action de fond. Collectivement, il a été décidé de revoir l'organisation des projets et du processus global, et d'implémenter un logiciel d'aide à la gestion de projets.

A court terme, la mise en place d'un rétroplanning a permis de pallier le temps d'instauration du logiciel. Cette solution est une aide à la planification de projets complexes, pour les chefs de projets d'études cliniques, en donnant, à la fois, une vision ciblée par projet et une vision macroscopique étendue à l'ensemble des projets. Cet outil permet de rendre visible les processus et de communiquer à toutes les parties prenantes les délais de réalisation de toutes les tâches.

Microsoft Project est le logiciel choisi pour aider à la planification dynamique. Ses fonctionnalités permettent la réalisation de diagrammes de Gantt et de Pert, le suivi des projets dans le temps, la gestion des ressources (affectation des équipes, charge de travail, ...), etc. Un des intérêts du logiciel est sa capacité à communiquer et à mettre à jour automatiquement une date de fin de projet lors de la survenue d'un retard. Excel aurait pu supplanter MS Project pour la planification des projets. Pour de la planification initiale, son utilisation est optimale. En revanche, pour la mise à jour de la planification, le suivi des projets, les simulations de retard sur une tâche ainsi que les simulations de l'impact de mise à disposition d'une ressource supplémentaire, Excel reste inefficace.

D'un point de vue technique, un projet type a servi à élaborer une trame globale qui sera, par la suite, reprise et adaptée à chaque projet. Pour ce faire, toutes les tâches, leurs interdépendances, les liaisons, les temps de décalages éventuels, le type de contrainte (dès que possible, au plus tôt...) et les acteurs responsables de l'avancement de chaque tâche ont dû être identifiés. Certaines tâches ont notamment été réattribuées à des acteurs « experts », plus qualifiés techniquement, pour évaluer certaines opérations de production.

Un des éléments cruciaux est l'engagement des différents acteurs sur le respect des délais, pour ne pas retarder l'ensemble du projet. Ainsi, tous les acteurs ont été consultés pour définir une durée de réalisation de tâches qui sera respectée.

Une fois la « trame projet » établie et adaptée à l'ensemble du portefeuille de projet, elle permet d'établir et d'imposer des standards, en dessous desquels, la réalisation d'un projet dans le respect des délais n'est pas possible.

En plus de cela, ce logiciel sert de base de communication pour challenger tous les acteurs responsables de la réalisation d'une tâche dans les temps impartis. Une extraction du document, filtrée par ressources, est réalisée bimensuellement, à destination de tous les acteurs impliqués. Cela permet de rendre compte sur les temps impartis pour finir chaque tâche dans les délais, tout en donnant de la visibilité aux acteurs respectifs, pour qu'ils puissent anticiper la charge de travail à venir. Pour respecter leur engagement, ces derniers doivent alors s'organiser pour être entièrement disponibles à la réalisation de la tâche le moment venu. Cette mesure vise à éviter tout retard lié à un manque de communication ou à l'activité multitâche.

L'utilisation de la planification dynamique, via MS Project, est un prérequis pour modéliser et opérer selon la méthode de la chaîne critique. Avant d'adapter les projets de sous-traitance de production de médicaments expérimentaux à cette méthode d'optimisation, une expérimentation est nécessaire pour convaincre l'ensemble des acteurs, dont le comité directeur. L'application de la chaîne critique au développement de médicaments expérimentaux est pertinente, mais reste limitée par l'incompressibilité réglementaire et technique de certaines tâches (tests de stabilité, par exemple). En conséquence, les durées des tâches définies comme incompressibles ont été conservées. Le projet le plus prioritaire et critique a été sélectionné pour faire office de test. Si les résultats s'avèrent empreint d'une meilleure gestion et d'une baisse des délais (de 40% en moyenne [99]), une extension à l'ensemble du portefeuille de projets est envisagée.

Comme nous l'avons vu précédemment (*cf partie 3.1.4*), l'extension demandera un travail supplémentaire de synchronisation entre les projets, une gestion des ressources plus approfondie, un nivellement des surcharges et une hiérarchisation des projets par ordre de priorité.

Parallèlement à ce travail de fond, des actions locales, visant à soulager les principaux dysfonctionnements des ressources goulots, ont été entrepris.

Le service d'Assurance Qualité en charge des produits stériles a désormais adopté un management délégué. Une nouvelle ressource a été formée à la relecture et à la certification de lots stériles. Une seconde possibilité, en cas de surcharge d'activité, prévoit la sous-traitance des relectures de dossiers de lot auprès d'un cabinet de conseil, accrédité et certifié BPF, BPC et GMP. La visibilité, donnée par les extractions de la planification dynamique, aide le service à anticiper sa charge d'activité et à prendre des mesures en conséquence.

En ce qui concerne le service de gestion de la sous-traitance de production de médicaments expérimentaux, en concertation avec les acteurs impliqués, des trames ont été mises en place pour définir le contenu et la forme des livrables attendus (revue qualité, fiche de synthèse pour l'établissement d'un cahier des charges).

Ces initiatives permettent de regrouper les informations, de limiter le temps perdu en recherche dans des documents techniques. Chaque acteur reste désormais dans son domaine de compétences. Enfin, un dernier travail de management visuel, sur une zone destinée au pilotage des projets, offre une vision macroscopique de la conduite des projets à l'ensemble des collaborateurs qui le désirent.

## **5) Contrôle**

Cette dernière phase de contrôle, dans le sens de pilotage, a pour but d'inscrire dans le temps l'optimisation des processus, pour éviter un retour à l'état initial. Le maintien « sous-contrôle » est assuré par un système de suivi. En conséquence, la mise à jour de la documentation existante et des procédures internes fige les nouveaux processus dans l'organisation. Dès lors, les chefs de projets qui sont au centre de l'information ont en charge l'initiation, le suivi et la mise à jour du logiciel de planification. Le pilotage macroscopique des projets est réalisé par le manager des chefs de projets. Le service de sous-traitance a, quant à

lui, un rôle de soutien au chef de projet pour faire respecter les délais en réalisant les extractions bimensuelles à destination de tous les acteurs impliqués.

Enfin, une comparaison des résultats obtenus, aux données issues de la phase de Mesure, doit vérifier l'efficacité des actions établies. Ce stade prévoit, également, le transfert des connaissances acquises. Bien qu'ayant peu de recul sur l'efficacité des actions menées, un gain de temps semble se dessiner pour les ressources goulots et les acteurs sont régulièrement challengés et mis face à leurs responsabilités pour respecter les délais de réalisation des tâches.

L'optimisation des processus apporte beaucoup de transformation à la gestion de projet de l'organisation. Si l'extension de l'approche de la chaîne critique semble bénéfique, un effort supplémentaire de conduite du changement sera indispensable pour réussir à impliquer la Direction et convaincre les différentes ressources. Ce changement de paradigme nécessite un raccourcissement des estimations de temps pour réaliser chaque tâche, un raisonnement en durée et non plus en date de fin (éliminant ainsi les jalons), et enfin, une notification fréquente sur l'avancement du projet.

Une mise en application méthodique, à un cas pratique, de l'optimisation des processus, a permis de mettre en avant les causes racines des principaux dysfonctionnements. Un plan d'action ciblée sur l'organisation et les ressources a contribué à une meilleure maîtrise des flux et des délais pour désencombrer les goulets d'étranglement.

## **Conclusion générale**

L'industrie pharmaceutique évolue dans un environnement concurrentiel et réglementaire strict. Après avoir introduit les concepts de sous-traitance pharmaceutique et de production de médicaments expérimentaux, nous avons montré en quoi les dernières innovations technologiques laissent entrevoir des opportunités pour simplifier la R&D de nouveaux médicaments.

L'optimisation des processus répond à des enjeux multiples. Nous avons présenté dans l'état de l'art les principales méthodes existantes pour créer un climat favorable au changement et à l'amélioration. L'innovation perpétuelle du développement pharmaceutique confère une capacité d'adaptation, propice à l'émergence d'idées nouvelles. C'est dans cette dynamique positive que l'application de ce travail a pris place.

L'application de l'optimisation des processus à un service en charge de la sous-traitance de production de médicaments expérimentaux a permis d'identifier des axes de progrès, même dans une entreprise mature (présente sur le marché depuis plus de 10 ans). Dans une certaine mesure, l'apport de la théorie des contraintes à la gestion de projet semble être un axe majeur de progrès pour éviter les retards, dans un premier temps, et pour raccourcir les délais de développement, dans un deuxième temps. Une perspective intéressante serait une extension de ce nouveau paradigme de gestion de projet à la totalité des projets de développement.

L'optimisation n'étant pas réduite uniquement à la mise en place d'un plan d'action, la méthode décrite permet d'inscrire les nouvelles pratiques dans le temps. Toute amélioration se faisant dans la durée, l'efficacité ne peut être jugée qu'à court terme. Ainsi, un examen à plus long terme des résultats de l'étude, serait pertinent pour valider la contribution de ce nouveau modèle. Cette évolution du référentiel permet-elle de répondre efficacement aux besoins qui ont été définis initialement ?

L'analyse de la performance des nouveaux processus peut conduire à la mise en œuvre de nouvelles actions formant ainsi un cycle d'amélioration continue.

## **Bibliographie**

- [1] Industrie pharma, Un pilier des relations entre donneur d'ordre et fabricant. Industrie Pharma [en ligne]. Septembre 2017, [consulté le 27 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.industriepharma.fr/un-pilier-des-relations-entre-donneur-d-ordre-et-fabricant,88517>
- [2] DE SCHEPPER, Emmanuelle, Contrat de façonnage, contrat de fabrication : quelle différence ? Décideurs Magazine [en ligne]. Novembre, 2014, [consulté le 27 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.magazine-decideurs.com/news/contrat-de-faconnage-contrat-de-fabrication-quelle-difference>
- [3] ANDRE, Pierre, La sous-traitance et l'industrie pharmaceutique, La Vague Technologie/Process [en ligne]. Février, 2013 [consulté le 27 Mars 2020], p.10-11. Disponible sur : [https://a3p.org/wp-content/uploads/2013/02/article\\_scientifique\\_vague36\\_0pdf\\_articles\\_36pdf3.pdf](https://a3p.org/wp-content/uploads/2013/02/article_scientifique_vague36_0pdf_articles_36pdf3.pdf)
- [4] LEEM, Bilan économique des Entreprises du Médicament - Edition 2019 [en ligne], [consulté le 30/03/2020] Disponible sur : <https://www.leem.org/publication/bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-edition-2019-french-pharmaceutical>
- [5] MESTRE-FERRANDIZ, J. & SUSSEX, J. & TOWSE, A., "The R&D Cost of a New Medicine," 2012. Monographs, Office of Health Economics, number 000135.
- [6] LE DAIN, A-Y. Sous la direction de TOURRAINE, J-L, Compte rendu n°65 : Présentation des conclusions relatives à l'audition publique sur « Les médicaments biosimilaires », assemblée nationale, Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, Paris, 06/05/2015. <http://www.assemblee-nationale.fr/14/cr-oecst/14-15/c1415065.asp>
- [7] BECK, Morgane, Enjeux économiques et de santé publique, « Les médicaments biosimilaires à vos marques, prêts, prescrivez ! », ARS Grand-Est [en ligne], Janvier, 2018 [consulté le 30 Mars 2020] p.9-10. Disponible sur : [https://www.grand-est.ars.sante.fr/system/files/2018-04/23032018\\_Synth%C3%A8se%20s%C3%A9minaire%20biosimilaires.pdf](https://www.grand-est.ars.sante.fr/system/files/2018-04/23032018_Synth%C3%A8se%20s%C3%A9minaire%20biosimilaires.pdf)
- [8] ABECASSIS, Philippe, COUTINET Nathalie. « V. Du modèle *blockbuster* au modèle *custombuster* », Philippe Abecassis éd., Économie du médicament. La Découverte, 2018, pp. 95-114.
- [9] ABECASSIS, Philippe, COUTINET Nathalie. « II. L'innovation au cœur de la dynamique industrielle », Philippe Abecassis éd., Économie du médicament. La Découverte, 2018, pp. 31-54.
- [10] CHAILLOU, Bernard, "Définition Et Typologie De La Sous-traitance." Revue économique 28, no. 2, 1977 : 262-85. Doi :10.2307/3501059.
- [11] QUINN, J.B & HILMER, F.G., "Strategic outsourcing", Sloan Management Review, Vol. 35, No. 4, 1994, pp. 43-55.
- [12] LEEM, Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem, Atelier presse [en ligne]. Février, 2019 [consulté le 30 Mars 2020], p.6. Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

- [13] VITARD, Alice, « Stockage obligatoire, relocalisation de la production... Comment lutter contre la pénurie de médicaments ? », L'usine Nouvelle [en ligne]. Août, 2019 [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.usinenouvelle.com/article/stockage-obligatoire-relocalisation-de-la-production-comment-lutter-contre-la-penurie-de-medicaments.N875660>
- [14] DEBOURGES, Dominique, « Gestion des ruptures de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur par l'ANSM », ANSM [en ligne]. Mars, 2015 [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5019db965cb96c1257478a583278eab8.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5019db965cb96c1257478a583278eab8.pdf)
- [15] DUCRUET, Catherine, MOREIRA, Enrique, « Sanofi revoit sa carte industrielle européenne », Les Echos [en ligne]. Février, 2020 [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/sanofi-veut-externaliser-la-fabrication-de-ses-principes-actifs-en-europe-1174361>
- [16] DAUDIGNY, Yves, DECOOL, Jean-Pierre, « Rapport d'information n°737 fait au nom de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins », Sénat [en ligne]. Septembre, 2018 [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7371.pdf>
- [17] LEEM, Pénuries de médicaments : Le Leem présente son plan d'actions en 6 axes pour prévenir et mieux gérer les situations à risque, Communiqués de presse [en ligne]. Février, 2019 [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.leem.org/presse/penuries-de-medicaments-le-leem-presente-son-plan-dactions-en-6-axes-pour-prevenir-et-mieux>
- [18] MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ, « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France », Feuille de route 2020-2022 [en ligne]. Juillet, 2018 [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142\\_dicom\\_pe\\_nurie\\_de\\_me\\_dicamentsv8.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf)
- [19] LALONDE, B, POHLEN, T, "Issues in Supply Chain Costing", International Journal of Logistics Management, 1996, Vol. 7 No. 1, pp. 1-12.
- [20] DUREUIL, Aurélie, « Sous-traitance : une offre en évolution ». Industrie Pharma [en ligne]. Novembre 2015, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.industriepharma.fr/sous-traitance-une-offre-en-evolution,68507>
- [21] FLEITOUR, Gaëlle, « Les façonniers au chevet de la pharmacie ». Usine Nouvelle [en ligne]. Février 2014, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.usinenouvelle.com/article/les-faconniers-au-chevet-de-la-pharmacie.N237380>
- [22] PIPAME, « Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments », DGE, Paris, 2017. [Consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/2017-03-PIPAME-Faconnage-Pharma-RAPPORT-COMPLET.pdf>



- [23] PIPAME. « Industrie du futur : enjeux et perspectives pour la filière industries et technologies de santé », PROSPECTIVE, Juin 2019, Édition : Nicole Merle-Lamoot. ISBN : 978-2-11-152638-9 ISSN : 2491-0058.
- [24] KPMG Strategy, « Observatoire 2016 des investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France ». Présentation des résultats [en ligne]. Juin 2017, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/fr/pdf/2017/06/fr-investissements-productifs-pharma-biotech.pdf>
- [25] FCE-CFDT. « Analyse sectorielles sur l'industrie pharmaceutique », Décembre, 2018. [Consulté le 30 Mars 2020] Disponible sur : <http://www.fce.cfdt.fr/media/analyse-sectorielle-industrie-pharmaceutique>
- [26] MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE ET DES FINANCES, « French Fab Investment Desk : Agnès Pannier-Runacher a reçu les recommandations de Claude Imauven ». Communiqué de presse n°1909 [en ligne]. Décembre, 2019. [Consulté le 30 Mars 2020] Disponible sur : [https://minefi.hosting.augure.com/Augure\\_Minefi/r/ContenuEnLigne/Download?id=AF68532F-3960-4304-93A8-AD85E0525F56&filename=1909%20-%20CP%20-%20French%20Fab%20Investment%20Desk%20vdef.pdf](https://minefi.hosting.augure.com/Augure_Minefi/r/ContenuEnLigne/Download?id=AF68532F-3960-4304-93A8-AD85E0525F56&filename=1909%20-%20CP%20-%20French%20Fab%20Investment%20Desk%20vdef.pdf)
- [27] LEJEUNE, Léa. « Pourquoi Amazon règne sur le cloud ». Challenges [en ligne]. Janvier 2017, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : [https://www.challenges.fr/high-tech/pourquoi-amazon-regne-sur-le-cloud\\_446288](https://www.challenges.fr/high-tech/pourquoi-amazon-regne-sur-le-cloud_446288)
- [28] PRECEPTA, « Les enjeux et stratégies sur le marché du façonnage pharmaceutique : Prévisions à l'horizon 2022 - Opportunités et menaces autour de la consolidation du paysage des CMO ». Xerfi [en ligne]. Juillet 2019, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : [https://www.xerfi.com/presentationetude/Les-enjeux-et-strategies-sur-le-marche-du-faconnage-pharmaceutique\\_9CHE39#](https://www.xerfi.com/presentationetude/Les-enjeux-et-strategies-sur-le-marche-du-faconnage-pharmaceutique_9CHE39#)
- [29] Le Figaro, « Famar va vendre ses 12 sites industriels ». [En ligne]. Juillet, 2019, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.lefigaro.fr/flash-eco/sante-famar-va-vendre-ses-12-sites-industriels-20190705>
- [30] PRECEPTA, « Le façonnage pharmaceutique à l'horizon 2020 : créer de la valeur en valorisant les expertises et l'innovation » (Xerfi 23e édition). 2017, Paris : Xerfi : Precepta.
- [31] CEPTON Strategies. « Les perspectives de l'industrie pharmaceutique à l'horizon 2020 ». [En ligne]. Novembre 2017, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://ceptonstrategies.com/wp-content/uploads/2011/11/CEPTON-Perspectives-industrie-pharma-2020.pdf>
- [32] LEEM, « Bilan économique des Entreprises du Médicament - Edition 2018 » [en ligne], Juillet 2018, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : [https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD\\_1.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD_1.pdf)
- [33] MILLER, John. « Novartis to pay 95 million euros to Galapagos, MorphoSys for skin drug ». Reuters [en ligne]. Juillet 2018, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.reuters.com/article/us-novartis-licensing/novartis-to-pay-95-million-euros-to-galapagos-morphosys-for-skin-drug-idUSKBN1K900G>

- [34] Bloomberg, « Sanofi : Libtayo® (cemiplimab) approved for advanced cutaneous squamous cell carcinoma in the European Union ». Bloomberg [en ligne]. Juillet 2019, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.bloomberg.com/press-releases/2019-07-01/sanofi-libtayo-cemiplimab-approved-for-advanced-cutaneous-squamous-cell-carcinoma-in-the-european-union>
- [35] SANOFI, « Dupixent® (dupilumab) approuvé par la Commission européenne pour traiter la dermatite atopique modérée à sévère chez les adolescents ». Communiqué de presse [en ligne]. Août, 2019. [Consulté le 30 Mars 2020] Disponible sur : <https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/media-room/press-releases/2019/2019-08-06-07-00-00-1897261-fr.pdf>
- [36] Le Figaro, « Sanofi investit 80 millions dans BioNTech » [En ligne]. Janvier, 2019, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : <https://www.lefigaro.fr/flash-eco/2019/01/04/97002-20190104FILWWW00107-sanofi-investit-80-millions-dans-biontech.php>
- [37] Le Point, « Sanofi : accord final pour transférer sa recherche anti-infectieuse à Evotec » [En ligne]. Juin, 2018, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : [https://www.lepoint.fr/economie/sanofi-accord-pour-transferer-sa-recherche-anti-infectieuse-a-evotec-18-06-2018-2228134\\_28.php#](https://www.lepoint.fr/economie/sanofi-accord-pour-transferer-sa-recherche-anti-infectieuse-a-evotec-18-06-2018-2228134_28.php#)
- [38] Contract Pharma, « Evotec, Sanofi expand services agreement » [En ligne]. Décembre, 2019, [consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur : [https://www.contractpharma.com/contents/view\\_breaking-news/2019-12-19/evotec-sanofi-expand-services-agreement/](https://www.contractpharma.com/contents/view_breaking-news/2019-12-19/evotec-sanofi-expand-services-agreement/)
- [39] LEEM, « Attractivité de la France pour la recherche clinique – Edition 2018 ». [En ligne], Décembre 2018, [consulté le 31 Mars 2020]. Disponible sur : [https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Complet2018\\_Attractiv%C3%A9-France-Recherche-Clinique.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Complet2018_Attractiv%C3%A9-France-Recherche-Clinique.pdf)
- [40] PRECEPTA, « Les défis et perspectives des sociétés de recherche sous contrat (CROs) d'ici 2022 ». Décembre, 2019. Paris : Xerfi : Precepta.
- [41] LEEWE, « The pharmaceutical CDMO industry is consolidating. Opportunities for current players and new entrants ». (EYG no. 04551-172GBL) [En ligne], Septembre 2017, [consulté le 31 Mars 2020]. Disponible sur : [https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-study-opportunities-in-the-consolidating-cdm-industry/\\$File/ey-study-opportunities-in-the-consolidating-cdm-industry.pdf](https://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/ey-study-opportunities-in-the-consolidating-cdm-industry/$File/ey-study-opportunities-in-the-consolidating-cdm-industry.pdf)
- [42] CHMP, Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials. EMA, CHMP/BWP/534898/2008 rev. 1
- [43] CHMP, Guideline on the requirements for the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials. EMA, CHMP/QWP/545525/2017.
- [44] MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. Legifrance [en ligne]. [Consulté le 30 Mars 2020]. Disponible sur :

<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/11/16/AFSP1621392D/jo/texte>

- [45] SPRUMONT, D., BOILLAT, H., AMSTAD, H., « Essais cliniques, responsabilité civile et contrats d'assurance. », [En ligne]. 2002 ; 83 : Nr 40. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : [https://bullmed.ch/journalfile/download/article/ezm\\_saez/fr/bms.2002.09286/7b78330c65f513e346b90a1d06803c99c30d0c26/bms\\_2002\\_09286.pdf/rsrc/jf](https://bullmed.ch/journalfile/download/article/ezm_saez/fr/bms.2002.09286/7b78330c65f513e346b90a1d06803c99c30d0c26/bms_2002_09286.pdf/rsrc/jf)
- [46] ANSM, « Glossaire relatif aux essais cliniques ». [En ligne]. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Repertoires-des-essais-cliniques-de-medicaments/Glossaire-relatif-aux-essais-cliniques>
- [47] INSERM, « Bonnes Pratiques Cliniques ». [En ligne]. Septembre, 2017. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : [https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-09/ANSM\\_BonnesPratiquesCliniques\\_RecherchePersonneHumaine.pdf](https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-09/ANSM_BonnesPratiquesCliniques_RecherchePersonneHumaine.pdf)
- [48] DJABAROUTI, Sarah, « Essais-Cliniques ». Université de Bordeaux : 4<sup>e</sup> année de Pharmacie. Module 3 : Recherche, Développement et Enregistrement du médicament et Démarche de Qualité, Cours Magistral, Avril 2018.
- [49] EUPATI, « Essais de phase IV ». [En ligne]. Novembre, 2015. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : <https://www.eupati.eu/fr/glossary/essais-de-phase-iv/>
- [50] ANSM, « Bonnes Pratiques de Fabrication, Annexe 13 ». [En ligne]. Mai, 2019. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF\\_Mai+2019\\_4.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/108495/1374645/version/4/file/Guide-BPF_Mai+2019_4.pdf)
- [51] COMMISSION EUROPEENNE, « Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 », Volume 10 [En ligne]. Décembre, 2017. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guideline\\_adopted\\_1\\_en\\_act\\_part1\\_v3.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guideline_adopted_1_en_act_part1_v3.pdf)
- [52] LIIKANEN, Erkki, COMMISSION EUROPEENNE, « DIRECTIVE 2003/94/CE DE LA COMMISSION du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain ». Journal officiel, L 262 du 14.10.2003, p. 22-26.
- [53] TIBI, Annick, « Fabrication des médicaments expérimentaux et bonnes pratiques ». [En ligne]. Paris : Université Paris Descartes, cours, 2016. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : <http://www.recherchecliniquepariscentre.fr/wp-content/uploads/2016/01/Cours-DIU-Commun-Bonnes-pratiques-fabrication-essais-cli.-11h-13h30-15-01-16-A.-TIBI.pdf>
- [54] MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS, « Arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux ». [En ligne]. Mai, 2006. Legifrance. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000455897&categorieLien=cid>

- [55] MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ, « Plan Cancer 2014-2019 ». [En ligne]. Février, 2014. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03\\_Plan\\_cancer-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2014-02-03_Plan_cancer-2.pdf)
- [56] AFCROs, « Les chiffres clés de la recherche clinique en France ». [En ligne]. Communiqué de presse. Janvier, 2020. [Consulté le 31 Mars 2020]. Disponible sur : [https://www.afcros.com/images/Communiquees\\_Presse/CP\\_20200130.pdf](https://www.afcros.com/images/Communiquees_Presse/CP_20200130.pdf)
- [57] HARRER *et al.* « Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. ». Trends in Pharmacological Sciences. Août 2019. 40. 10.1016/j.tips.2019.05.005.
- [58] LEHRACH, H, « Virtual Clinical Trials, an Essential Step in Increasing the Effectiveness of the Drug Development Process. » Public Health Genomics 2015; 18:366-371. doi: 10.1159/000441553.
- [59] AMMOUR, N. « From recruiting to data collection, the impact of connected digital health in clinical trials Practical Example: The VERKKO study. » 2016 ; 18.
- [60] PARLEMENT EUROPEEN, « Amendements du Parlement européen, adoptés le 10 mars 2016, à la proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil modifiant le règlement (CE) n° 726/2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (COM (2014)0557 — C8-0142/2014 — 2014/0256(COD)) ». [En ligne] Journal officiel C 50 du 9 février 2018. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2018:050:FULL&from=FR>
- [61] CORNELI *et al.* « The Clinical Trials Transformation Initiative: Methodology supporting the mission ». Clinical Trials 15, no. 1\_suppl (February 2018): 13–18. Doi: 10.1177/1740774518755054.
- [62] GOTTLIEB, Scott, « FDA's Comprehensive Effort to Advance New Innovations: Initiatives to Modernize for Innovation ». [En ligne] FDA, 29 Août, 2018. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices-perspectives-fda-leadership-and-experts/fdas-comprehensive-effort-advance-new-innovations-initiatives-modernize-innovation>
- [63] GOTTLIEB, Scott, « Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D. on steps toward a new, tailored review framework for artificial intelligence-based medical devices » [En ligne]. FDA, 2 avril 2019. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-steps-toward-new-tailored-review-framework-artificial>
- [63] MILIARD, Mike, « FDA Chief sees big things for AI in healthcare » [En ligne] Healthcare IT News, 30 Avril, 2018. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : <https://www.healthcareitnews.com/news/fda-chief-sees-big-things-ai-healthcare>
- [64] FROMAN B., GOURDON C., Dictionnaire de la qualité, AFNOR Editions, 2003, p. 149
- [65] DECLERCK *et al.*, « Le management stratégique des projets. » Paris, Editions Hommes et Techniques, 1980.

- [66] GAREL, Gilles, « Qu'est-ce que le management de projet ? » [En ligne]. Informations sociales, 2011/5 (n° 167), p. 72-80. DOI : 10.3917/inso.167.0072. [Consulté le 20 Avril 2020] Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-informations-sociales-2011-5-page-72.htm>)
- [67] DEMING, William Edwards, « The New Economics for industry, government, education », 2nd edition, Boston, MIT CAES, 1994, p. 131
- [68] TUCKMAN, B. « Developmental sequence in small groups. » Psychological Bulletin, 1965, 63(6), pp.384-399.
- [69] ZWIKAEEL, O, AHN, M. « The Effectiveness of Risk Management : An Analysis of Project Risk Planning Across Industries and Countries. » Risk analysis, Janvier, 2011, p25-37. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2010.01470. x.
- [70] ROSEMANN, M, VOM BROCKE, J. « The Six Core Elements of Business Process Management. » Handbook on Business Process Management 1, International Handbooks on Information Systems, Berlin. Mai 2010. DOI : 10.1007/978-3-642-00416-2\_5.
- [71] BRANDENBOURG, Hans, WOJTYNA. « L'approche processus, mode d'emploi », 2<sup>e</sup> édition, Editions d'organisation, Mai, 2003, Eyrolles Paris. ISBN : 2-7081-2888-4
- [72] TAYLOR, F. W. « The principles of Scientific Management. » New York, London, Harper & Brothers. 1911. 76 p.
- [73] ALIZON, F., SHOOTER, S. B., SIMPSON, T. W. « Henry Ford and the Model T: lessons for product platforming and mass customization. » Design Studies. 2009, vol. 30, p. 588-605.
- [74] OHNO, T. « The Toyota Production System: beyond large-scale production. » Portland: Productivity Press. 1988. 143 p.
- [75] HOHMANN, C., « LEAN Management : outils, méthodes, retours d'expérience, questions/réponses. » Editions Eyrolles, 2012, 424 p.
- [76] DRBM&A, « Les méthodes de l'amélioration continue » [En ligne], 2019. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : <https://www.drbmea.com/services/amelioration-continue>
- [77] FLYVBJERG, B., BUZIER, A., « Why Your IT Project May Be Riskier Than You Think », [En ligne], Harvard Business Review, Septembre, 2011. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : <https://hbr.org/2011/09/why-your-it-project-may-be-riskier-than-you-think>
- [78] WATZLAWICK, et al., « Changements, Paradoxes et Psychothérapie », Edition Points, 2011.
- [79] AUTISSIER, D., MOUTOT, J.M. « Pratiques de la conduite du changement : comment passer du discours à l'action ? », Paris : Dunod. 2003.
- [80] KÜBLER-ROSS, E., BYOCK, I., « On Death & Dying », 1st ed. New York: Macmillan Company, 1969.
- [81] TONNELÉ A., « 65 outils pour accompagner le changement individuel et collectif », Editions d'Organisation. Eyrolles 2011.

- [82] BURKE et al, « Organization change : A comprehensive reader », The mechanisms of change, San Francisco, CA : Jossey-Bass, 2009, Chap 5, 234-236 p.
- [83] GLENN, J. « Futurizing Teaching vs Futures Course », Social Science Record, Syracuse University, Volume IX, No. 3 Spring 1972.
- [84] BURKE, W., LITWIN, G., « A Causal Model of Organizational Performance and Change », [En ligne], Journal of Management, 1992, Vol.18, No. 3, p. 523-545. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : [http://documents.reflectlearn.org/Offline%20OA%20Models%20and%20Frameworks/BurkeLitwin\\_ACausalModelofOrganizationalPerformance.pdf](http://documents.reflectlearn.org/Offline%20OA%20Models%20and%20Frameworks/BurkeLitwin_ACausalModelofOrganizationalPerformance.pdf)
- [85] DEUTSCH, M., « Banzai, le défi Japonais », Albin Michel, 1987.
- [86] KOTTER, J.P. « Leading change : Why transformation effort fail », [En ligne]. Harvard Business Review Press, 1996. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : <https://hbr.org/1995/05/leading-change-why-transformation-efforts-fail-2>
- [87] KOTTER, J. P. et L. A. SCHLESINGER. « Choosing strategies for change », [En ligne]. Harvard Business Review, mars-avril, 1979, p. 106-114. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : [https://projects.iq.harvard.edu/files/sdpfellowship/files/day3\\_2\\_choosing\\_strategies\\_for\\_change.pdf](https://projects.iq.harvard.edu/files/sdpfellowship/files/day3_2_choosing_strategies_for_change.pdf)
- [88] MORIN, E. M. « Psychologies au travail », Montréal, Gaëtan Morin, 1998, 535 p.
- [89] KANTER, R.M., « The change masters », New York, Simon & Schuster, 1983.
- [90] HANNAN, M.T., FREEDMAN, J., « Structural inertia and organizational change », [En ligne]. American Sociological Review, 1984, 49: 149-164. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/profile/Michael\\_Hannan2/publication/228314327\\_Structural\\_Inertia\\_And\\_Organizational\\_Change/links/0046352cee5622b2a6000000/Structural-Inertia-And-Organizational-Change.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Michael_Hannan2/publication/228314327_Structural_Inertia_And_Organizational_Change/links/0046352cee5622b2a6000000/Structural-Inertia-And-Organizational-Change.pdf)
- [91] MILLER, D., FRIESEN, P., « Momentum and Revolution in Organizational Adaptation ». Academy of Management Journal, 1980, Vol.23, No 4: 591-614. DOI : 10.5465/255551
- [92] LEWIN, K., « Group decision and social change » [En ligne]. Social psychology. New York: Holt, 1947, p. 340-44. [Consulté le 20 Avril 2020]. Disponible sur : <http://www.sietmanagement.fr/wp-content/uploads/2016/04/Lewin.pdf>
- [93] CARTON, G.D., « Eloge du changement », Village Mondial, 1999.
- [94] FAUVET, J.C., « L'Élan sociodynamique », Editions d'organisation, Février, 2004.
- [95] HERBEMONT, O., CESAR, B. « La Stratégie Du Projet Latéral : Comment réussir le changement quand les forces politiques et sociales doutent ou s'y opposent ». Dunod, Octobre, 2004, Paris.
- [96] KOTTER, J., « Conduire le changement » Pearson France, Septembre, 2015. ISBN : 2744066389
- [97] HOHMANN, C., « Critical Chain Project Management (CCPM) » [en ligne]. [Consulté le 21 Avril 2020]. Disponible sur : <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/critical-chain-project-management>

- [98] GOLDRATT, E., « Critical Chain », North River Press, 1997.
- [99] MARRIS, « *La Chaîne critique pour réduire le « time to market » et accroître la productivité* », STP Pharma Pratiques (volume 21, N°5), septembre- octobre 2011.
- [100] KENDALL, G., AUSTIN, K.M, « Advanced Multi-Project Management; Achieving Outstanding Speed and Results with Predictability » [En ligne]. Ross Publishing, Novembre, 2012, p95. [Consulté le 21 Avril 2020]. Disponible sur : [https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=m1BqAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=Advanced+Multi-Project+Management%3BAchieving+Outstanding+Speed+and+Results+with+Predictability&ots=A7Xlqrn79G&sig=rkchuHCl7h\\_S9Yp8wZTZGVQ54tY#v=onepage&q=Advanced%20Multi-Project%20Management%3BAchieving%20Outstanding%20Speed%20and%20Results%20with%20Predictability&f=false](https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=m1BqAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR7&dq=Advanced+Multi-Project+Management%3BAchieving+Outstanding+Speed+and+Results+with+Predictability&ots=A7Xlqrn79G&sig=rkchuHCl7h_S9Yp8wZTZGVQ54tY#v=onepage&q=Advanced%20Multi-Project%20Management%3BAchieving%20Outstanding%20Speed%20and%20Results%20with%20Predictability&f=false)
- [101] FISCHER, R., PLESSOW, F., « Efficient multitasking : parallel versus serial processing of multiple tasks » [En ligne]. *Frontiers in psychology*, Septembre, 2015, 6: 1366. [Consulté le 21 Avril 2020]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4561751/>
- [102] SPINK, A., COLE, C., et WALLER, M. « Multitasking behavior » [En ligne]. *Annual review of information science and technology*, 2008, vol. 42, no 1, p. 93-118. [Consulté le 21 Avril 2020]. Disponible sur : <https://www.interruptions.net/literature/Spink-AnnRevInfoSciTech08.pdf>
- [103] ADLER, R., BENBUNAN-FICH, R. « Juggling on a high wire : Multitasking effects on performance ». *International Journal of Human-Computer Studies*, 2012, vol. 70, no 2, p. 156-168. DOI: 10.1016/j.ijhcs.2011.10.003
- [104] JOUVENOT, B., « Et s'il valait mieux être monotâche ? » [En ligne]. *Harvard Business Review*, Janvier, 2020. [Consulté le 21 Avril 2020]. Disponible sur : <https://www.hbrfrance.fr/chroniques-experts/2020/01/28689-et-sil-valait-mieux-etre-monotache/>
- [105] JAECK, P., « Pratiques managériales et Theory of Constraints ». [En ligne] *Sciences de gestion*. Strasbourg : Université de Strasbourg HuManis, 2014, 365 p. [Consulté le 22 Avril 2020]. Disponible sur : <https://www.theses.fr/2014STRAB005.pdf>

**TITRE :** Amélioration continue et optimisation des processus de sous-traitance, dans le cadre de la production de médicaments expérimentaux

**Résumé :**

L'environnement concurrentiel, et les problématiques inhérentes au développement pharmaceutique actuel, incitent les industriels à avoir recours à l'externalisation d'activités. Bien que l'expertise de la prestation, par le sous-traitant, soit un vecteur de qualité, pour le donneur d'ordre, la sous-traitance n'est pas forcément synonyme de performance. La complexité des molécules modernes, et les nombreux projets de développement, tendent à complexifier les processus internes. Dans une quête d'efficacité, les industriels font appel à de nouvelles compétences, en amélioration continue, et en conduite du changement, pour optimiser des processus qui ont montrés leurs limites.

Grâce à la théorie des contraintes, la méthode de la chaîne critique contribue à transformer le modèle de gestion de projet. La mise en application, au travers d'un cas concret, de l'optimisation des processus, à un service de sous-traitance de production de médicaments expérimentaux, apporte une méthodologie pour une meilleure maîtrise des flux et des délais.

**Mots clés :** Management de projet, Développement pharmaceutique, Sous-traitance, Production, Optimisation, Amélioration continue, Lean, Conduite du changement, Théorie des contraintes, Chaîne critique.

**TITLE:** Continuous improvement and optimization of subcontracting processes, within the framework of the experimental drugs production

**Abstract:**

The competitive environment, and the inherent issues in current pharmaceutical development, encourage industrials to resort to outsourcing activities.

Although the subcontractor's service expertise, is a vector of quality, for the principal, subcontracting is not necessarily synonymous of performance. The high complexity of modern molecules, and many development projects, tend to complicate internal processes. In a quest for efficiency, companies are looking for new skills, of continuous improvement, and of change management, to optimize processes that have shown their limits.

Thanks to the theory of constraints, the critical chain method contributes to evolve the project management model. The application, through a concrete case, of processes optimization, to an outsourcing of experimental drugs production service, provides a methodology for an improved control of flows, and to meet deadlines.

**Keywords:** Project Management, Pharmaceutical development, Outsourcing, Production, Optimization, Continuous improvement, Lean, Change Management, Theory of Constraints, Critical Chain.

**Discipline :** Pharmacie

**Adresse de l'UFR de Pharmacie**  
U.F.R. des sciences pharmaceutiques 146  
Rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX CEDEX



