



HAL
open science

Le management et la gestion de projet appliqués au développement analytique d'un médicament

Marie Soissons

► **To cite this version:**

Marie Soissons. Le management et la gestion de projet appliqués au développement analytique d'un médicament. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03619409

HAL Id: dumas-03619409

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03619409v1>

Submitted on 25 Mar 2022

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

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



UFR de Pharmacie d'Amiens

Année 2021

N°

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

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 OCTOBRE 2021

Par **Marie SOISSONS**

Née le 5 avril 1996 à Saint-Quentin

**Le management et la gestion de projet appliqués
au développement analytique d'un médicament**

JURY

Président du Jury : Alexandra Klimpt-Dassonville, Maître de conférences en Chimie Thérapeutique

Directeur de thèse : Pascal Sonnet, Professeur de Chimie Thérapeutique

Membres du jury : Hélène Cardoso, Docteur en pharmacie, Chef de projet analytique

Benoit Jacq, Docteur en biologie, Vacataire à l'UFR de pharmacie



UFR de Pharmacie d'Amiens

Année 2021

N°

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

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 OCTOBRE 2021

Par **Marie SOISSONS**

Née le 5 avril 1996 à Saint-Quentin

**Le management et la gestion de projet appliqués
au développement analytique d'un médicament**

JURY

Président du Jury : Alexandra Klimpt-Dassonville, Maître de conférences en Chimie Thérapeutique

Directeur de thèse : Pascal Sonnet, Professeur de Chimie Thérapeutique

Membres du jury : Hélène Cardoso, Docteur en pharmacie, Chef de projet analytique

Benoit Jacq, Docteur en biologie, Vacataire à l'UFR de pharmacie

Remerciements

A mon directeur de thèse

Monsieur Pascal Sonnet, de m'avoir laissée l'opportunité d'intégrer la filière industrie, de m'avoir accompagnée et guidée durant toutes mes années d'étude. Votre état d'esprit et votre rigueur m'auront permis d'apprendre à fournir un travail de qualité notamment lors des différents travaux à réaliser en option industrie. Je vous suis également reconnaissante de m'avoir accueillie au sein du laboratoire AGIR où j'ai beaucoup appris. Cela a été très formateur et m'a grandement servi durant mes périodes de stage qui ont suivi. Merci pour votre disponibilité et votre proximité à toute heure de la journée pour répondre à mes questions ainsi que tous vos précieux conseils pour ma thèse.

A ma présidente de jury

Madame Alexandra Klimpt-Dassonville, de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être présidente de mon jury. Merci pour votre bienveillance durant mon passage au sein du laboratoire AGIR, de m'avoir grandement aidée sur la rédaction du mémoire et pour tous ce que vous m'avez appris durant les séances de travaux pratiques.

Aux membres de mon jury

Monsieur Benoit Jacq, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir relu mon travail. Merci pour votre spontanéité, votre dynamisme et votre bonne humeur durant nos séances de cours. Merci pour votre aide précieuse sur le rapport d'audit pour l'IAE et votre proximité lors de nos nombreux échanges téléphoniques. Je pense que vos compétences dans le domaine du management et de la gestion de projet m'auront fortement inspirée et motivée pour le choix et la rédaction de cette thèse.

Madame Hélène Cardoso, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, d'avoir passé de nombreuses heures à relire mon travail, à prendre le temps de faire des points réguliers (et donc merci pour ta patience). Merci pour ton accueil mon premier jour chez Servier, ta gentillesse, ta franchise (qui m'a fait beaucoup rire dans certaines situations donc s'il te plait ne la change pour rien au monde), ta bienveillance. Tu as été comme une deuxième maman pour moi durant ces stages et j'espère que nous nous reverrons professionnellement et/ou personnellement.

A toute l'équipe AMS de Servier

Dominique, pour m'avoir épaulée et guidée durant mes stages. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as appris, pour ta bienveillance, ta proximité, ta patience, tous tes conseils. Tu as été comme un mentor pour moi.

A tout le reste de l'équipe, les CPA, les managers, les cadres, les techniciens, les IST, Béatrice, pour tout ce que vous m'avez appris professionnellement et humainement, votre gentillesse au quotidien, nos discussions pleines de philosophie après le repas, les pauses café et leurs séances de blagues. Vous avez été essentiel à mon épanouissement durant ces stages.

A ma famille

Mes parents, mes grands-parents, d'avoir été leur fierté durant mes années d'étude (et pour les années à venir aussi je l'espère). Merci de m'avoir soutenue pendant ces années difficiles, encouragée, motivée et conseillée.

Ma cousine Louise, pour ton aide sur les séances de droit où je n'y comprenais rien. Merci d'être la femme que tu es et je n'ai aucun doute sur le fait que tu feras une brillante notaire (bien que tu resteras à jamais le gros bébé de cette famille, c'est le jeu ma pauvre Lucette).

Mes autres cousins, mes oncles et mes tantes, d'être la famille formidable et hors du commun que tout le monde rêve d'avoir.

A mes amis

Ma meilleure amie, Caroline, et sœur de cœur, de me supporter depuis toutes ses nombreuses années (22 ans si mes calculs sont bons). Je sais que ce n'est pas toujours facile au quotidien. J'espère que toutes nos heures passées sur les Sims, à décorer la maison au lieu de jouer (finalement moi aussi j'ai eu de la patience) te serviront à me faire une déco digne des meilleures dans ma future maison.

Mes toutouyoutou girls, Mathilde K, Mathilde B et Houda, pour nos soirées karaoké à chanter du Renée la taupe, nos péripéties à Monaco (il faudra quand même un jour, désigner le chat noir de ce groupe), nos craquages de plomb lors des partiels, nos soirées téléphoniques à parler des phénomènes qui ont croisé notre route. Je pense également que les tartines devront être inscrites au patrimoine culturel de ficelle. Vous êtes ma deuxième famille.

Mes amis de Grenoble, Raphaëlla, Basma, Walid, Mathias, pour la soirée raclette, l'escapade au lac, la cuisine de chouchou, la mémoire sans faille de Dory, et les bons plans Instagram de l'algerino.

Syntia, d'être mon rayon de soleil libanais. Merci pour ton sourire quotidien et surtout les bons petits gâteaux du pays. Tu es une femme incroyable et tellement courageuse que j'ai été ravie de rencontrer. J'espère te revoir bientôt autour d'un bon cocktail.

Romain, d'être la personne généreuse et entière que tu es. Merci d'être toujours là dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour ton aide, tes conseils (et ta patience) lors de la rédaction de cette thèse.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Remerciements | 4 |
| Table des matières | 7 |
| Liste des tableaux..... | 10 |
| Liste des figures..... | 11 |
| Liste des abréviations..... | 12 |
| Introduction | 14 |
| Partie 1 : Le management de projet..... | 15 |
| I/ Introduction au management de projet..... | 15 |
| A/ Histoire du management..... | 15 |
| B/ Généralités..... | 16 |
| 1/ Définitions..... | 16 |
| 2/ Les fondamentaux du management de projet | 17 |
| 3/ Objectifs..... | 18 |
| II/ Méthodes et outils techniques de gestion de projet..... | 19 |
| A/ Démarrer le projet..... | 19 |
| 1/ Le QQQQCPC..... | 19 |
| 2/ Le brainstorming..... | 19 |
| 3/ Le diagramme d'Ishikawa | 20 |
| 4/ Le PDCA..... | 20 |
| B/ Organiser le projet..... | 21 |
| 1/ La méthode P.E.R.T | 21 |
| 2/ Le diagramme de Gantt | 22 |
| 3/ Le WBS (Work Breakdown Structure)..... | 22 |
| C/ Analyser et optimiser un projet..... | 23 |
| 1/ Le tableau de bord | 23 |
| 2/ La méthode Agile SCRUM | 24 |
| D/ Principaux outils de gestion de projet..... | 25 |
| 1/ MS Project..... | 25 |
| 2/ Excel..... | 26 |
| 3/ BaseCamp | 26 |
| 4/ HOPE..... | 27 |
| E/ Principaux outils et méthodes stratégiques utilisés en gestion de projet | 27 |
| A/ Le SWOT | 27 |
| B/ Le benchmarking..... | 28 |

| | |
|---|----|
| III/ Les contributeurs du projet | 28 |
| A/ Comité de direction | 28 |
| 1/ Comité stratégique | 28 |
| 2/ Comité de pilotage..... | 29 |
| B/ Chef de projet | 29 |
| 1/ Ses missions | 29 |
| 2/ Ses qualités | 30 |
| C/ Equipe projet | 31 |
| 1/ Ses missions | 31 |
| 2/ Gestion des personnalités..... | 32 |
| IV/ Construction et gestion d'un projet | 33 |
| A/ Différents types d'organisation d'un projet | 33 |
| 1/ Projet matriciel | 33 |
| 2/ Projet avec coordinateur | 34 |
| 3/ Projet avec facilitateur..... | 34 |
| 4/ Projet « task-force »..... | 35 |
| B/ Définir les objectifs du projet | 36 |
| C/ Définir la liste des tâches | 37 |
| D/ Définir les durées et contraintes | 38 |
| E/ Définir et attribuer les ressources | 39 |
| F/ Suivi de projet et rapport d'avancement | 39 |
| G/ Fin de projet | 39 |
| Partie 2 : Gestion du développement pharmaceutique d'un médicament..... | 41 |
| I/ Cas appliqué à la gestion de projet en développement analytique chez Servier | 41 |
| A/ Présentation du groupe..... | 41 |
| 1/ Le groupe | 41 |
| 2/ Le site Servier Orléans | 42 |
| B/ Gestion de projet dans le département de développement analytique | 42 |
| 1/ Généralités..... | 42 |
| 2/ Les différents types de projets..... | 45 |
| 3/ Planification du projet | 45 |
| 4/ Le risque d'échec en industrie pharmaceutique..... | 46 |
| C/ Organisation au sein du département de développement analytique..... | 48 |
| 1/ Organisation hiérarchique | 48 |
| 2/ Interactions autour du projet | 51 |
| D/ Circuit des phases d'un projet | 53 |

| | |
|--|----|
| 1/ Phase PCCS..... | 55 |
| 2/ Phase PCC | 56 |
| 3/ Phase III..... | 57 |
| 4/ Phase post-AMM | 57 |
| 5/ Commun à toutes les phases de développement..... | 58 |
| E/ Gestions des études au laboratoire | 59 |
| 1/ Etudes sur le principe actif..... | 59 |
| 2/ Etudes sur le produit fini..... | 60 |
| 3/ Développement de méthode | 61 |
| 4/ Robustesse | 62 |
| 5/ Validation de méthode analytique | 62 |
| 6/ Etudes de stabilités | 62 |
| 7/ Lots de référence analytiques..... | 63 |
| 8/ Transfert analytique..... | 63 |
| II/ Outils et méthodes stratégiques utilisés en développement analytique | 64 |
| III/ Outils de planification opérationnelle utilisés en développement analytique | 64 |
| A/ OPX2 | 64 |
| B/ MS Project | 64 |
| C/ Excel..... | 65 |
| D/ HOPE..... | 65 |
| 1/ Profils | 65 |
| 2/ Planification | 66 |
| 3/ Tableaux de bords..... | 68 |
| IV/ Intérêt de la gestion de projet en développement pharmaceutique | 69 |
| Conclusion | 71 |
| Références bibliographiques..... | 72 |
| Annexes | 75 |
| Annexe 1..... | 75 |
| Annexe 2..... | 76 |
| Annexe 3..... | 77 |
| Annexe 4..... | 78 |
| Serment de Galien..... | 79 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Qualités de leadership d'un chef de projet..... | 30 |
| Tableau 2 : Probabilité de succès des projets pharmaceutiques en fonction de leur phase | 47 |
| Tableau 3 : Coûts moyens des projets pharmaceutiques en fonction de leur phase..... | 47 |
| Tableau 4 : Conditions climatiques des études de stabilité | 63 |
| Tableau 5 : Rôles et responsabilités de chaque profil sur HOPE | 65 |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : La triple contrainte | 18 |
| Figure 2 : Structure du diagramme d'Ishikawa..... | 20 |
| Figure 3 : Modélisation d'un diagramme de PERT | 21 |
| Figure 4 : Modélisation d'un diagramme de Gantt | 22 |
| Figure 5 : Exemple d'arborescence WBS | 23 |
| Figure 6 : Exemple de tableau de bord | 24 |
| Figure 7 : Illustration de la méthode Agile « Scrum » | 25 |
| Figure 8 : Exemple de modèle de planification Excel | 26 |
| Figure 9 : Profil dynamique de la personnalité par le test « BeHave COMPASS » | 33 |
| Figure 10 : Organisation de projet matriciel | 34 |
| Figure 11 : Organisation de projet avec coordinateur | 34 |
| Figure 12 : Organisation de projet avec facilitateur..... | 35 |
| Figure 13 : Organisation de projet en "task-force" | 35 |
| Figure 14 : Les grandes étapes du développement pharmaceutique et industriel..... | 44 |
| Figure 15 : Evolution de la connaissance et des risques dans les projets | 46 |
| Figure 16 : Localisation des jalons Go / No Go en fonction du risque et du coût du projet..... | 48 |
| Figure 17 : Exemple de création d'un modèle sur HOPE..... | 66 |
| Figure 18 : Exemple d'une planification via un diagramme de Gantt sur HOPE | 67 |
| Figure 19 : Vue d'une ressource gérant son temps passé sur HOPE | 68 |

Liste des abréviations

AMS : Analytiques Méthodes et Spécifications

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AQ : Assurance Qualité

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire

CEM : Cadres Expert Métier

CMC : Chemistry, Manufacturing and Controls

CPA : Coordinateurs Projets Analytiques

DTC : Document Technique Commun

EA : Equipes Analytiques

GC/MS : Chromatographie Gazeuse / Spectrométrie de Masse

GED : Gestion Electronique des Documents

HOPE : Harmonized Operational Planning Enhancement

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance

HR : Humidité résiduelle

ICH : International Council for Harmonisation

ICP/MS : Plasma à couplage inductif / Spectrométrie de Masse

IMPD : Investigational Medicinal Product Dossier

KPI : Key Performance Indicator

MS Project : Microsoft Project

QBD : Quality By Design

QQOQCPC : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi, Combien

REX : Retour sur expérience

PA : Principe Actif

PCC : Pre Clinical Candidate

PCCS : Pre Clinical Candidate Selection

PDCA : Plan, Do, Check, Act

PERT : Program Evaluation and Review Technic

PEX DPH : Pôle d'Expertise de Développement Pharmaceutique

PEX PK : Pôle d'Expertise de Pharmacocinétique

PF : Produit fini

SA : Substances Apparentées

SR : Solvants Résiduels

SOP : Procédure Opératoire Standard

SWOT : Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats

TES : TEchnologie Servier

TPP : Target Product Profile

UV : Ultra-Violet

WBS : Word Breakdown Structure

Introduction

L'industrie pharmaceutique **recherche, développe, fabrique et commercialise des médicaments, à visée préventive ou thérapeutique**. Un **médicament** doit alors répondre aux **normes de sécurité et de qualité** pour son utilisation chez l'homme ainsi **qu'aux normes d'efficacité** dans le traitement des maladies. Il peut ainsi obtenir une autorisation de **mise sur le marché (AMM) garantissant la qualité, la sécurité et l'efficacité de la molécule active**.

Un projet de développement d'un médicament, quant à lui, est un processus **long et coûteux** (durant de 10 à 15 ans) qui **début**e par une **phase de recherche et de développement**. Ce type de projet qui s'appuie sur le potentiel de recherche du laboratoire nécessite un développement rigoureux afin de valider les différentes étapes permettant d'obtenir l'AMM. Ce développement génère des informations **coûteuses** nécessitant une **organisation pointue** et la **participation de ressources humaines techniques et hautement qualifiées** dans le domaine scientifique.

Etant donné la concurrence mondiale, seuls les premiers produits lancés en phase de développement ont une chance d'aboutir sur le marché et d'en prendre le contrôle. De ce fait, **la gestion minutieuse des délais est primordiale**.

Il est donc indispensable de mettre en place une gestion de projet afin **de coordonner toutes les activités** pour optimiser les chances de succès et d'être le plus rapide pour obtenir l'AMM recherchée.

Ce manuscrit abordera les différents points permettant de comprendre la manière dont est managé et géré un projet appliqué au développement pharmaceutique d'un médicament.

Dans un premier temps, **les fondamentaux et les généralités** appliquées à la gestion et au management de projet seront étudiés.

Puis, dans un second temps, **le cheminement du développement pharmaceutique d'un médicament** sera présenté en lien avec les avantages mais également les difficultés de mise en œuvre d'une gestion de projet correspondante.

L'application pratique dans le développement pharmaceutique d'un médicament sera ensuite illustrée à travers l'exemple d'une gestion de projet effectuée au sein du département de développement analytique d'un laboratoire d'une industrie pharmaceutique.

Partie 1 : Le management de projet

I/ Introduction au management de projet

A/ Histoire du management

Bien que l'activité de diriger soit aussi ancienne que les sociétés humaines, le management en tant que discipline a récemment émergé. L'attention des pionniers se concentrait principalement sur trois objectifs principaux :

- **Diviser et partager le travail et l'organisation.**
- **Prendre des décisions par des calculs.**
- **Tenir compte des problèmes sociaux.**

C'est sur ces fondamentaux que naîtra, à la fin du XIX^{ème} siècle, le principe que constitue le **management**. [1] Ainsi il sera cité ci-dessous les principaux précurseurs de cette discipline qui fut principalement mise en place dans le **cadre de l'industrie automobile américaine**.

Henry Ford (1863 - 1947) : créateur du fordisme qui repose sur le **principe de la production de masse de biens à faibles coûts associés à de hauts salaires pour les ouvriers**. Cela a été principalement mis en application sur les lignes de montage et de production de masse du modèle de la « Ford T ». [1]

Frederick Winslow Taylor (1856 - 1915) a inspiré le taylorisme. Il s'agit d'une pratique visant à **éliminer les temps d'arrêt et à simplifier les tâches par leur division**. Il a également été un pionnier concernant l'**ergonomie** au travail. [1]

Henry Gantt (1861 - 1919) a illustré les principes de management scientifique lors de ces collaborations avec Frederick Taylor. Grâce à cela il a développé le « **diagramme de Gantt** », très répandu de nos jours, qui distingue les durées et les délais, des tâches et du projet en lui-même. [1]

Henri Fayol (1841 - 1925) a développé suite à son succès dans l'industrie minière une méthode résultant de la réflexion sur les expériences (succès et échecs), qui est l'ancêtre du management. Il distingue **cinq fonctions** d'organisation (technique, commerciale, financière, sécurité, comptabilité) **coordonnées par des activités horizontales** (administratives) dont le rôle est défini par l'acronyme POCCC : prévoir, organiser, commander, coordonner, contrôler (qui est maintenant connu comme la roue de Deming).

Il a, de même, formulé **14 principes de management sur cette base** : division du travail, autorité des dirigeants, discipline, unité de commandement, unité de direction, primauté à l'intérêt général, rémunération motivante, juste degré de centralisation, clarté de la hiérarchie, commande matérielle et sociale efficiente, équité, stabilité d'emploi et perspectives de carrière, initiative encouragée, union du personnel.

De nos jours, l'essor **du numérique et de l'informatique** a permis de développer de nouvelles techniques de management. Il est possible de citer en exemple le **Manifeste Agile**, qui a été rédigé en Février 2001 par des spécialistes du développement de logiciels et d'applications informatiques. Cette méthode fait référence à « *un groupe de différentes méthodologies et de cadres basés sur le développement itératif et incrémental, la planification continue, l'apprentissage continu et les équipes inter fonctionnelles auto-organisées. Ces méthodologies agiles sont toutes axées sur l'habilitation des personnes à collaborer et à prendre des décisions ensemble* ». [2]

Ces approches, associées à d'autres outils de gestion, ont permis d'améliorer les conditions de travail, l'ergonomie, la transmission des connaissances, la reproductibilité des opérations, la standardisation des produits et leur qualité, de gagner en efficience, et donc d'augmenter la rentabilité des entreprises dans une économie concurrentielle.

B/ Généralités

1/ Définitions

Le management est « *une façon de diriger et de gérer rationnellement une organisation, d'organiser les activités, de fixer les buts et les objectifs, de bâtir des stratégies, à partir d'une connaissance rigoureuse des faits économiques, sociaux, humains et des opportunités offertes par l'environnement [...] en utilisant au mieux les hommes, les ressources matérielles, les machines, la technologie, dans le but d'accroître la rentabilité et l'efficacité de l'entreprise* ». [1]

Il est d'usage de distinguer **quatre grands domaines** : [3]

- Le **management stratégique** qui implique la gestion stratégique du marché.
- Le **management opérationnel** qui implique la gestion de services propres à l'entreprise.
- Le **management de projet** qui implique le pilotage d'opérations.
- Le **contrôle de gestion** qui implique une rationalisation des ressources.

Un **projet**, quant à lui, est « *un objectif à réaliser, par des acteurs, dans un contexte précis, dans un délai donné, avec des moyens définis, nécessitant l'utilisation d'une démarche et d'outils appropriés* ».

[4] Il existe une multitude de projets différents tous associés à des évènements divers et/ou contraintes pouvant représenter des facteurs de risques.

Enfin, la **planification** est le procédé visant à organiser les activités à mettre en œuvre dans le cadre du projet, en tenant compte des moyens disponibles et des délais imposés. **Plusieurs aspects doivent être pris en compte avant la mise en place de celui-ci, à savoir :**

- Déterminer les objectifs.
- Estimer la charge et les durées de travail, et donc les délais.
- Evaluer les coûts et allouer les ressources pour obtenir un livrable attendu.
- Identifier les besoins et les spécifications.
- Tenir compte des outils et du matériel disponibles.

2/ Les fondamentaux du management de projet

Tout d'abord, un projet doit être managé selon des fondamentaux qu'on appelle les **trois piliers du management de projet** : [4]

- **Organiser** : qui fait quoi, comment, où quand, pourquoi.
- **Gérer** : contrôler l'utilisation des ressources sans dépasser le budget alloué.
- **Animer** : donner vie, de l'activité à un projet pour pouvoir le mener à bien.

Le manager est également responsable de **cinq actions** essentielles afin de mener à bien le projet jusqu'à l'objectif final :

- **Planifier** : Définir les objectifs des missions, les diviser en activités et/ou tâches si besoin et affecter les ressources nécessaires et disponibles.
- **Suivre** : Utiliser des outils de planification pour suivre l'avancement du projet et des conclusions attendues.
- **Evaluer** : Comparer le prévisionnel au réel (échéances, résultats, coûts, ressources).
- **Ajuster** : S'adapter aux contraintes inhérentes, notamment les moyens humains et techniques, les délais, les demandes des clients.
- **Communiquer** de façon régulière sur l'état d'avancement du projet en interne et en externe.

Enfin, trois facteurs du management de projet, le **budget** (moyens), le **temps** (échéances à respecter et planification à mener) et les **spécifications** (respect des guidelines en termes de qualité dans la réalisation du projet) constituent une **triple contrainte** (Figure 1). [4]

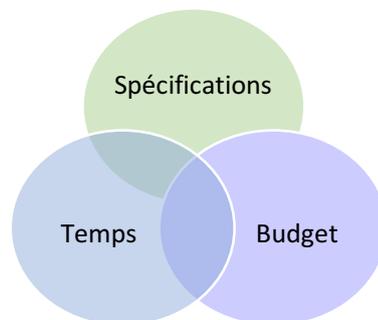


Figure 1 : La triple contrainte

Ces fondements du management donnent les lignes directrices à suivre lors de la création d'un projet ou d'une idée découlant sur un projet. Cependant celui-ci doit aussi être cadré par des objectifs clairs et précis qui structureront son lancement ainsi que son cheminement.

3/ Objectifs

La gestion de projet permet d'élaborer **des plans d'action ainsi qu'une organisation rigoureuse de travailler** ce qui permet d'éviter les tâches superflues et la dispersion du travail économisant ainsi du temps et de l'argent. Par une réflexion plus approfondie, elle permettra de maîtriser les éléments du projet tels que les **ressources, les coûts, le planning, les différentes étapes, les problèmes rencontrés**. [5]

Elle repose notamment sur le **chef de projet** qui doit distinguer strictement :

- Tous les événements et étapes permettant **l'aboutissement du projet**.
- Toutes les **activités nécessaires** pour terminer les étapes.
- Toutes **les tâches et sous-tâches essentielles** pour chaque activité.
- Toutes les **ressources nécessaires** pour mener à bien l'ensemble du projet.

Tout cela demande alors de maintes compétences techniques, dont la **planification, la coordination des jalons (GO / NO GO) et des éléments de décision**, tout comme la vérification **des sources éventuelles d'erreur** lors du lancement du projet.

Pour cela un certain nombre d'outils et de méthodes sont utilisés, soit au démarrage du projet, soit pour l'organiser ou encore pour l'optimiser.

II/ Méthodes et outils techniques de gestion de projet

A/ Démarrer le projet

Lors du démarrage d'un projet, des outils et des méthodes peuvent de révéler nécessaires pour structurer des idées, définir un plan d'action ou encore identifier et résoudre des problèmes. On peut citer la méthode du QQQQCPC, le brainstorming, le diagramme d'Ishikawa ainsi que le PDCA.

1/ Le QQQQCPC

La méthode QQQQCPC : Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ? Combien ? permet d'examiner les informations relatives à un problème, afin de mieux le cerner, en **structurant les faits et en répondant à un certain nombre de questions**. Elle peut aussi être appliquée pour définir les modalités de réalisation d'un plan d'action ce qui évite ainsi **d'oublier un élément indispensable à la réussite du projet**. [6] Cette méthode est mise à profit dès lors que l'on doit déterminer les aspects d'un problème le plus précisément et le plus rapidement possible.

Les **sept questions** primordiales sont alors :

- **Quoi** : Qu'observe-t-on ? De quoi s'agit-il ? Quel produit ? Quel est le défaut ?
- **Qui** : Qui est concerné ? Quelle équipe ? Quel fournisseur ou client ? Qui fait quoi ?
- **Où** : A quel endroit ? A quelle étape dans le processus ? Sur quel équipement ?
- **Quand** : A quel moment ? Depuis quand y a-t-il ce problème ?
- **Comment** : De quelle manière s'est produit le problème ? Par quel moyen ?
- **Pourquoi** : Dans quel but ? Quel coût ?
- **Combien** : Quelle est l'étendue du problème ?

2/ Le brainstorming

Aussi appelé **remue-méninges**, le brainstorming est une technique d'inventivité et de réflexion destiné à engendrer des idées en groupe. [7] L'objectif est de **développer la créativité et la construction d'idées collectivement**, de **définir les causes à l'origine d'un problème ainsi que les solutions à apporter**.

Le matériel à disposition peut être :

- Des outils de **mind-mapping** pour organiser visuellement la réunion et son déroulement.
- **Les post-it** à coller sur un tableau et les classer par catégories, tels que des idées, des avantages et des inconvénients afin de trouver une solution pour résoudre un problème.

3/ Le diagramme d'Ishikawa

La méthode du « diagramme d'Ishikawa » ou « diagramme cause-effet », vient de l'ingénieur japonais porteur du même nom. Elle concède **d'identifier les diverses causes éventuelles d'un problème et d'en lister et d'organiser les causes**. Ces causes sont distinguées par 5M (Figure 2) :

- **Main d'œuvre** : le savoir-faire, la qualification, les services.
- **Matériel** : les machines, les outils, les moyens informatiques.
- **Milieu** : l'environnement, les conditions de travail, le contexte.
- **Matière** : La matière première, les produits finis, les consommables.
- **Méthode** : Les instructions, les modes opératoires.

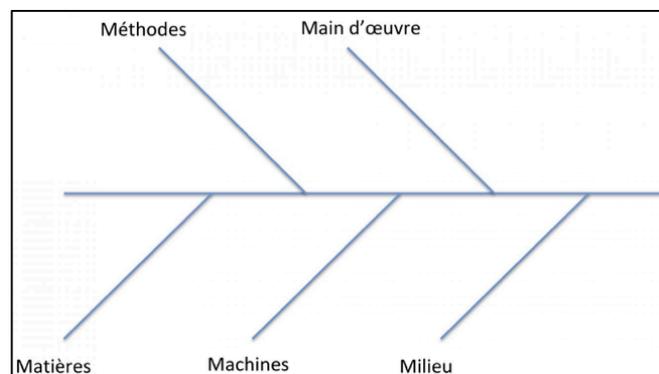


Figure 2 : Structure du diagramme d'Ishikawa

Cette méthode s'est déployée en incluant d'autres paramètres avec la méthode **6M** pour le Moyen financier (budget alloué) et la méthode **7M** pour le Management (style d'encadrement).

4/ Le PDCA

Le **PDCA (Plan, Do, Check, Act)** ou roue de Deming, est un des principes de l'amélioration continue souvent utilisé en assurance qualité. Cette méthode comporte quatre étapes s'enchaînant selon une suite logique. Sa mise en œuvre doit pouvoir améliorer en permanence la qualité des produits et des processus. [8]

- **To Plan (Planifier)** : cette étape comprend la réalisation du plan d'action.
- **To Do (Développer)** : cette étape d'exécution des tâches planifiées met en œuvre des améliorations à un niveau défini de champ d'action.
- **To Check (Contrôler)** : cette étape permet de vérifier si les améliorations apportées répondent aux résultats voulus.

- **To Act (Améliorer)** : cette dernière étape comprend des corrections et de nouvelles améliorations possibles. Elle amène la réalisation d'un nouveau projet, donc un nouveau plan d'action illustré par une roue.

Ces méthodes, associées à d'autres outils, ont aidé à améliorer la phase de lancement et de cadrage d'un projet et peuvent être complétées par d'autres méthodes permettant d'organiser un projet à tous les stades d'avancement de celui-ci.

B/ Organiser le projet

Lors de la progression d'un projet, des outils et des méthodes peuvent de révéler nécessaires pour le planifier, avoir une vision globale de l'état d'avancement de celui-ci et de pouvoir anticiper les éventuels problèmes ou retards. On peut citer la méthode P.E.R.T, le diagramme de Gantt, le W.B.S.

1/ La méthode P.E.R.T

La **méthode PERT est une technique de gestion de projets qui permet de visualiser et de planifier la pertinence des tâches**. Elle est considérée comme un outil de planification. L'acronyme PERT signifie « *Program Evaluation and Review Technic* ».

Pour utiliser la méthode, des graphes de dépendances sont déployés. Pour **chaque tâche, les dates de début et de fin seront indiquées**. Ce diagramme permet de **définir le chemin critique qui détermine la durée la plus courte du projet**. L'objectif est de trouver la meilleure façon de s'organiser, pour **terminer le projet le plus rapidement possible**, et de déterminer les tâches clés (Figure 3). [9]

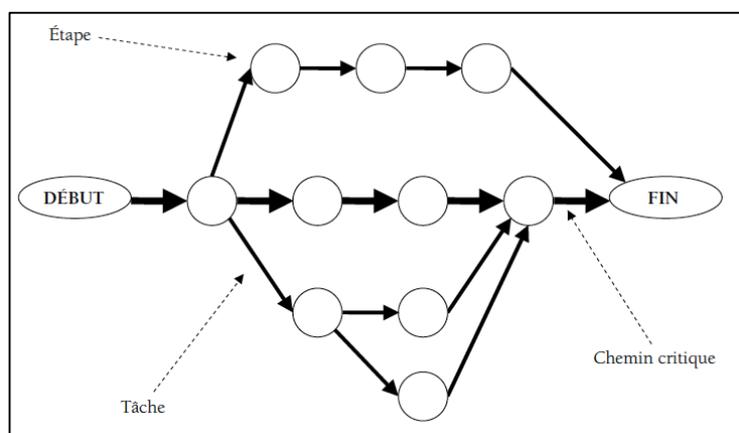


Figure 3 : Modélisation d'un diagramme de PERT

2/ Le diagramme de Gantt

Ce diagramme est destiné à montrer **la répartition des activités dans le temps et l'affectation des ressources humaines**. Il est primordial pour mettre en œuvre le plan projet en servant d'outil de planification. Il donne une **description précise des coûts** (en êtres humains par mois) et **des dates** (échelons) et / ou durées pour chaque phase et chaque activité du projet (Figure 4). [4]

A chaque activité et tâche, on identifie un objectif permettant de conclure sur la fin de celles-ci. On détermine également **des jalons** (milestones ou « success fees ») qui servent d'intermédiaires à ces objectifs (exemple : rédaction d'un dossier réglementaire).

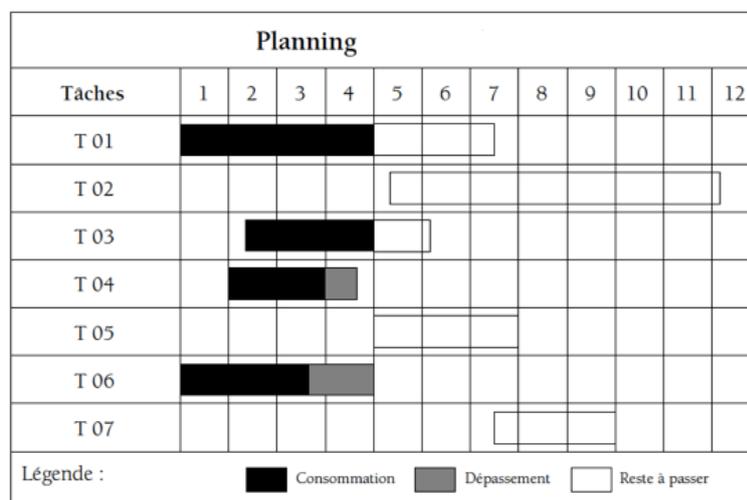


Figure 4 : Modélisation d'un diagramme de Gantt

3/ Le WBS (Work Breakdown Structure)

Le **Work Breakdown Structure** est une liste des tâches, reliées les unes aux autres, à réaliser. La décomposition structurée des activités (WBS) permet donc **d'énumérer l'ensemble des activités d'un projet en les décomposant sous la forme d'une arborescence**. [9] Cet organigramme de tâches sert de découpage pour un projet en différents niveaux de détails permettant une **affectation des tâches précises, une planification rigoureuse et un contrôle nécessaire des opérations à gérer**.

Dans un premier temps, il faut **construire la liste de toutes les actions à mener**, puis séparer le projet en **plusieurs grandes phases** et énumérer les tâches constituant chacune d'entre elles (exemple : projet en activités, puis activités en tâches).

Le WBS est une répartition chronologique de la manière dont sont organisées les activités au sein du projet. Il sert de **référence au planning sous la forme d'un tableau ou d'un diagramme** (Figure 5).

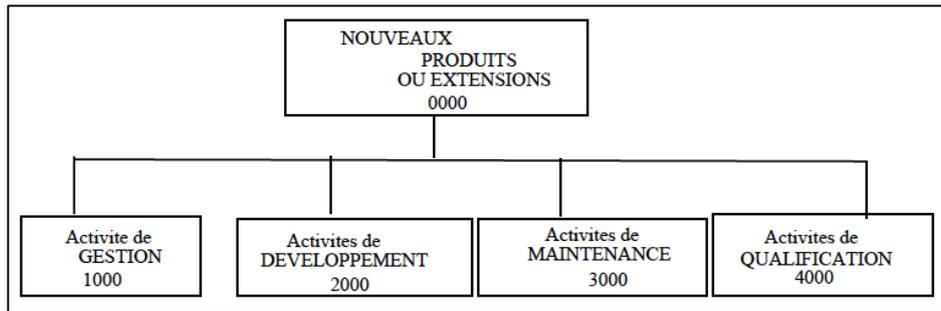


Figure 5 : Exemple d'arborescence WBS

Ces méthodes ont permis d'améliorer la planification et la vision globale de l'état d'avancement d'un projet et peuvent être complétés par d'autres méthodes et outils qui analysent et optimisent un projet quel que soit l'étape d'avancement de celui-ci.

C/ Analyser et optimiser un projet

Lors de la progression d'un projet, des outils et des méthodes peuvent être nécessaires pour contrôler l'avancement étape par étape et gérer les imprévus. On peut citer le tableau de bord ou encore les méthodes Agiles avec l'exemple de la méthode SCRUM.

1/ Le tableau de bord

Le tableau de bord d'un chef de projet est composé **d'un ensemble d'indicateurs lui servant à contrôler l'avancement du projet ainsi qu'à identifier les imprévus** (Figure 6). Pour être exhaustif, il doit inclure un certain nombre d'informations et **actions prédictives** :

- Date d'expiration par activité.
- Charge de travail de chaque intervenant.
- Budget des dépenses par poste de travail.
- Progression globale du projet.
- Portefeuille des risques.

Dans le cas où un écart est observé entre la prévision initiale et le résultat obtenu, le chef de projet devra ajuster les échéances, puis devra en avertir le comité de pilotage. [8]

Le comité de pilotage pourra réaliser des **actions correctives** comme :

- Des révisions concernant les objectifs du projet.
- Des ajustements budgétaires.
- Un changement de la dernière échéance du projet.

| Projet : Chef de projet : | | Sous-projet : Programmeur : | | | | | Lot : Semaine : | |
|------------------------------|----------------|--------------------------------|----|----|---|---|--------------------|-------------|
| Tâches | Charge estimée | Consommation | | | | | Charge estimée | Remarques : |
| | | L | MA | ME | J | V | | |
| T 01 | | | | | | | | |
| T 02 | | | | | | | | |
| T 03 | | | | | | | | |
| T 04 | | | | | | | | |
| T 05 | | | | | | | | |
| T 06 | | | | | | | | |
| T 07 | | | | | | | | |
| Total | | | | | | | | |

Figure 6 : Exemple de tableau de bord

2/ La méthode Agile SCRUM

La **méthode de gestion de projet Agile** consiste à **décomposer un projet en une suite de petits objectifs atteignables et travaillés lors de « sprints »**, construite sur les bases du Manifeste Agile (voir partie 1 I.A). L'une des plus populaires d'entre elles est la **méthode « Scrum »** apparu en 1995. Ce terme est emprunté au rugby à XV et signifie « mêlée » étant donné que ce processus s'articule autour d'une équipe soudée, qui cherche à atteindre un but.

La méthode définit 3 rôles : [8]

- Le « **Product owner** » qui est le « propriétaire » du produit, représentant les clients.
- Le « **Scrum master** », qui est l'animateur, le facilitateur de l'équipe.
- Les membre de la « **Scrum team** » qui sont les développeurs, les ingénieurs.

Le principe de base de « Scrum » est de **focaliser l'équipe sur une partie limitée et maitrisable des fonctionnalités à réaliser**. Ces incréments se réalisent successivement lors **de périodes de durée fixe d'une à quatre semaines appelées « sprints »**. Chaque « sprint » possède préalablement à son exécution, un but à atteindre, défini par le « **Product owner** ». Pendant ce temps, le « **Scrum master** » a la charge de former le propriétaire du produit et l'équipe à la méthode « Scrum ».

Un principe fort des méthodes Agiles est la participation active du client. Cela permet de choisir plus finement les fonctionnalités réalisées à chaque incrément. Le directeur de produit peut à tout moment compléter ou modifier la liste des fonctionnalités à produire pour les prochains sprints. **Chaque sprint constitue donc un incrément facilitant le pilotage du projet** (Figure 7). [8]

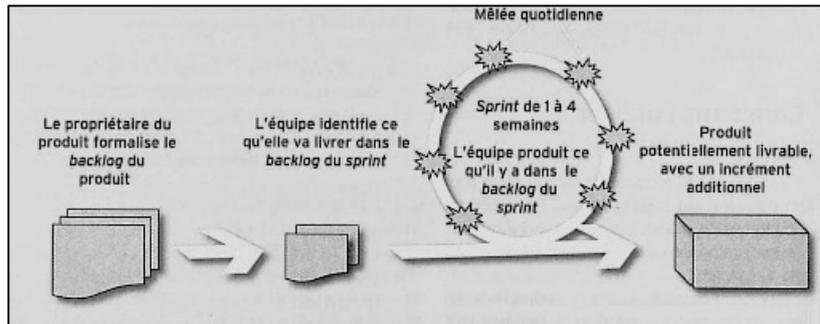


Figure 7 : Illustration de la méthode Agile « Scrum »

NB : Le backlog est l'ensemble des actions à mener pour atteindre l'objectif final.

La méthode Agile « Scrum » se résume par trois piliers :

- **La transparence** en mettant l'accent sur le fait d'avoir un langage commun entre l'équipe et le management. Il doit permettre à tout observateur d'obtenir rapidement une bonne compréhension du projet.
- **L'inspection** à intervalle régulier en faisant le point sur les différents artefacts produits, afin de détecter toute variation indésirable.
- **L'adaptation** si une dérive est constatée pendant l'inspection. Le processus doit alors être adapté lors des réunions de planification de sprint.

Toutes ces méthodes, associées à d'autres outils, ont aidé à optimiser la planification et l'état d'avancement globale du projet grâce à la vision d'un ensemble d'indicateurs et peuvent ainsi être complétées par des outils de gestion de projet.

D/ Principaux outils de gestion de projet

Il existe de nombreux outils de gestion de projet permettant la planification et le suivi d'étude. Il a été fait le choix ici d'en décrire quelques-uns parmi les principaux tel que MS Project, Excel, BaseCamp.

1/ MS Project

Microsoft Office Project est un **logiciel de gestion de projet et plus particulièrement de gestion de planning de projet**. Il aide les chefs de projet et les managers à la **planification et au pilotage des projets**, à la **gestion des ressources et du budget**, ainsi qu'à l'**analyse et la communication des données des projets**. Effectivement, il peut aider à **déterminer les facteurs qui affectent le déroulement des activités ainsi que des sources probables de complication** (horaire, vacances).

Il permet également d'identifier l'**impact des changements** car le logiciel mettra automatiquement en évidence le dernier facteur ajouté ou modifié. L'outil aide à contrôler aisément le budget par certaines fonctionnalités. De même, il est possible de définir des modèles de suivi d'étude et de rapport pouvant être communiqués entre utilisateurs en ligne. En outre, il favorise la coloration des cellules afin de différencier les éléments importants (comme Excel). **L'objectif même de cet outil de planification est d'accroître la productivité des utilisateurs.** [10]

2/ Excel

Les chefs de projet travaillant sur des projets de petite et moyenne taille peuvent **utiliser Microsoft Excel pour afficher, planifier et coordonner les projets**. Cela peut être fait grâce à une feuille de calcul de gestion de projet, d'une méthode de suivi de projet Excel ou même des tableaux spécifiques de gestion de projet Excel. Il permet aussi de **constituer et de gérer le budget du projet** donnant lieu à une simplification dans les procédés de quantification, de coordination et de décision. Enfin, dans un but de **faciliter la communication** avec des gestionnaires ou des clients de poids, les données dans Excel peuvent être converties en diapositives PowerPoint (Figure 8). [11]

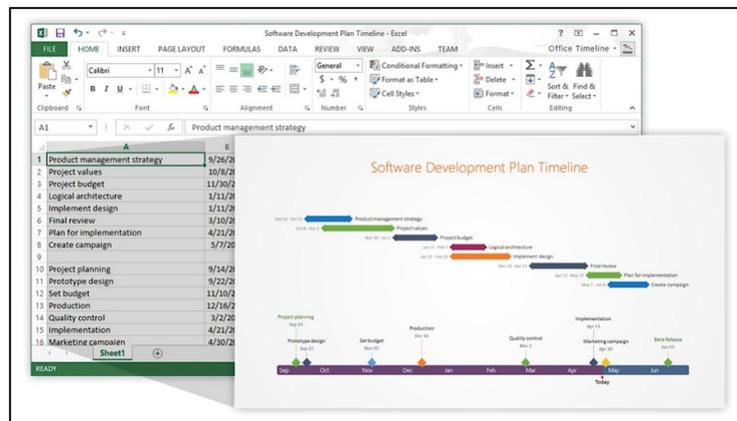


Figure 8 : Exemple de modèle de planification Excel

3/ BaseCamp

Basecamp est un outil de gestion de projet et de travail partagé à distance. Il se compose d'un chat en ligne, de tableaux de communication et de calendriers d'équipe. Il a aussi la possibilité de **communiquer les renseignements sur le projet autour d'un même espace dédié à tous les membres de l'équipe projet ainsi qu'aux clients si besoin**. De plus, il permet une gestion des dates limites des activités et des étapes clés des projets à l'aide de tableaux de bord. Cela sert aux utilisateurs pour noter le temps passé sur chaque tâche réalisée. Basecamp possède aussi une fonctionnalité de résumé et suivi de projet ainsi qu'une **vue globale des évolutions de tous les projets** en cours. [12]

4/ HOPE

HOPE (Harmonized Operational Planning Enhancement) est un outil de gestion de projet dédié à la planification et à la coordination des projets. Il sert **d'outil de planification opérationnelle** pour les managers notamment lorsque celle-ci se fait dans un **environnement multi-projets** avec une forte interaction entre plusieurs départements. L'outil permet la **gestion détaillée des plannings projets et des activités multi-projets** sous une vue « Diagramme de Gantt » ou de tableaux. De plus, il donne une **visibilité** à tous les collaborateurs sur la chronologie, l'avancement et les ressources prévue d'un projet. De ce fait, il rend possible la **gestion** des ressources humaines et matérielles. Il peut également être utilisé pour le rapport **des temps passés** sur chaque activité ou projet par l'ensemble des collaborateurs (chefs de projet, managers, techniciens). Enfin il permet la gestion et le **suivi d'indicateurs de performance ou Keys Performance Indicators (KPI)**.

HOPE sera abordé de façon plus approfondie dans la partie 2.III étant donné qu'il est l'outil principal du laboratoire de développement pharmaceutique présenté dans ce manuscrit.

E/ Principaux outils et méthodes stratégiques utilisés en gestion de projet

Certains outils et méthodes stratégiques sont utilisés lors de la gestion d'un projet pour répondre à des problématiques particulières et/ou à certains stades d'avancement de celui-ci (**voir partie 2.II**).

A/ Le SWOT

Le **SWOT** (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) est un outil utilisé pendant la **phase de diagnostic stratégique**. Son atout est de synthétiser les forces et faiblesses de l'entreprise en termes d'opportunités et de menaces générées par son environnement.

Le **diagnostic interne** détermine les caractéristiques effectives de l'organisation, qui sont considérées comme des forces ou des faiblesses en fonction des activités menées. Elles impliquent des ressources humaines, des moyens de production et financiers et des savoir-faire maîtrisés.

- **Forces** : ressources et/ou compétences ayant un avantage concurrentiel.
- **Faiblesses** : absence de plusieurs facteurs clés de succès avec les concurrents.

Le **diagnostic externe** répertorie les facteurs pouvant avoir un impact sur l'entreprise.

- **Opportunités** : L'environnement de l'entreprise peut exposer certains domaines stratégiques à se développer.
- **Menaces** : Certains changements en cours pourront avoir un impact négatif sur les actions de l'entreprise.

B/ Le benchmarking

Le **benchmarking** peut se traduire en français par « **analyse comparative** ». C'est une méthode de marketing et un outil de management de la qualité. Il sert à **rechercher et comparer les techniques de management et les modes d'organisation des entreprises concurrentes dans le but de s'en inspirer et d'en tirer profit**. [5] Le Benchmarking a été développé par la société Xéros dans les années 80 qui devait se prononcer sur un investissement majeur visant à moderniser la gestion de leurs stocks. Par la suite, **Xéros s'est intéressé aux pratiques les plus bénéfiques des concurrents et aux connaissances dans d'autres domaines**. En effet, les analyses comparatives peuvent être menées en interne entre départements ou entités ; et en externe, avec les différents distributeurs, fournisseurs et produits sur le marché des concurrents. Le principe est de comparer **les diverses normes objectives ou subjectives, quantifiées par des règles**, afin que les différentes personnes qui doivent mettre en œuvre le benchmarking aient la même méthode d'analyse. **L'objectif est de différencier les normes qui ne nécessitent pas de modifications de celles qui doivent être améliorées pour obtenir les meilleurs résultats**.

Toutes ces approches de gestion de projet et d'outils marketing, ont permis d'améliorer la qualité du travail, de gagner en productivité, et donc d'augmenter la rentabilité des industries dans un contexte concurrentiel.

III/ Les contributeurs du projet

Afin de mener à bien un projet, plusieurs acteurs sont indispensables et se doivent d'être compétents étant donné la complexité du travail. Ces acteurs se composent du comité de direction, du chef de projet et des équipes projets.

A/ Comité de direction

1/ Comité stratégique

Le comité stratégique procède à l'élaboration **de la stratégie de l'entreprise et au contrôle de sa mise en œuvre**. Il analyse ainsi **les projets de croissance externe et d'investissement pouvant affecter l'entreprise**. La mission du comité est axée sur l'accompagnement des managers et nécessite donc la coopération active de la direction générale. [5]

Les missions du comité stratégique sont :

- De **challenger** le conseil d'administration sur les stratégies à adopter entre les réunions qui lui sont consacrées.
- **D'entretenir** un échange permanent avec la direction générale sur le développement stratégique de l'entreprise et demander de manière proactive que l'ensemble du conseil d'administration soit avisé sur les sujets décisifs.
- De **contrôler** que la direction générale suit un processus de réflexion exhaustive et passe en revue toutes les alternatives envisageables.
- **D'accorder** au président du conseil d'administration de proposer ses initiatives à des intervalles plus courts que les réunions organisées régulièrement.
- De **convoquer** des experts afin de sonder le choix d'options stratégiques prévues.

2/ Comité de pilotage

Il oriente la **coordination des projets, des lignes de conduite ainsi que des objectifs, et participe au choix des équipes et des chefs de projet**. [5] L'une des premières tâches de ce comité est de **piloter le projet**. Pour cela, il examine son plan et sa charte, approuve son financement et détermine les données pour évaluer le succès. Il ne se soucie pas des contraintes quotidiennes mais constitue un **soutien essentiel à l'équipe** tout au long du projet notamment lors des réunions réunissant tous les contributeurs concernés. Il doit établir une **atmosphère positive et motivante** pendant la phase d'exécution étant donné qu'il est le "mentor" de l'équipe. Il joue le rôle d'intermédiaire avec la direction de l'entreprise si besoin pour l'ensemble de l'équipe projet.

B/ Chef de projet

1/ Ses missions

Le chef de projet est « **un cadre opérationnel ou fonctionnel de l'entreprise détaché à temps plein ou à temps partiel pour la durée du projet** ». [4]

Sa mission principale consiste au bon déroulement du projet. Il est en charge de vérifier que toutes les personnes incluses au sein du projet accomplissent les objectifs assignés. **Il est le garant du respect des délais, de la qualité et des coûts du projet en amenant des réponses à tout contre temps pouvant imputer ces trois critères essentiels**. [8] Il doit être capable de déterminer les besoins primordiaux des projets, de faire des plans de suivi précis et de les gérer au mieux. Il définit en même temps les objectifs, évalue les besoins, mesure les équipements nécessaires et observe les évolutions. Par conséquent, il devra :

- **Planifier** les activités du projet.
- **Construire** une équipe.
- **Déterminer** les facteurs de risque et les anticiper.
- **Allouer** les ressources humaines pour accomplir une tâche dans leur domaine de compétence.
- **Surveiller** l'avancement et l'achèvement du projet.
- **Rédiger** les documents nécessaires aux dossiers réglementaires.
- **Manager** les discordes au sein de l'équipe.
- **Gérer** les budgets et les délais.
- **Transmettre** tous ces éléments au comité de pilotage.

Il doit pouvoir signaler à tout moment de l'état d'avancement du projet et toujours savoir quelle est la prochaine étape. De plus, il **communique régulièrement et activement avec l'équipe, les gestionnaires de budget et la hiérarchie sur l'avancement du projet**. Effectivement, le chef de projet est responsable de l'ensemble du processus d'exécution du projet, de la planification jusqu'à la réussite. En raison de sa vision sur le long terme et de la stratégie nécessaire pour accroître les changements, il **supervise les directives à suivre**. Malgré les difficultés, il doit motiver, encourager son équipe et être force de proposition. Enfin, le chef de projet **collabore avec un groupe de partenaires venant d'autres départements de l'entreprise et voire même d'entreprises différentes ce qui implique** des connaissances et une culture large. De ce fait, il est le leader responsable du suivi et de la résolution des conflits notamment en sachant mener des réunions efficacement pour éviter les pertes de temps.

2/ Ses qualités

Le chef de projet doit avoir les **qualités et principes du leadership** indiqués dans le tableau 1 : [13]

Tableau 1 : Qualités de leadership d'un chef de projet

| | |
|--------------------------------|--|
| Se remettre en question | <ul style="list-style-type: none"> - Etre courageux et parler ouvertement - Etre curieux et ouvert d'esprit - Accepter le feedback et s'adapter |
| Défier le statu quo | <ul style="list-style-type: none"> - S'inspirer des meilleures pratiques et agir en conséquence - Apprendre des autres et valoriser la diversité - Apprendre en testant |

| | |
|------------------------------------|---|
| Travailler en équipe | <ul style="list-style-type: none"> - Avoir l'esprit d'équipe et agir dans l'intérêt de l'entreprise - Ecouter et communiquer - Permettre la prise de décision au bon niveau |
| Guider et relayer | <ul style="list-style-type: none"> - Savoir convaincre et mobiliser - Etre attentif à son environnement, détecter et transmettre les signaux - Partager le savoir, aider les autres à évoluer |
| Cultiver les talents | <ul style="list-style-type: none"> - Faire confiance, être intègre et transmettre un feedback constructif - Déléguer et responsabiliser - Révéler les potentiels |
| Mobiliser et inspirer | <ul style="list-style-type: none"> - Etre éthique, exemplaire et transparent - Penser avant tout au patient (pour le domaine de l'industrie pharmaceutique) - Partager une vision et donner du sens à l'action |
| Prendre ses responsabilités | <ul style="list-style-type: none"> - Etre digne de confiance - Prendre des initiatives et valoriser les réussites - Evaluer les risques et les signaler si nécessaire |
| Rechercher la performance | <ul style="list-style-type: none"> - Toujours proposer des solutions - Prioriser - Mettre en œuvre de manière efficace et mesurable |

C/ Equipe projet

1/ Ses missions

L'équipe est formée **du chef de projet et des membres en charge de son exécution**. Le nombre de personnes de l'équipe dépend **de la taille, de la portée ainsi que de l'envergure du projet et du calendrier des dates butoirs**. [5] De plus, l'équipe peut comprendre des collaborateurs externes comme des consultants, des travailleurs temporaires, ou venant en renfort d'autres départements ou d'autres entreprises de la même société.

En effet, les participants doivent :

- Savoir **travailler en équipe**.
- Organiser et animer des **réunions**.

- Collecter des **données utiles et importantes** pour les **analyser**.
- Communiquer et **conclure des résultats**.
- **Participer** aux objectifs fixés par le projet pour le mener à la réussite.

En outre, les membres de l'équipe doivent **s'adapter en permanence aux changements et être compétent techniquement** par le biais de formations. De ce fait, la diversité au sein d'une équipe multidisciplinaire requiert tout le savoir-faire du chef de projet. L'équipe est constituée de ressources dites humaines qui regroupe les personnes travaillant sur celui-ci. Tout d'abord, il faut évaluer quelles sont **les ressources fondamentales, leurs compétences et capacités de base pour travailler et les répartir** selon ces aspects sur le projet. [9] Il faut également **estimer le temps** complet ou partiel qu'elles consacreront au projet **sans le sous ou sur évaluer**. Les outils de planification peuvent aider à gérer et utiliser tous ces éléments dans l'organisation.

Une ressource peut être assimilée à **une nomination générique, l'agenda du projet, sa disponibilité, les compétences requises, le coût et les services associés**. Chaque tâche se voit attribuer les ressources et la charge de travail requises en termes de jours et de quantité (possibilité de binômes ou plus sur des activités). Ainsi, chaque ressource a une liste de tâches qu'elle doit faire, incluant **les dates de début et de fin de réalisation, les résultats qualitatifs et quantitatifs** à accomplir durant cette réalisation ainsi que le détail des personnes hiérarchiquement supérieures qui l'assisteront sur les activités.

2/ Gestion des personnalités

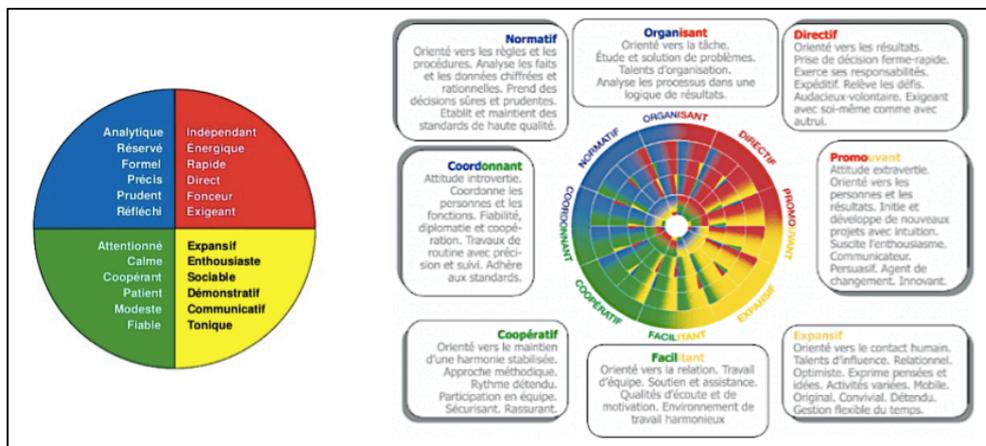
Il est également nécessaire en tant que chef de projet ou membres d'équipe, **d'adapter ses attitudes, ses actions et demandes selon la manière de fonctionner de la personne en face de soi**.

Ainsi selon la personnalité, certains vont aimer les éléments attestés, d'autres seront plutôt accés sur les émotions quand d'autres fonctionneront par la négociation. [14]

Un des options est **de gérer les collaborateurs selon un profil lié aux personnalisés identifiées par des couleurs notamment grâce au test « BeHave COMPASS »** permettant de :

- **Identifier ses points forts et les points de développement** au plan des attitudes et comportements.
- **Mesurer les écarts** entre sa personnalité et les autres types de personnalités.
- **Repérer sa capacité à s'adapter** à d'autres types de personnalités.
- **Comprendre ses limites** et sa manière de communiquer en situation de stress.

La figure n°9 décrit les différents types de personnalités par couleur ainsi que leurs fonctionnements dans le monde professionnel par le test « *BeHave COMPASS* ». A noter que de multitudes de tests similaires et traitant du même sujet sont également disponibles.



Une fois les différents acteurs du projet désignés, il est de leur ressort de mettre place et construire le projet dans sa globalité, planifier les études, gérer et suivre les équipes.

IV/ Construction et gestion d'un projet

A/ Différents types d'organisation d'un projet

Tout d'abord, il faut définir selon la configuration de l'entreprise, le type d'organisation le plus approprié. Il en existe plusieurs à savoir l'organisation d'un projet matriciel, avec un coordinateur, avec un facilitateur ou en task-force.

1/ Projet matriciel

Il s'agit d'une **organisation transversale** où chaque **chef de projet est en charge uniquement d'un seul projet** (Figure 10). Il est le garant de la bonne utilisation des ressources assignées au projet, cependant l'équipe projet reste rattachée à sa hiérarchie d'origine. [15] Mais, si l'ampleur du projet le nécessite, le chef de projet peut avoir la responsabilité directe d'une équipe de collaborateurs. De plus, si besoin, il peut constituer une unité de direction rassemblant plusieurs chefs de projet. Ce type d'organisation est d'abord adopté pour **les industries ayant un nombre varié et abondant de projets en même temps**.

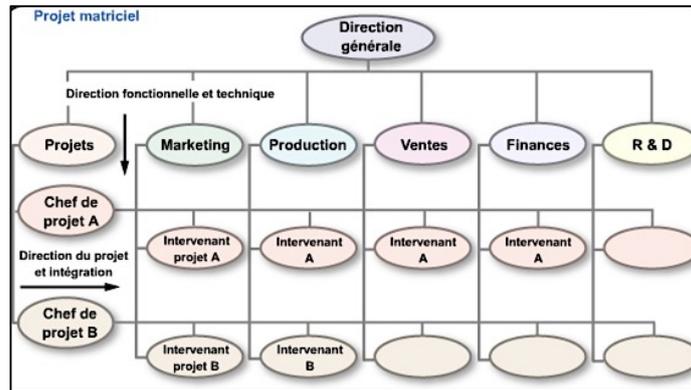


Figure 10 : Organisation de projet matriciel

2/ Projet avec coordinateur

Le chef de projet est sous la responsabilité directe de la direction générale sans aucune autre hiérarchique intermédiaire (Figure 11). **Il dispose d'une influence directe lui permettant de diriger seul sur les collaborateurs, de prendre des décisions et de les faire mettre à exécution par les équipes concernées.** Son autorité dépend de ses compétences et de son expertise. Ce type d'organisation est mise en œuvre lorsque les objectifs du projet sont considérés comme moins prioritaire par rapport à ceux liés au bon fonctionnement des différents départements spécialisés. [15]

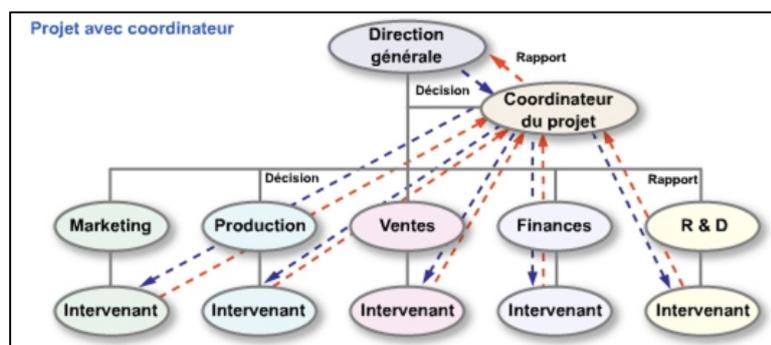


Figure 11 : Organisation de projet avec coordinateur

3/ Projet avec facilitateur

Le chef de projet **épaula la direction générale et peut faire des suggestions et diffuser les informations aux autres collaborateurs** mais il n'a cependant aucun pouvoir notamment en ce qui concerne la **gestion des ressources humaines** (Figure 12). [15] Ce type d'organisation, adaptée pour **des projets de petites envergures**, est possible quand la répartition du travail et la **communication** entre les différents départements de l'entreprise sont bien définies **et fonctionnelles**.

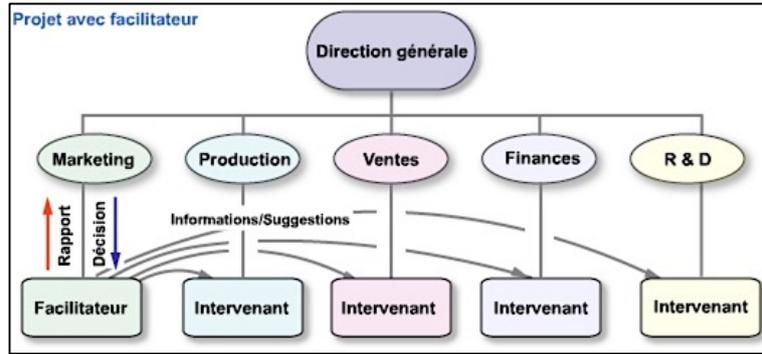


Figure 12 : Organisation de projet avec facilitateur

4/ Projet « task-force »

Le chef de projet **assume l'entière gestion du projet au sein d'une structure complètement autonome** (Figure 13). Il possède le profil du leader de l'entreprise devant **gérer les ressources disponibles et répondre à des enjeux précis**. Il dirige hiérarchiquement tous les collaborateurs impliqués dans le projet. Ce type d'organisation complexe est approprié pour **un projet de grande envergure**, qui implique le travail à temps plein de différents experts. [15]

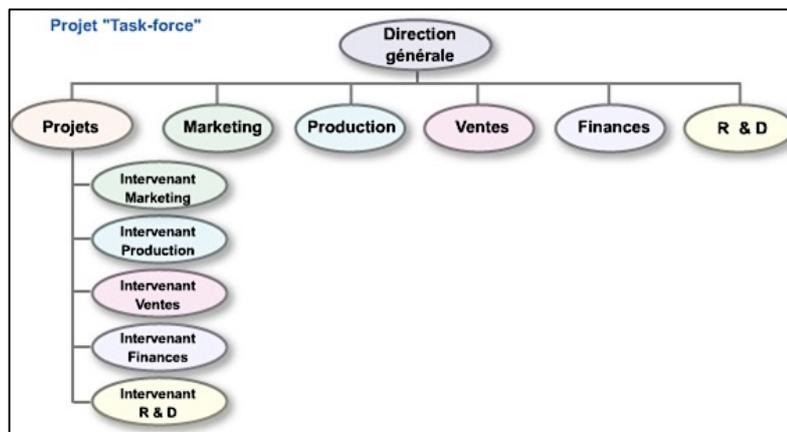


Figure 13 : Organisation de projet en "task-force"

Une fois que l'organisation hiérarchique du projet a été déterminée, il est nécessaire pour le comité de pilotage et notamment le chef de projet, de définir les objectifs, l'aspect budgétaire et le cadrage du projet.

B/ Définir les objectifs du projet

Un projet débute souvent à partir d'une **idée émergente** pouvant amener un bénéfice significatif pour l'entreprise en termes d'organisation, de coût, de qualité, et d'expertise. [6]

La création d'un projet provient de plusieurs raisons classées ci-dessous :

- **D'un besoin** : un projet né d'une idée dans laquelle l'entreprise voit un avantage
- **D'une difficulté** : après un échec, il est primordial d'identifier le problème et trouver une solution adéquate.

La première étape consiste à évaluer les avantages possibles (**domaine, coût, délai, qualité**) du projet pour l'entreprise par rapport à la situation actuelle. Les objectifs et résultats attendus du projet doivent être **concrets, évaluables, constructifs et motivants**. Lorsque cette évaluation est positive, le projet peut démarrer. Si le projet comprend l'acquisition et l'installation de nouveaux moyens et/ou de services, **la conception du projet doit impérativement commencer par la rédaction détaillée d'un document de cadrage correspondant au cahier des charges**. Il doit indiquer : [8]

- **Une introduction** avec les objectifs, l'état des lieux, le contexte, les besoins, les contraintes.
- **Les spécifications techniques respectives** : les ressources humaines et matérielles ainsi que leur disponibilité.
- **Les obligations et modalités diverses** : les délais, l'impact sur l'environnement de l'entreprise, les avantages / gains pour la société.
- **Les conditions financières** : la justification économique, le rapport coût/bénéfice, le budget alloué.

Ce cahier des charges permet de mettre en évidence les **forces et les faiblesses** du projet et de préciser les **avantages prévisibles** en termes de résultats par rapport aux objectifs initialement fixés. Les étapes clefs, les objectifs, la **certification (qui marque l'achèvement du projet), l'échéance, les contraintes « CQD » (coût, qualité, délais), les participants** doivent être identifiés. Il est nécessaire **d'évaluer la faisabilité technique, budgétaire et humaine** du projet. En effet des imprévus peuvent survenir lors de la phase d'exécution tels que des dépassements financiers ou de temps. [5]

Cette étape freinera le projet au départ, mais permettra **d'évaluer le risque d'échec** pour chaque risque identifié. Tous les détails du projet décrits ci-dessous peuvent être discutés et débattus lors de la **réunion de lancement du projet**, également appelée le **kick-off meeting**.

Une fois que toutes ces notions ont été définies, on peut alors commencer la planification des différentes activités du projet.

C/ Définir la liste des tâches

La première étape, qui est la plus sensible à effectuer, est d'établir **une liste de tâches à exécuter la plus exhaustive possible, qui sont les bases du projet**. En effet, si le planificateur oublie une tâche à cette période, il y aura des écarts entre le planning initial du projet et sa réalisation. Pour mener à bien ce travail d'identification des différentes tâches, l'utilisateur de fichier, se révèle être utile tel qu' : [7]

- Un **fichier Excel** comprenant une liste de tâches et des échéances importantes, complété d'un fichier Powerpoint avec les dates indispensables (pratique pour les projets simples).
- Un **fichier MindMapping** (pratique pour les projets complexes).

Une fois que la liste des tâches est établie, il faut les "**lier**" entre elles et les **trier** selon un ordre logique, chaque **tâche est reliée à une tâche précédente et à une tâche qui lui succède**. Il existe **quatre types de liaisons** servant à planifier : FD (fin à début), FF (fin à fin), DD (début à début), DF (début à fin) : [6]

- **FD – Fin à Début** : la tâche 2 ne peut pas commencer si la tâche 1 n'est pas achevée. **C'est le type de liaisons le plus couramment utilisé** désignant 90% des liaisons entre deux tâches. Par exemple, la rédaction d'un rapport d'étude ne peut pas commencer tant que l'activité au laboratoire n'est pas terminée.
- **FF – Fin à Fin** : la tâche 2 ne peut pas se finaliser tant que la tâche 1 n'est pas terminée. La tâche 2 se conclue à tout moment lorsque la tâche 1 est elle-même finie (elles ne sont pas obligées de se terminer en même temps). Par exemple, la libération d'un lot pharmaceutique ne peut pas se faire tant que tous les contrôles qualités n'ont pas été réalisés et approuvés.
- **DD – Début-à-Début** : la tâche 2 ne peut pas démarrer tant que la tâche 1 n'a pas commencé. Cependant la tâche 2 peut commencer à tout moment une fois que la tâche 1 est en cours. En effet, elle n'est pas obligée de débiter en même temps. Par exemple, une étude de stabilité à 6 mois ne peut pas débiter tant que l'étude de cette même stabilité à 3 mois n'as pas commencé.
- **DF – Début-à-Fin** : la tâche 2 ne peut pas se finaliser tant que la tâche 1 n'a pas commencé. **C'est le type de liaison le moins couramment utilisé**. Par exemple, on ne peut pas analyser un chromatogramme tant que l'ensemble de la solution n'a pas été injecté dans l'appareil.

Une fois la planification réalisée, il est alors important de définir les durées et contraintes des différentes tâches.

D/ Définir les durées et contraintes

Afin d'anticiper les problèmes divers liés à un projet, le manager doit réaliser plusieurs actions telles que :

- **Réaliser les différentes demandes** auprès du comité de direction.
- **Suivre l'avancée** avant la date de rendu des livrables.
- **Avoir des appuis** (humains, comité de direction, financiers, coordination) dans l'objectif de manager au mieux les activités.
- **Manager des réunions avec les collaborateurs** afin d'avoir leur opinion et discuter des coûts et délais pour anticiper les imprévus.

Concernant la **durée et la charge de travail**, elles pourront être quantifiées à l'aide des outils de planification de type Microsoft Project (MS Project), Basecamp, Teexma.

Sur **MS Project** il est possible **d'entrer automatiquement les durées des tâches sur le planning du projet** en question. Sur d'autres logiciels de gestion de projets, il faudra certainement **planifier les tâches et les dates directement dans les plannings des ressources**. L'évaluation de la charge de travail et de la disponibilité des ressources permettra d'établir la durée totale du projet.

De plus, certaines tâches peuvent avoir des **contraintes notamment de dates**. Par exemple, la péremption d'un lot clinique à **une date de fin au plus tard le 5 septembre 2021**. Il faudra donc ré-analyser le lot avant cette échéance. Il existe également d'autres types de contraintes comme : [1]

- **Début au plus tôt.**
- **Début au plus tard.**
- **A commencer le.**
- **A finir le.**
- **Fin au plus tôt.**
- **Fin au plus tard.**

Enfin, le projet implique des **tâches externes**. Il est possible de les rentrer instantanément comme **tâche classique** ou alors de les rentrer simplement en tant que « **jalon** » ou « **milestone** ». Ce sont des **tâches de durée nulle qui servent de validation** avant de commencer la suivante.

De ce fait, il est alors possible de définir et attribuer les ressources humaines et matérielles au projet.

E/ Définir et attribuer les ressources

La ressource humaine fondamentale pour l'organisation et la planification d'un projet est le manager ou le chef de projet. Il doit **savoir déléguer et demander sans imposer**. Il doit connaître **la liste des ressources à la fois humaine et matérielle disponibles pour le projet**. [6]

Chaque personne a une disponibilité spécifique ou une limite de charge maximale à respecter. Il convient donc d'évaluer **le nombre d'heures disponible chaque jour, le nombre de jours de congé et le temps maximal qu'une personne peut accorder à une tâche ou une activité définie**. [4] Pour une ressource matérielle, il convient de vérifier sa disponibilité selon le jour souhaité (si plusieurs services sont autorisés à l'utiliser) ainsi que son bon état de fonctionnement. Après avoir obtenu la liste des ressources, il est alors possible de **les affecter aux tâches voulues selon l'avancement (reste à faire) et leurs compétences techniques**.

F/ Suivi de projet et rapport d'avancement

Il est possible **de planifier le projet à l'aide des outils** décrits précédemment (partie II.D) afin de comparer le différentiel entre le prévisionnel et le réel (faisant parti des KPI) permettant ainsi une amélioration continue du projet. Ce suivi permettra la gestion **des réunions d'avancement dont les finalités sont de connaître la progression, de partager sur les points d'avancement** (propres ou proposition d'axes d'amélioration), de **garder les équipes motivées** (dans une perspective globale), **et de certifier des décisions (et leurs impacts)**. [5]

Le compte rendu de réunion doit idéalement être partagé pour les potentiels absents ou pour tenir informer le reste des équipes de l'évolution. Il est possible d'animer la réunion d'avancement en proposant des **solutions aux problèmes identifiés, souligner constamment les points positifs pour encourager les équipes et si nécessaire de faire participer des personnes externes** pour apporter des idées nouvelles, une nouvelle dynamique.

Cela peut alors amener en cas de succès ou d'échec, à clôturer le projet.

G/ Fin de projet

La **clôture du projet** qui permet d'indiquer la fin du celui-ci ainsi que son succès éventuel. Il permet d'organiser des événements afin de garder une cohésion d'équipe et un esprit corporatif. La clôture désigne non seulement **la fin du projet et ses résultats à analyser**, mais aussi le transfert vers le prochain projet ou vers les prochaines activités permanentes, si la phase du projet précède la phase opérationnelle.

Les paramètres effectués et analysés lors de la phase de clôture deviendront des ressources précieuses pour l'avenir, notamment lors d'un nouveau lancement de projet. [8] En plus de **l'analyse des facteurs financiers, commerciaux, ressources humaines et des facteurs techniques, le rapport de clôture doit également vérifier les écarts répertoriés par rapport aux prévisions du projet**. Les questionnements soulevés ci-dessous pourront être analysés à l'aide des outils décrits dans la partie II.C.

La fin d'un projet se conclue également par **un retour d'expérience (REX)**. C'est une méthode conçue pour **répertorier, examiner les anomalies, les écarts et tous les éléments (à la fois positifs ou négatifs) en identifiant la cause et le cheminement réalisé pour en tirer des leçons**. [1]

L'objectif est de concerter les acteurs majeurs du projet dans les semaines qui suivent la fin de celui-ci pour obtenir **un retour « à froid »**, c'est-à-dire une fois le projet en place.

Ce feedback permet d'éviter d'effectuer à nouveau les mêmes confusions lors des projets suivants, et féliciter ainsi les contributeurs au projet.

Dans cette partie, les généralités et les notions qui permettent de mener à bien un projet, de la naissance des idées jusqu'à la clôture de celui-ci ont ainsi été développées. Pour cela il a été vu la nécessité de définir des acteurs et une hiérarchie afin de cadrer le projet. Il est également indispensable de nos jours de s'aider de méthodes et d'outils de gestion de projet à tout stade d'avancement.

Dans la seconde partie de ce mémoire, ces notions abordées seront appliquées de façon concrète à un département de développement analytique d'une industrie pharmaceutique. Il sera alors possible d'évaluer la façon dont est géré un candidat médicament lors de sa phase de développement pharmaceutique, la gestion d'une équipe, la planification d'études à l'aide d'outils performants et complets ainsi que les enjeux scientifiques.

Partie 2 : Gestion du développement pharmaceutique d'un médicament

I/ Cas appliqué à la gestion de projet en développement analytique chez Servier

A/ Présentation du groupe

1/ Le groupe

Le **groupe pharmaceutique Servier** a été fondé à **Orléans** en 1954 par le Docteur Jacques Servier. Aujourd'hui, il est le deuxième groupe pharmaceutique français avec plus de 22 500 collaborateurs dans 150 pays. En 2020, son chiffre d'affaires s'élevait aux alentours de **4,7 milliards d'euros** et environ 25% de celui-ci est consacré, chaque année, à la recherche et au développement. Le groupe développe actuellement 31 candidats-médicaments. [16]

Les axes principaux de recherche concernent :

- **L'oncologie.**
- **L'immunologie.**
- **La neurologie.**
- **Les maladies cardiovasculaires.**
- **Les maladies du métabolisme.**

Les laboratoires **Biogaran, Egis, Pharlab, Swipha, Agios Pharmaceuticals** appartiennent aux **Laboratoires Servier**, ce qui permet la production de plus de 1500 spécialités génériques, couvrant ainsi de larges domaines thérapeutiques.

Une grande partie de l'activité est faite en France :

- Le **siège social** des laboratoires est situé à **Suresnes** (Hauts-de-Seine).
- Le **site de production** de la majeure partie des **principes actifs** est à Bolbec (Seine-Maritime).
- Les **quatre instituts de recherche** dont 2 sont en France (Paris et Orléans), un en Hongrie et un au Danemark.
- Un **site de production** est localisé à Gidy (Loiret) regroupant de même, un laboratoire de biologie clinique pour les tests de toxicologie et un centre d'appui stratégique pour la fabrication de lots cliniques.

2/ Le site Servier Orléans

Le site de Technologie Servier (TES) est situé à Orléans, à l'emplacement du premier laboratoire. Celui-ci est dédié au **développement pharmaceutique des candidats médicaments**. Il est séparé en deux avec d'un côté **la partie PEX DPH (Pôle d'EXpertise de Développement PHarmaceutique)** comprenant les services de synthèse, le développement galénique et analytique ; de l'autre côté, **la partie PEX PK (Pôle d'EXpertise Pharmacocinétique)** rassemblant la pharmacocinétique, le métabolisme, le biopharmaceutique ; Et enfin **les services supports** avec les ressources humaines, la direction du site, l'assurance qualité, les services généraux, le service HSE, les achats, la coordination sous-traitance (voir annexe 1). Le site concentre les **activités liées au développement de nouvelles spécialités pharmaceutiques et au management du cycle de vie des médicaments commercialisés**.

Le **département de développement analytique**, quant à lui, se prénomme : **Analytiques, Méthodes et Spécifications (AMS)**. L'activité du service concerne essentiellement les **études analytiques** dans le cadre **du développement pharmaceutique**. Les principales missions du département sont :

- Développer des méthodes d'analyse pour le **Principe Actif** et le **Produit Fini**.
- Déterminer une **stratégie de contrôle** pour le **PA** et le **PF**.
- Définir les **péréptions et les conditions de stockage** pour le **PA** et le **PF**.
- Fournir les **documents pour les dossiers réglementaires** : Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), Dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Le service possède également une **activité post-AMM** qui consiste à répondre à des problématiques de production (trouble shooting). Il peut s'agir **d'activités ponctuelles** ou alors **plus complexes** nécessitant une organisation en mode projet qui concernent aussi bien le PA et le PF.

L'ensemble des missions du département AMS, permettant de comprendre la gestion d'un projet pharmaceutique, seront détaillées dans leur ensemble dans **la partie I.B**.

B/ Gestion de projet dans le département de développement analytique

1/ Généralités

Afin de bien comprendre les rôles de chaque entité au sein d'un site de développement pharmaceutique, il est important de visualiser le circuit d'un potentiel candidat médicament de sa conception à sa commercialisation.

La figure 14 présente les étapes nécessaires à l'élaboration d'un médicament depuis la découverte d'un principe actif jusqu'à la production industrielle. Ce processus d'élaboration implique de nombreuses relations entre les services montrant ainsi la complexité d'un projet.

- **Recherche** : il s'agit d'obtenir un **principe actif d'intérêt pour une cible pharmacologique** par des **études physico-chimiques et pharmacologiques** approfondies. La **planification** est plutôt réalisée à **court terme** car elle est dépendante des résultats, notamment du screening. En effet ces premiers résultats sont difficilement prévisibles étant donné le peu de recul et d'informations sur la nouvelle molécule.

- **Evaluation pré-clinique (cinétique, toxicologique, pharmacologique)** : le composé va être soumis aux exigences réglementaires afin de prouver **son activité pharmacologique, sa non toxicité, son efficacité**. La planification est ici importante car les études sont dépendantes de la disponibilité des animaux. Il faut donc anticiper ces études afin d'intégrer les règles éthiques et de respect du bien-être animal. [17]

- **Pharmacotechnie industrielle**
 - **Développement analytique** : les équipes **développent et valident des méthodes analytiques** (Exemples : méthodes des substances apparentées, l'uniformité de teneur, la dissolution) pour les principes actifs et les produits finis. Tout cela va permettre, par la suite, **le transfert des méthodes pour l'analyse des lots cliniques** par les laboratoires de contrôle qualité du groupe Servier. Enfin il faut faire **le suivi des études de stabilité qui varient de 3 ans à 6 ans** selon le stade de développement et les besoins du projet. Elles renseignent sur **la durée de péremption, les conditions de stockage et de transport, ou encore les précautions d'emploi**.

 - **Développement galénique** : Il consiste à élaborer une forme pharmaceutique (étapes de pré-formulation et formulation) afin de passer **d'une molécule active à un médicament**. Il faut adapter le mode d'administration à la posologie tout en ayant un produit stable respectant les spécifications. [18]

- **Evaluation clinique**
 - **Phase I** : Evaluer la tolérance et la sécurité à petite échelle chez le **volontaire sain** (100 personnes). Estimer la dose maximale tolérée. [19] [20]

- Phase II : Evaluer l'efficacité et la tolérance à court terme (2 ans) afin de déterminer la dose optimale sur **des personnes malades** (200 personnes).
 - Phase III : Evaluer et comparer le **rapport bénéfique / risque** du nouveau traitement par rapport aux médicaments déjà commercialisés dans la pathologie en question. Les études sont réalisées à long terme (4 ans) sur un plus gros échantillon de personnes malades (1 000 personnes de pays différents ou plus).
 - Phase IV : Evaluation des **effets indésirables post-AMM** au sein de la population en générale (plusieurs milliers de personnes). C'est le travail de la **pharmacovigilance**.
- **Pré-développement industriel** : il comprend la **transposition d'échelle** (passage de lots de taille laboratoire à des lots de taille pilote), **la fabrication des lots pilotes et la validation du procédé pour le dossier d'AMM**.
 - **Développement industriel / Production** : il comprend la **transposition industrielle** (passage de de lots de taille pilote à lots de taille industrielle), **la production des premiers lots commerciaux, ainsi que la validation du procédé**.

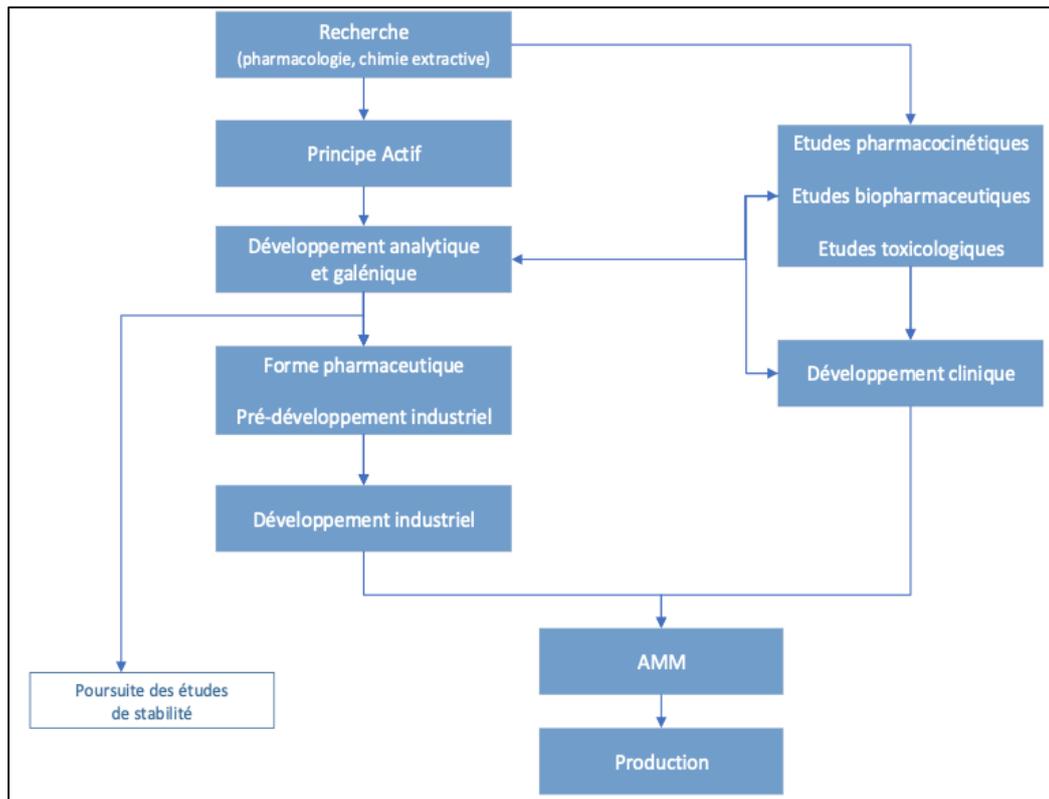


Figure 14 : Les grandes étapes du développement pharmaceutique et industriel

2/ Les différents types de projets

Au sein du département AMS, plusieurs types de projets concernant un candidat médicament peuvent être gérés :

- **Nouvelle molécule** : le PA sera développé phase par phase en vue d'aboutir à la commercialisation d'un nouveau médicament. Ce sont les projets les plus couramment gérés, demandant le plus de temps et de ressources (financières et humaines).
- **Nouvelle forme galénique** d'un médicament déjà commercialisé (extension d'AMM).
- **Nouvelle indication thérapeutique** d'un médicament déjà commercialisé (extension d'AMM).
- **Rachat ou co-développement d'une nouvelle molécule** d'un concurrent, d'une start-up ou d'un partenaire (rachat lorsque la molécule est en cours de développement ou une fois l'AMM obtenue).
- **Vente d'un projet** qui n'est plus en lien avec les orientations stratégiques de l'entreprise à un autre laboratoire.

Dans le cas d'une nouvelle molécule, un plan de développement complet est planifié sur une longue durée mobilisant un grand nombre de personnes aux compétences variées. Dans les autres cas, notamment une extension d'AMM, un cycle de développement simplifié est planifié. Seules les études nécessaires aux exigences réglementaires propres à l'objectif décrit seront réalisées.

3/ Planification du projet

Lors du **lancement de la phase de développement**, il est difficile d'anticiper les imprévus et de gérer efficacement l'avancement des projets sans visibilité. Or, il faut savoir optimiser et réduire les temps de développement. C'est pour cela qu'une **planification à l'aide d'outils et de techniques de management de projet** deviennent indispensables. De manière générale, il faut garder à l'esprit **l'objectif principal** d'un projet qui est l'obtention de l'AMM. Pour arriver à cela, le développement de nouvelles molécules s'appuie sur trois critères : **qualité, délais, coûts**. La planification permettra, ici, la **rentabilité du projet** par anticipation des études à mener et donc un gain de temps tout en respectant les échéances (deadlines) ainsi que la mise à disposition des livrables. Celle-ci doit assurer le **bon enchaînement des tâches** et d'éviter l'oubli d'études dû aux **changements fréquents** dans le planning.

Il faut également **déterminer les KPI** (Keys Performances Indicators) qui seront réévalués tout au long du projet. Ils servent à **mesurer l'efficacité globale d'un projet** selon plusieurs critères définis au préalable (changement de phase, jalons à respecter, coût, performance, temps passé sur un projet).

Ils sont en général utilisés de manière permanente et peuvent évoluer selon l'évolution du projet. La planification permettra aussi de suivre **l'avancée des étapes clefs** notamment le **GO/NO GO** d'une phase à l'autre, la **rédaction de l'IMPD** (dossier supportant les études cliniques visant à prouver la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament) et du **dossier d'AMM**.

L'étape suivante sera la **construction du plan standard** de développement par l'équipe CMC (Chemistry, Manufacturing and Controls) leader découlant sur le **plan analytique** élaboré par l'équipe des coordinateurs projets analytiques. Le plan de développement CMC d'un projet est basé sur un plan standard, valable pour tous les projets en cours d'un même domaine thérapeutique car ils suivent le même cheminement. Le but est de **respecter au maximum les objectifs définis** par celui-ci notamment au niveau des durée des études, du temps passé (**charge**) et des ressources. En effet, en définissant ces critères il est alors possible d'estimer le **coût du projet**. De ce fait, si des déviations apparaissent pendant le développement, il faudra le justifier car il y aura une répercussion sur le budget alloué. Ce plan standard est créé sous forme d'un Gantt à l'aide d'outils du type MS Project ou encore RTP pour le département AMS.

4/ Le risque d'échec en industrie pharmaceutique

Comme énoncé ci-dessus, il est également important **d'évaluer le risque d'échec d'un projet**. Les probabilités de succès d'un médicament au cours de chaque phase de développement doivent être étudiées. D'autant plus qu'il faut accepter le fait que le travail et l'énergie consacrés à un projet peuvent quand même aboutir à l'arrêt de celui-ci. Il faut donc avoir une certaine connaissance du management de risques encourus (Figure 15). En effet, la réussite d'un projet dépend en partie de la stratégie adoptée notamment de **l'objectif économique**. Les nouvelles molécules doivent être à la fois **efficaces et efficaces**, c'est à dire efficaces à un coût raisonnable afin que l'investissement soit le plus rapidement amorti. Par ailleurs, l'acquisition rapide de connaissances autour du médicament est cruciale afin de rentabiliser les frais engendrés au plus vite et donc de diminuer les risques d'échec. [21] [22]

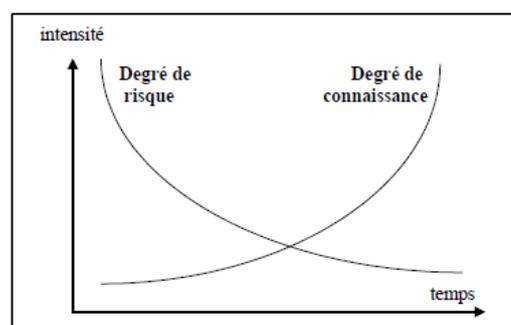


Figure 15 : Evolution de la connaissance et des risques dans les projets

Le tableau 2 met en évidence **les probabilités de succès d'un projet par phase**. Les chiffres proviennent de portefeuilles d'analystes financiers et de publications de firmes pharmaceutiques. [23]

On observe que la **majorité des échecs** surviennent en **phase pré clinique, 1 et 2**, lorsque la molécule doit être certifiée sans danger, active, formulable pour obtenir un médicament (phase pré clinique), sans effets secondaires graves (phase 1) et efficace, concurrentielle sur le marché (phase 2 et 3).

Parfois il faut savoir abandonner plusieurs projets en phases précoces qui ne seront pas viables, pour pouvoir réussir à amener **les plus prometteurs à la commercialisation**. Par ailleurs, il paraît évident que plus l'on avance dans les phases de développement, plus le taux de réussite et donc d'obtenir l'AMM augmente. Un médicament, arrivant en phase 3, a **60 % de chances d'obtenir son AMM** et donc d'être commercialisé. [22]

Tableau 2 : Probabilité de succès des projets pharmaceutiques en fonction de leur phase

| Stade de Développement | Recherche | Pré clinique | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 | Enregistrement |
|------------------------|-----------|--------------|---------|---------|---------|----------------|
| Probabilité de succès | / | 3-5 % | 10 % | 30 % | 60 % | 90 % |

Le tableau 3 permet un parallèle entre probabilité de succès d'un projet et le coût de celui-ci. Comme expliqué plus haut, un projet non viable mais que l'entreprise ne souhaite pas arrêter va coûter beaucoup d'argent qui ne pourra pas être rentabilisé par une potentielle commercialisation.

Tableau 3 : Coûts moyens des projets pharmaceutiques en fonction de leur phase

| Stade de Développement | Recherche | Pré clinique | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 | Enregistrement |
|-----------------------------------|-----------|--------------|---------|---------|---------|----------------|
| Coût de la phase | / | 6 M\$ | 12 M\$ | 12 M\$ | 100 M\$ | 40 M\$ |
| Coût des échecs (arrêt du projet) | 230 M\$ | 65 M\$ | 44 M\$ | 28 M\$ | 70 M\$ | 4 M\$ |

Effectivement, il faut bien comprendre **l'évolution du coût du projet**. Celui-ci mobilise un **investissement important d'argent au départ** par la quantité de **PA** (et de matières premières) utilisé pour les tests de phase pré-clinique. Ensuite ce coût diminuera en phase 1 et 2 étant donné que plus on avance dans le stade de développement et moins de PA sera utilisé. Puis ce coût remontera à nouveau en **phase 3 lors des études cliniques** réalisées à grande échelle (niveau européen pour l'Europe) et sur de très longues périodes (3 à 5 ans) sur le **PF**. **L'investissement majeur au début et à la fin du projet**, représente un budget très conséquent pour les entreprises pharmaceutiques.

Cette caractéristique importante aura des répercussions sur la gestion du projet et donc sur le pilotage qui se traduit par **des jalons « Go/No Go »** (Figure 16). Selon l'augmentation des coûts et la diminution des risques, l'arrêt ou de la poursuite du projet sera décidé. Ces jalons Go/No Go permettent de décider si le développement de la molécule est poursuivi ou non en récoltant toutes les données, minimisant ainsi le risque avant d'engager d'autres dépenses. Cette décision est généralement prise à un niveau stratégique par **le comité de pilotage** du projet selon la base des données projets apportées par les différents chefs de projet (CMC leader, pharmacocinétique, clinique). [22]

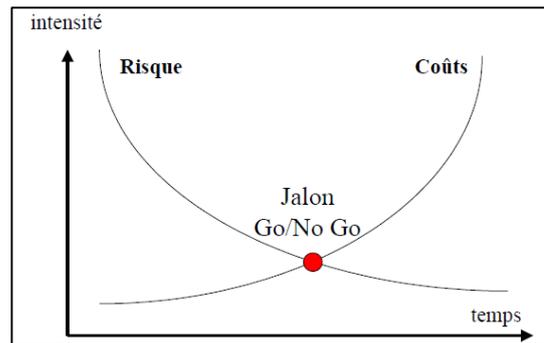


Figure 16 : Localisation des jalons Go / No Go en fonction du risque et du coût du projet

Enfin, au vu du coût et de la durée des projets, il est parfois difficile pour une firme de les financer seuls. C'est pour cela que de plus en plus de **partenariats** sont créés avec d'autres entreprises afin de partager les frais engendrés puis dans un second temps, de récolter les bénéfices commerciaux. Ces partenariats permettront également de **partager et de compléter les expertises** entre les collaborateurs.

C/ Organisation au sein du département de développement analytique

Lorsqu'un nombre notable de collaborateurs est amené à consacrer du temps à un projet de façon plus ou moins conséquente, il est important d'établir une coordination entre eux, de définir les règles et les responsabilités de chacun en matière de prise de décisions. De ce fait, il existe plusieurs manières de fonctionner selon le rôle du chef de projet par rapport au reste de l'équipe. Le choix dépend alors du type et du nombre de projets à gérer simultanément, de l'organisation hiérarchique au sein de l'entreprise et des ressources humaines disponibles. Au sein de Servier, l'organisation est de type « **projet avec coordinateur** » (voir partie 1.IV.A.2).

1/ Organisation hiérarchique

Le département AMS est composé de **plusieurs équipes** :

- L'équipe des **coordinateurs projets analytiques (CPA)** travaillant sur la gestion des projets.
- **Les trois équipes analytiques**, chacune dirigée par un manager de proximité.
 - o La première comprend l'ensemble des **analystes**.
 - o La deuxième rassemble les **cadres experts métiers (CEM)**.
 - o La dernière se compose des **interlocuteurs sous-traitants (IST)**.
- Une équipe est spécialisée en **biotechnologies**.
- Une équipe **support, qualification et maintenance (SQM)**.

Dans le but de mieux visualiser l'organisation du département, un organigramme a également été créé (voir annexe 2). Enfin, afin de mieux comprendre les différents métiers et rôles de chaque corps de métier du département, voici un descriptif synthétique. [24]

❖ Directrice de département :

Elle recense les besoins liés à **l'activité à moyen/long terme** (les ressources, le matériel, les locaux) et identifier les besoins de recrutements et de formations du département. On a ici l'aspect de **prévision et d'anticipation**, caractéristiques indispensables d'un leader. Cela permettra de **proposer et de présenter les budgets** nécessaires à la réalisation des **objectifs du département** (ressources, investissement et fonctionnement). On définit ainsi la stratégie du « **make or buy** » pour gérer les opérations réalisées en interne ou sous-traitées selon la répartition budgétaire.

❖ Coordinateurs projets analytiques (CPA) :

Les CPA **pilotent la conduite scientifique et documentaire** de la partie analytique des projets (gérés en internes, sous traités ou spécifiques (lots de référence, médicaments génériques)) **en coordination** avec les chefs de projet CMC, les experts analytiques et les affaires réglementaires. Concernant **la conduite scientifique**, le CPA définit le **plan de développement analytique**, tenant compte des objectifs et des requis réglementaires.

Il vérifie alors la qualité des données afin d'assurer une **cohérence scientifique** (fiabilité, traçabilité) et **réglementaire** (pharmacopée européenne, ICH, GMP). Concernant **l'aspect documentaire**, la rédaction des résultats analytiques obtenus est communiquée au chef de projet CMC. Le CPA assure donc **la qualité des données pour les livrables et les dossiers**. De plus, il s'occupe de **la gestion des questions** (des agences françaises, européennes, mondiales) **sur les dossiers post-AMM**. Enfin il anime des réunions pour chaque projet piloté avec les différents responsables d'études des autres entités analytiques.

❖ Managers de proximité :

Le manager de proximité veille à faire **progresser l'expertise de son équipe** dans le cadre des projets analytiques ainsi que dans **leurs développements personnels** (autonomie, épanouissement). Il pilote une équipe multidisciplinaire tout en assurant **une cohésion d'équipe**.

Il doit également assurer le **suivi de performance (KPI)** en anticipant et gérant les aléas : retards divers, modifications de planning dû à une urgence sur le projet. Il **coordonne le planning des équipes** en allouant les **ressources humaines** selon les priorités stratégiques et les compétences des analystes. De plus, il organise des réunions de suivi des études et des comptes rendus afin d'assurer la **communication sur leurs avancements**. Pour cela, il emploie **des outils de communication** (tableaux de bords, outils de planification opérationnelle).

❖ Cadres expert métier (CEM) :

Il assure **le développement, la validation et le transfert des méthodes d'analyses** des PA et des PF ; les **analyses de lots** ; la réalisation des **études de stabilité** en cours de développement. Il **rédige les protocoles analytiques** et **suit la réalisation des analyses** au laboratoire. De ce fait, il communique avec le manager de proximité pour la planification des études. Il participe avec les CPA à la rédaction des techniques analytiques et des spécifications. Il **rédige donc les rapports d'études analytiques** avec **les données** générées par les analystes tout en **assurant leur cohérence** avec les protocoles techniques. Enfin il peut alors conclure **sur la conformité et/ou l'acceptation** des résultats obtenus.

❖ Techniciens / analystes :

Ils s'occupent du **développement, de la validation, du transfert de méthodes analytiques** pour les principes actifs et les produits finis. Ils analysent également **les lots de référence** ainsi que les échantillons pour les **études de stabilités**. Ils assurent **la qualité des données** conformément aux **procédures opératoires standards** et aux **protocoles techniques analytiques** en mettant en œuvre des techniques chromatographiques, spectroscopiques ...

Avec le cadre expert métier, ils participent ou approuvent des techniques d'analyse. Ils contribuent alors à la relecture afin d'**assurer la cohérence avec les données brutes obtenues**. Ils peuvent aussi **rédiger des procédures, des modes opératoires**. De plus ils renforcent la **traçabilité des analyses** en renseignant les **documents et outils prédéfinis** (cahier de laboratoires, formulaires électroniques).

❖ Interlocuteurs sous-traitants (IST) :

Les interlocuteurs sous-traitants sont les garants de la **coordination de l'étude** entre le sous-traitant et les équipes analytiques. Ils élaborent le **cahier des charges** (types d'étude, objectifs, lots concernés) en collaboration avec le CPA et assurent le lien avec la CST (coordination sous-traitance). Ils **rédigent et gèrent les protocoles d'étude de stabilité, d'études analytiques de transfert** ainsi que le document d'instruction qui transcrit les procédures opératoires standard de TES pour l'usage du sous-traitant. Ils s'occupent de la **rédaction des rapports d'études sous-traitées**. Ils établissent des **rapports opérationnels** aux managers de proximité et aux CPA. Enfin ils suivent et tracent les données obtenues en garantissant leurs **qualités**.

❖ Support, Qualification et Maintenance (SQM) :

L'équipe SQM est en charge de la **qualification des installations, des locaux et du matériels** utilisés par les équipes analytiques. En effet, ils **réalisent les qualifications et les maintenances des équipements** de laboratoire y compris le matériel de métrologie, les enceintes climatiques ainsi que le stock de pièces détachées. Ils **réceptionnent du matériel** (préparation de l'installation, gestion, communication avec les interlocuteurs concernés). Ils sont également en charge de l'encadrement des fournisseurs lors de leur venue sur le site (maintenance, prévention, réparation). Enfin ils sont les garants de la bonne tenue du parc matériel analytique et de la cohérence avec la qualité requise.

2/ Interactions autour du projet

La gestion et le management de projet se fait en interaction entre tous les collaborateurs d'AMS et même ceux externes au département (Gidy, Bolbec, Paris). Tous les acteurs seront ici présentés ainsi que les étapes dans lesquelles ils sont sollicités durant le cheminement du projet.

Tout d'abord, le comité de pilotage va choisir parmi ses membres un CMC leader qui sera le chef global du projet. Une **demande** sera faite du CMC leader vers le CPA qui sera assigné sur la partie développement analytique du projet selon sa disponibilité et sa charge de travail. Le CPA va alors **construire le plan analytique (découlant du plan standard) et son tableau de bord pour la planification du projet et son avancement**.

Un **kick-off meeting** aura lieu (voir partie 1 IV.B), servant de réunion de lancement avec les acteurs principaux c'est à dire **le CMC, le CPA et le CEM assignés au projet, les managers, les supérieurs hiérarchiques ainsi que les autres services concernés** où seront abordés :

- La présentation du projet.
- Les objectifs.
- Les acteurs associés.
- Les contraintes et les problématiques.
- Les risques.
- La rédaction **d'une fiche de cadrage**.
- La rédaction du **Target Product Profil (TPP)** du **développement Quality By Design (QBD)**. Ce document est un résumé du contenu du développement pharmaceutique du médicament.
- Un brainstorming peut également être réalisé selon les sujets discutés.

Par exemple, si un choix de sel doit être déterminé (ce qui n'est pas le cas pour chaque candidat médicament) le département ASMP sera associé au projet. Ce choix de sel sera nécessaire pour avoir un produit sous sa forme la plus stable et la plus soluble. L'analyse des impuretés du produit sera aussi réalisée par le département de synthèse si nécessaire et la formulation (choix de la forme galénique) par le département de la galénique. **L'avancée du projet se fait donc en collaboration étroite entre les services** et les résultats de l'un détermine la progression des autres.

Ensuite en AMS, les études analytiques vont pouvoir commencer dès lors que **le CPA aura rédigé le cahier des charges** (voir partie 1 IV.B). Le **CEM** commence alors à rédiger un **protocole** pour chaque étude du projet à faire au laboratoire et en **faire le suivi** en assistant l'analyste si besoin au fur et à mesure. Pour cela le **CEM doit communiquer en permanence avec les managers de proximité** (qui gère l'équipe des analystes et des CEM) pour **planifier l'étude selon les priorités, les échéances à respecter, la disponibilité des ressources**.

Selon ces aspects et l'organisation multi-projets du département, il faut savoir que **le planning est en général revu quotidiennement ou de façon hebdomadaire** (des réunions entre les managers y sont dédiés), il n'est jamais fixé dans le temps, accentuant la complexité de sa gestion. Ce planning est managé via **HOPE qui est construit sous la forme d'un diagramme de Gantt** (voir partie 2 III.C).

Un **analyste sera alors attribué à l'étude** conformément à sa charge de travail, sa disponibilité et ses compétences (selon les machines, les logiciels et les techniques utilisées pour réaliser l'étude). Une fois cela appliqué, il prendra la suite des opérations pour effectuer l'étude. Il faut savoir que la durée des études varie de 5 jours à plusieurs semaines ouvrables en proportion de la complexité et du protocole (par exemple un délai d'attente pour observer des résultats).

Le **CEM rédigera son rapport** selon les **informations transmises par l'analyste** et les **résultats, les conclusions tirées**. Il peut alors remonter les informations au CPA qui les communiquera à son tour au CMC leader. Il y a donc un **mouvement descendant puis ascendant dans la transmission des avancées du projet**.

De plus, tout au long du projet il y a des réunions d'avancement et de suivi. Tout d'abord, les **réunions projets** organisées par les CPA. Elles ont pour but d'aborder **l'avancement** de leurs projets respectifs, les **difficultés rencontrées**, les **évolutions** ou les **arrêts** de projets éventuels. Les managers et chefs des autres départements du PEX DPH cités ci-dessus y sont conviés afin de communiquer le cheminement de leurs activités en lien avec le projet.

Ensuite il y a les **points d'avancement entre les CPA et les CEM** qui ont aussi pour objectifs de discuter de l'avancée des études, les retards ou problèmes rencontrés.

De plus, des réunions de suivi sont aussi organisées entre les **CPA et les CMC leader** toutes les deux semaines afin de discuter de la **progression des jalons/échéances critiques (GO/NO GO)**.

Il y également des réunions planifiées pour les **résolutions de problèmes ainsi que les analyses de risques du projet**. En effet, les CPA participent aux analyses de risques sur les projets et peuvent être amenés à fournir des éléments **pour le calcul de la rentabilité du projet**

Enfin des réunions mensuelles dites « **réunions d'entité AMS** » abordant des sujets divers ou l'avancement de certains projets plus en détail afin de tenir informer toute l'équipe.

En outre, il y a aussi des échanges qui sont réalisés avec les autres de site de Servier notamment **ORIL qui est le site situé à Bolbec**. Il s'occupe de la **synthèse du PA à petite échelle pour les études réalisées au laboratoire ainsi qu'à grande échelle pour le développement industriel**. Il y a également des échanges avec **LDI qui est le site de Gidy** s'occupant du **transfert des méthodes** pour l'industrialisation à grande échelle et la production.

De ce fait, des réunions sont également réalisées avec ces sites comme des points de suivi sur des thèmes spécifiques avec **les affaires réglementaires** (Paris), avec Gidy sur le **pré-développement industriel** ou encore avec la **pharmacocinétique sur l'avancée des études toxicologiques**.

Enfin des réunions avec **les équipes projet globale de Servier** (Paris) sont planifiées deux fois par an environ.

De plus, afin de rester compétitif et performant, les acteurs du projet se doivent de **se former régulièrement et de façon continue sur de la gestion de projet, le leadership, les outils de management et de planification, lire des revus et magazines dédiés au management ...**

Pour finir, la fin d'un projet se conclue par un **Retour d'Expérience (REX)** (Voir partie 1 IV.E). Cette réunion va aider à **lister et comprendre les anomalies, les problèmes ainsi que les retours positifs**. Ce feedback permet d'éviter d'effectuer à nouveau les mêmes erreurs lors des projets suivants et anticiper les potentiels problèmes.

D/ Circuit des phases d'un projet

Le site TES est responsable de la **documentation** nécessaire à la **constitution de la partie qualité des dossiers réglementaires de chaque projet**. Pour cela le centre doit mettre en œuvre toutes les études utiles pour obtenir **les livrables attendus**. Les principales études vont être :

- Les **développements de méthodes d'analyse PA et PF**.
- La **validation de ces méthodes d'analyse**.
 - Le transfert des méthodes développées et validées.
 - L'analyse des lots non cliniques et de référence.
 - L'obtention des propriétés physicochimiques.
 - La réalisation des études de stabilité.

Le département AMS a donc le rôle de **définir, organiser, construire, suivre et garantir les livrables** issus de ces études. En effet, il existe, aujourd'hui, **8 grandes phases dans le cycle de vie d'un produit** développé chez Servier :

- Phase PCCS (Pre Clinicale Candidate Selection).
- Phase PCC (Pre Clinicale Candidate).
- Phase I.
- Phase Iia.
- Phase Iib.
- Phase III.
- Enregistrement.
- Post-AMM.

A chaque phase correspond un nombre d'activités qui ne **sont pas pilotées par la phase du projet mais par les actions à entreprendre dans ces phases en anticipation des besoins des phases suivantes**. Par exemple en phase PCC, les études nécessaires pour l'étude clinique de phase I sont réalisées.

Chaque activité décrite dans le planning projet analytique est reliée à une échéance gouvernée par un « **Jalon Critique** ». C'est une **échéance correspondant à une activité qui ne peut pas être réalisée sans l'accomplissement des tâches qui la précède**.

S'il n'est pas réalisé, il entraîne un décalage des activités suivantes voire du projet en lui-même. Toute alerte sur ce jalon est considérée comme une alerte sur le projet pouvant entraîner un **NO GO vers la phase suivante**. [25] Il peut également y avoir des conséquences intermédiaires comme le décalage du planning projet ou la re-planification d'études.

Tous ces éléments vont se traduire par **la mise en place sous HOPE** (*outil de planification opérationnelle*, voir partie II.D) **d'un planning de développement détaillé avec les jalons et les liens inter métiers** (intra et inter site). De plus, cette planification comprend la **mise en place des études sur l'outil à partir de modèles d'étude**, leurs positionnements, les **attributions de ressources** humaines et matérielles et la **gestion des échéances** (détaillé dans la partie II).

Le but d'une planification, ici, est de définir des besoins, anticiper, décrire les études à réaliser, attribuer les ressources humaines et matérielles, gérer des envois de produits, tout en tenant compte de l'ensemble des exigences du projet.

1/ Phase PCCS

Lors de cette phase, le jalon critique sera **l'analyse du premier lot de toxicologie** prévue en début de phase PCC.

Activités mises en œuvre pour la gestion du projet

Dans un premier temps, il sera nécessaire de **collecter les informations sur le nouveau projet**, son domaine thérapeutique, sa structure, sa formule, son code, son schéma de synthèse, les modes d'administration, les doses. De plus, il faudra récupérer des informations auprès des fabricants du PA (Sites Servier France : *Paris IDRS* et *Bolbec ORIL*) sur **les méthodes existantes ainsi que tout aspect analytique pertinent** (stabilité, sensibilité), et les décisions d'utiliser ou non cet existant en fonction des objectifs et des besoins réglementaires.

Dans un second temps, il faudra **construire le plan de développement analytique** (découlant du **plan standard**) en positionnant les études à réaliser tout en tenant compte des objectifs, des phases de développement et des requis réglementaires qui matérialisent les échéances et les jalons critiques. Sa construction est basée sur une **structure constituée de blocs qui sont des activités et des tâches**, chacune étant un **ensemble d'actions avec des prérequis, un processus et des résultats** à atteindre bien identifiés. [25]

La détermination d'un plan standard est très utile. Il permet de **résumer les connaissances, les règles et les définitions d'une organisation de développement pharmaceutique et sert de modèle pour la création de chaque plan spécifique**. De plus, il contient toutes les activités requises pour développer le projet, leurs liens, les points de décision et jalons, leur durée estimée (en l'absence de problèmes ou contraintes), le responsable organisationnel de chacune.

Enfin, il est alors possible **grâce aux outils de planification de calculer la durée totale du projet**.

Dans un troisième temps, Il conviendra de consigner tous les éléments analytiques collectés dans un **document GED** (Gestion Electronique des Documents). Cela permettra de **préparer un cahier des charges** décrivant les objectifs du projet et les études à réaliser par les équipes analytiques. Les chefs de projets définiront les travaux à réaliser avec l'appui des experts métiers (*Orléans TES, Bolbec ORIL, Gidy LDI*). Ils devront **tenir compte des besoins et des possibilités des laboratoires partenaires** qui mettront en œuvre ces méthodes par la suite et des justifier les techniques et les processus au regard de la phase de développement et du réglementaire. Ainsi il pourra être possible de rédiger des livrables (pour le dossier d'IMPD) et d'envoyer des premiers lots pour le département de toxicologie.

Le dernier point sera **la communication et les échanges** avec les CMC leader sur le projet ainsi que la planification de réunions de suivi régulières avec les CEM de TES (AMS, ASMP, Galénique) ainsi que des autres sites (ORIL, LDI) (voir partie 2 I.C.2).

Etudes réalisées par les laboratoires analytiques

Lors de cette phase PCCS, différentes études sont réalisées au laboratoire du département AMS pour la plupart des candidats médicaments en développement :

- **Mesure du pKa, logP, logD** par l'appareil « Sirius » (à 37°C).
- Détermination de **la solubilité en fonction du pH** par l'appareil « Sirius » (à 37°C).
- Etude de **choix de sel** (département ASMP en lien avec AMS).
- **Spectre UV en fonction du pH entre 250 et 700 nm** pour les études de photo-toxicologie.
- **Etudes de stabilité** support pour déterminer **la péremption** du premier lot de toxicologie réglementaire (département AMS et ASMP).
- **Développement d'une méthode d'analyse pour le dosage du PA et des substances apparentées**. Des dégradations volontaires sont mises en œuvre sur le PA pour obtenir les produits de dégradation potentiels. De ces études découlent les conditions de conservation du produit vis-à-vis de la lumière.

2/ Phase PCC

Jalons critiques (commun aux phases PCC, I, IIa, IIb)

Les **jalons critiques**, communs aux phases PCC, I, IIa, IIb, qui seront nécessaires au bon déroulement du développement du candidat médicament sont :

- **L'analyse du T0 de stabilité du PA** en tant que support à l'IMPD.
- **L'analyse du T0 de stabilité du PF** en tant que support à l'IMPD.
- Le début du transfert analytique vers ORIL (Site de Bolbec).
- Le début du transfert analytique vers LDI (Site de Gidy).
- **Le début de rédaction de l'IMPD de phases I, IIa, IIb, III.**

NB : Bolbec et Gidy sont les sites de Servier qui analysent les lots cliniques de PA et de PF.

Etudes réalisées par les laboratoires analytiques

Lors de cette phase PCC, différentes études sont réalisées au laboratoire du département AMS pour la plupart des candidats médicaments en développement :

- Le **développement des méthodes analytiques** (*détaillé dans la partie II.B.5*).
- Les **études de stabilité du PA en tant que support à l'IMPD** (livrable).
- Les **études de stabilité du PF en tant que support à l'IMPD** (livrable).
- **Analyse de l'ICH Q3D(R1) : L'analyse des différents impuretés élémentaires** présentes dans le PA est réalisé par ICP-MS. Une dose « standard » de 2 g/j est prise par défaut. [26]

3/ Phase III

Jalons critiques

Les **jalons critiques** de la phase III, qui seront nécessaires au bon déroulement du développement du candidat médicament sont :

- **T0 de stabilité du PA** (3 lots cliniques) pour l'AMM.
- **T0 de stabilité du PF** pour l'AMM.
 - o 3 lots cliniques
 - o 3 lots pour la stabilité à la lumière (notamment pour répondre aux directives brésiliens)
 - o Stabilité pour les transports
 - o Stabilité pour les petits et grands conditionnements
 - o Stabilité pour le milieu hospitalier
- **Début de transfert analytique vers ORIL** (Site de Bolbec) et **vers LDI/LSI** (Site de Gidy).
- Mise à disposition de **la documentation pour la rédaction de l'AMM.**

4/ Phase post-AMM

Jalons critiques

Il faut **répondre aux questions sur les dossiers post-AMM** notamment en définissant avec les équipes des affaires réglementaires des réponses à apporter aux agences pour **la recevabilité d'un dossier**. Il est également nécessaire de préparer des dépôts pour les dossiers à l'international et apporter des éléments pour la gestion des variations.

5/ Commun à toutes les phases de développement

Gestion transverse des équipes

Au fur et à mesure de la réalisation des études au laboratoire, les CPA devront rédiger **les résultats analytiques** obtenus, en accord avec la demande et les requis réglementaires pour les dossiers. Les **documents supports (SOP : procédure opératoire standard)** à la réalisation des études devront également être mise à jour selon les requis qualité (chaque SOP a une date à partir de laquelle elle ne sera plus valide et devra donc être revue). Il y a aussi **des échanges de façon hebdomadaire entre les CPA et les managers de proximité sur le planning du laboratoire**, qui évolue constamment. Et enfin, une **synthèse de l'avancement des projets** doit être faite pour les équipes dont AMS et pour le CODIR.

Gestion des documents techniques de façon électronique (GED)

La **GED** permettra la rédaction de **fiches d'étude** pour le laboratoire, des **SOP**, des **rapports** (stabilité, développement, validation), des **dossiers des lots de référence analytique**.

Gestion de la sous-traitance

Le développement pharmaceutique par **des compagnies sous-traitantes** de type **CRO (Contract Research Organisation) ou CMO (Contract Manufacturing Organisation)** peuvent concerner, soit **la totalité** d'un projet ou alors **certaines phases de développement**, comme celles de **phase III**. En effet ce sont les étapes les plus critiques, étant donné leurs stades d'avancement et les pertes financières majeures en cas d'arrêt du projet. Chez Servier, notamment en AMS, **l'équipe des IST** est spécialement dédiée aux relations avec les sous-traitants, allant de l'appel d'offre au suivi des études.

Sur la quasi-totalité des projets (80 %) le groupe Servier engage des partenariats avec ces sociétés sur **les études cliniques** (en majorité de phase III comme expliqué précédemment) ainsi que sur **les études de stabilité**. De nos jours, en France, les CRO/CMO contribuent **pour 17 % des coûts du développement total des médicaments**. Ces entreprises suivent une évolution similaire aux industries pharmaceutiques avec une croissance exponentielle en termes de fusion et de chiffre d'affaires. [21]

E/ Gestions des études au laboratoire

Dans cette partie sera abordée la gestion des différents études réalisées au sein d'AMS **nécessaire au développement pharmaceutique du projet jusqu'à la commercialisation**. Cela permettra d'en comprendre l'utilité et la complexité dans la gestion et le management d'un projet.

1/ Etudes sur le principe actif

Tests d'identification

Pour les nouvelles molécules chimiques, **les tests d'identification** doivent permettre de vérifier **la totalité de la structure proposée**, c'est-à-dire **l'identification de la partie organique** du composé, la **configuration** du produit et le choix **du sel** (si nécessaire). Les tests d'identification sont réalisés par **deux méthodes séparatives** différentes (HPLC/UV, HPLC/MS, GC/MS). « *L'identification uniquement par un seul temps de rétention chromatographique, n'est pas considérée comme spécifique* ». [27]

Etude de stabilité à la lumière

Les dégradations volontaires sur une **poudre et/ou une solution** permettent le développement de la méthode d'analyse et **l'extrapolation les conditions de conservation du PA** notamment la précaution de conservation à l'abri de la lumière. « *Les échantillons doivent être exposés à une illumination d'au moins 1,2 million de lux-heures [...] fournissant une énergie intégrée d'au moins 200 watt-heures/mètre carré* ». [28] Cette étude est réalisée sur un seul lot (trois requis pour le Brésil). **Si le produit présente une sensibilité à la lumière il faut alors le préciser sur les conditions de conservation.**

Etude de stabilité pour l'analyse des impuretés

Les résultats analytiques doivent être fournis pour tous les lots du PA utilisé pour les essais cliniques, d'innocuité et de stabilité.

Pour la péremption du produit, on prend par défaut **une conservation inférieure à 30°C**. Cette condition est confirmée ou retirée suite aux résultats de stabilité. Puis, il faut suivre **l'ICH Q3A(R2)** [29] « *Toute impureté à un niveau supérieur au seuil d'identification de la nouvelle substance médicamenteuse doit être déclarée selon l'annexe 1* » (Voir annexe 3).

Etude des substances apparentées

Les substances apparentées sont les impuretés organiques qui ont pour origine les intermédiaires / sous-produits de synthèse et les produits de dégradation. Les techniques analytiques utilisées sont des techniques séparatives comme **la chromatographie sur couche mince, la chromatographie liquide, la chromatographie en phase gazeuse, l'électrophorèse capillaire** (voir les ICH Q6A et Q3B(R2)).

Etude de la teneur en eau

Ce test est important lorsque le **PA est hygroscopique ou qu'il se dégrade à cause de l'humidité**. Les critères d'acceptation peuvent être justifiés à l'aide **de données sur les effets de l'hydratation ou de l'absorption d'humidité**. Il est préférable d'utiliser une méthode de détection spécifique à l'eau comme **la méthode de Karl Fischer** (voir les recommandations de **l'ICH Q6A**).

Ré-analyses des lots de développement et des lots de référence

Quatre mois avant l'échéance (i.e. *DLU : Date Limite d'Utilisation du lot*) est envoyé un document où sont listés les lots venant à péremption. Les CPA en charge des projets définissent avec l'aide des collaborateurs, quels lots doivent être ré-analysés en renseignant un fichier. Les résultats sont alors compilés dans celui-ci pour effectuer les prélèvements nécessaires. Les managers avec l'aide des CEM planifient alors les analyses et font un retour aux CPA quant aux dates prévues.

2/ Etudes sur le produit fini

Tests d'identification

Dans les lignes directives actuelles, les tests d'identification sont listés sans réelles explication. Ainsi, les laboratoires doivent réaliser tous les tests décrits dans **la technique d'analyse**. [27]

Dans la majorité des cas, il existe 3 tests d'identification :

- **Chromatographie liquide par temps de rétention** (identification 1).
- **Chromatographie liquide par spectrophotométrie UV** (identification 2).
- **Chromatographie sur couche mince (CCM)** (identification 3).

Etude de stabilité à la lumière

Ce test permet d'extrapoler les conditions de conservation du PF en suivant la même méthode utiliser avec le PA. Les études de stabilité sont à réaliser **sur chaque formule utilisée en clinique** dans les conditions **ICH Q1B**. [28] Cette étude est réalisée de façon séquentielle :

- Sur le **PF en vrac**.
- Sur le **PF dans son emballage primaire** si une sensibilité est avérée en vrac.
- Sur le **PF dans son emballage secondaire** si une sensibilité est avérée en emballage primaire.
- Sur **trois lots** (requis pour le Brésil) pendant le développement (phase I à III) puis confirmé en phase III sur un deuxième lot (proche de l'industriel).

Etude de stabilité pour l'analyse des impuretés

Lors de la rédaction du protocole, il faut décrire de la façon la plus exacte possible **l'objectif de l'étude** (stabilité support IMPD, AMM) car les recommandations ne seront pas les mêmes. Pour la péremption du produit, on prend par défaut **une conservation inférieure à 30°C**. Cette condition est confirmée ou retirée suite aux résultats de stabilité. Puis, il faut suivre **l'ICH Q3B(R2)** [30] : « *Tout produit de dégradation observé dans les études de stabilité menées dans les conditions de stockage recommandées doit être identifié lorsqu'il est présent à un niveau supérieur aux seuils d'identification indiqués dans l'annexe 1* » (Voir annexe 4).

Spécifications des produits secondaires

Un produit secondaire sera spécifié si [27] :

- Il présente une **teneur supérieure** au seuil ICH d'identification.
- C'est un produit de **dégradation potentiel susceptible d'augmenter en cours de stabilité** et de dépasser le seuil des autres produits.
- C'est un produit détectable avec un coefficient de réponse défavorable par rapport au PA.

3/ Développement de méthode

De nouvelles exigences réglementaires, développées dans l'ICH Q14 [31], recommandent de développer selon la stratégie **AQbD (Analytical Quality by Design)**. Le développement de méthode analytiques est nécessaire **pour développer des produits, pour mesurer les attributs de qualité critiques et pour garantir la qualité des produits finaux**. Ces analyses seraient modifiées ou améliorées tout au long du cycle de vie du produit en raison des activités d'amélioration continue.

4/ Robustesse

La robustesse d'une méthode d'analyse est « *une mesure de sa capacité à **supporter sans conséquence de petites variations des paramètres internes à la méthode** (pH, débit). Il s'agit de variations de l'ordre de grandeur de celles qui pourraient se produire lors de la mise en application de la méthode en conditions normales d'usage* » [32]. La robustesse sert alors à **évaluer la fiabilité d'une méthode dans ses modalités d'usage quotidiennes**. [33]

Les études de robustesse concernent les **méthodes séparatives** (HPLC, SFC, GC, électrophorèse) ou **non** (potentiométrie) et sont appliquées à tous les stades du développement (PCC jusqu'à l'AMM).

5/ Validation de méthode analytique

L'objectif de la validation d'une procédure analytique est « *de démontrer qu'elle est adaptée pour son usage* » [33]. Il faut ainsi déterminer **l'intervalle de dosage d'une procédure analytique** et garantir qu'elle peut **délivrer, en routine, des résultats suffisamment proches de la « vraie » valeur**. La validation de méthode est définie par certaines caractéristiques telles que **la linéarité, la fidélité, la justesse, la spécificité, la répétabilité, la reproductibilité, l'exactitude, la limite de détection, la limite de quantification, la robustesse**. Ces termes cherchent à démontrer la fiabilité de la méthode dans son environnement de travail pour le PA et le PF.

6/ Etudes de stabilités

Ces études consistent à réaliser un **vieillessement accéléré du produit** afin d'étudier son comportement ainsi que **la dégradation du principe actif**, sur le court et long terme, dans des conditions décrites dans **l'ICH Q1A(R2)** de température et d'humidité (Tableau 4). Elles serviront dans un second temps à déterminer les conditions de conservation du médicament ainsi que sa durée limite de conservation, c'est-à-dire **la date de péremption** du produit. [34]

Tableau 4 : Conditions climatiques des études de stabilité

| Etude | Conditions de stockage | Période de temps minimum |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Long terme | 25°C ± 2°C/60% HR ± 5% HR | 12 mois |
| Intermédiaire et long terme | 30°C ± 2°C/65% HR ± 5% HR | 6 mois |
| Accéléré | 40°C ± 2°C/75% HR ± 5% HR | 6 mois |

Enfin il existe plusieurs types de conditionnement : **vrac industriel, extrême de transport, hospitalier, en remplissage minimum/maximum pour les piluliers, en blister.**

7/ Lots de référence analytiques

Les lots de référence, toxicologiques, d'articles de conditionnement sont des prélèvements conservés pour fournir un échantillon afin de réaliser des contrôles analytiques et garder un échantillon du produit fini dans son conditionnement final. Ils suivent **la réglementation des BPF**. [35] Un **fichier Excel, mensuel**, renseigné par les CPA permet la **gestion sous HOPE** (outil de planification) par les managers de toutes les activités de ré-analyse des lots. Cette gestion comprend la mise en place des études, la date de rendu au plus tard du livrable, l'attribution des ressources et la gestion des dates des échéances. Les **données brutes** sont ensuite relues et validées par l'assurance qualité. [25]

8/ Transfert analytique

Un transfert analytique consiste à **transférer une méthode d'un laboratoire donneur à un ou plusieurs laboratoire(s) receveurs**. Ces transferts font partie intégrante du développement d'un principe actif ou de produit fini. "Un transfert analytique est un processus complet depuis la décision de qualifier un laboratoire pour une méthode validée jusqu'à son habilitation effective par un laboratoire ayant la maîtrise de la méthode". [36]

Un transfert d'une technique analytique d'un principe actif ou d'un produit fini dans sa totalité ou partiellement, pourra s'effectuer :

- **De l'entité AMS** (laboratoire donneur) vers **un ou plusieurs autres laboratoires analytiques du groupe Servier** (laboratoire(s) receveur(s)).
- **De l'entité AMS** (laboratoire donneur) vers **un ou plusieurs laboratoires sous-traitants** (laboratoire(s) receveur(s)).

II/ Outils et méthodes stratégiques utilisés en développement analytique

Certains outils et méthodes stratégiques sont utilisés lors du développement analytique, quel que soit le stade d'avancement, pour répondre à **des problématiques particulières ainsi que dans le but d'avoir une vision plus globale du projet**. C'est le cas **du SWOT** qui est appliqué à la fois par les CMC leader et les CPA.

Une autre méthode plutôt accès marketing, appelée le « **bencharming** » est également employée en développement pharmaceutique par les CMC leader et les CPA notamment lors des congrès. Cela se traduit par des **partages de pratiques avec d'autres sociétés pharmaceutiques**.

L'utilisation et le fonctionnement de ces outils et méthodes stratégiques sont décrits et expliqués dans la partie 1.II.E.

III/ Outils de planification opérationnelle utilisés en développement analytique

A/ OPX2

OPX2 est l'outil géré par l'équipe de planification et les CMC Leader. Il reprend les paramètres du **plan standard** (suivi des charges de travail des ressources, durées des études, plannings détaillés des projets, jalons) permettant ainsi une **consolidation des projets** pour la direction. Il rend possible une **planification mono-projet** avec une saisie des temps passés si besoin.

Il permet un **management du planning et des coûts** ainsi qu'un suivi rigoureux de l'avancement des projets. Il est en effet principalement utilisé pour la gestion financière des projets.

Les études rentrées vont permettre la planification sur HOPE via une communication entre les deux outils. Effectivement, les informations rentrées sur OPX2 vont ainsi se synchroniser sur HOPE pour pouvoir ensuite utiliser l'outil.

B/ MS Project

MS Project est principalement utilisé par les CPA pour avoir **le planning de leurs projets** (environ 5-6 projets gérés par CPA) et en suivre **l'évolution** (les plannings des projets, les différents livrables de chaque phase et les jalons). En effet il va permettre une **gestion détaillée des plannings des projets** sous format d'une vue Gantt et d'une vue projet/ressource.

Cependant le management de projets sur l'outil ne rend possible **qu'une utilisation en mono-projet et non multi-projets** par rapport à l'organisation des projets en AMS.

C/ Excel

Excel est géré dans un premier temps par la manager de l'équipe des CEM. Il fait l'interface entre la demande des CPA et le travail fourni par les CEM. Un **prévisionnel est indiqué sur le planning Excel qui renseigne les durées et les dates des études**. La manager de l'équipe des techniciens prend alors le relais pour assigner l'étude au(x) technicien(s) qui aura(ont) les compétences techniques les plus appropriées pour réaliser l'étude (possibilité de binômes selon l'étude réalisée). Ce fichier Excel fait également la liaison avec HOPE notamment grâce au prévisionnel. Enfin Excel permet ici **une gestion multi-projets**.

D/ HOPE

L'outil HOPE a été développé à partir d'un « **progiciel** », c'est-à-dire depuis une base et il a été ensuite adapté et construit par rapport aux besoins des utilisateurs de Servier. C'est l'outil principal utilisé au sein du département AMS.

1/ Profils

HOPE a été développé et créé avec **plusieurs types de profils distincts (Administrateur, Manager, Utilisateur) spécifiquement pour Servier, par les créateurs de l'outil**. Ces profils ont chacun des rôles et des responsabilités qui ont été définis et qui sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Rôles et responsabilités de chaque profil sur HOPE

| Administrateur | Managers | | | Utilisateurs |
|--|--|---|---|---|
| | CPA | Managers | CEM | Techniciens |
| <ul style="list-style-type: none">- Création de modèles- Définit les charges et durées de chaque modèle | <ul style="list-style-type: none">- Appliquent un modèle à un projet thérapeutique- Renseignent les échéances des activités sur un projet | <ul style="list-style-type: none">- Renseignent les dates, les ressources pour chaque activité d'un projet- Modifient la charge si besoin selon la durée de l'activité- Mettent à jour le statut des activités / tâches et en informe les CPA et les CEM- Vérifient chaque semaine le Time Tracking de leur équipe | <ul style="list-style-type: none">- Renseignent les dates de début et de fin de chacune de leurs tâches et activités (protocole et rapport) | <ul style="list-style-type: none">- Renseignent leur temps passé chaque semaine |

HOPE est utilisé conjointement par tout AMS, pour supporter principalement **l'ensemble de la planification opérationnelle, la gestion du temps passé, gérer les tableaux de bords ainsi que les KPI**. Plusieurs étapes ont été nécessaires en amont de la planification sur l'outil pour préparer la gestion des projets et optimiser l'organisation entre tous les collaborateurs.

Dans un premier temps, il a fallu **mettre en place un glossaire** référençant toutes les activités du département et leurs tâches associées. En effet ce glossaire sert de racine à l'outil car lors de la création de modèles d'étude, les activités et tâches sont choisies seulement à partir de ce glossaire. Il faut savoir qu'une centaine d'activités sont réalisées par projet quelques soit le stade de développement (préclinique à post AMM) en comptant les études de stabilité et les études gérées par la sous-traitance, c'est-à-dire les **activités des projets thérapeutiques** et les **activités supports**.

Ce glossaire a été mis en place afin d'avoir des **activités et des tâches harmonisées** au niveau de l'appellation et que cela soit ainsi parlant pour tous les utilisateurs. Celui-ci a lui-même été construit à partir du **plan standard et analytique** du département AMS.

Dans un deuxième temps, il a fallu créer des modèles qui serviront à la planification des études, des activités et des tâches de chaque projet en cours de développement sur HOPE. En effet, un **modèle d'étude représente une étude à réaliser (Exemple : solubilité dans différents milieux) découpé en activité(s) et subdivisés en tâche(s)**. L'activité porte en général le même nom que le modèle. Une exception est faite pour les modèles de stabilité où l'intitulé des activités porte le nom de la sortie de stabilité (T3M, T6M ...).

Chaque activité comporte plusieurs tâches, qui permettent de la détailler et de préciser son niveau d'**avancement**, à savoir pour la majorité des cas, la rédaction d'un **protocole** par le CEM, l'analyse au **laboratoire** par l'analyste et la rédaction du **rapport** par le CEM (Figure 17).

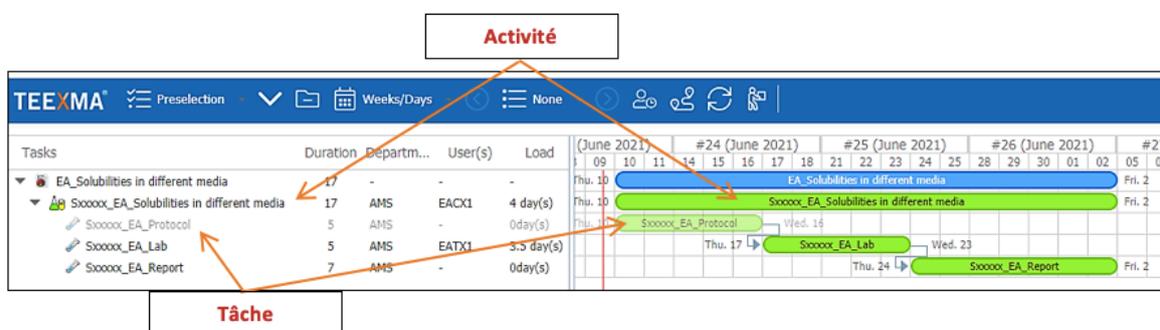


Figure 17 : Exemple de création d'un modèle sur HOPE

D'autres études au laboratoire pour la même activité ou le même projet peuvent être réalisées par d'autres départements selon la spécificité. C'est donc pour cela que devant chaque activité et/ou tâche, est mentionnée le nom de l'entité (ici **EA = Equipe Analytique** pour le département AMS). Il y a donc **trois niveaux de visibilité** sur un projet, à savoir **l'étude, l'activité et la tâche**.

Chaque projet est visible sous une vue « **Diagramme de Gantt** ». Une fois qu'un modèle a été créé, il suffit de le choisir dans le menu déroulant et **d'insérer celui voulu à l'étude du projet correspondant**. Ici l'étude se nomme « *CA Registration follow up* », et le modèle choisi, comprenant une activité et des tâches associées, est le développement d'une méthode de dissolution (*Dev_Disso*).

Toutes les activités ou tâches d'un modèle peuvent être reliées entre elles par un lien (une activité ne peut pas être reliée à une tâche). Celui-ci peut par exemple permettre de lier deux tâches entre elles qui **sont séparées par une durée à respecter** (voir partie 1 IV.C).

Enfin l'échéance, si elle existe, est également positionnée, elle est représentée par un point d'exclamation entourée de noir. **Cette échéance marque la date limite à laquelle doit être réalisée la dernière tâche prévue** (Figure 18 : le rapport de la méthode de développement rédigé par le CEM).

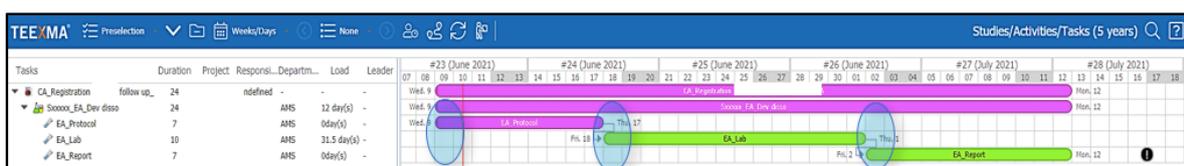


Figure 18 : Exemple d'une planification via un diagramme de Gantt sur HOPE

L'activité est alors planifiée à ce stade. Les **managers de proximité** prennent ensuite le relais pour :

- **Positionner aux bonnes dates les activités et les tâches sur l'étude** en accord avec les demandes des CPA et des CEM et en fonction des urgences de certains projets.
- **Assigner les ressources humaines** selon leurs domaines de compétence et leur disponibilité aux activités et aux tâches.
- **Ajuster la charge de travail des ressources. En effet celles-ci peuvent travailler à 100 % de leur temps ou moins** (par exemple à 50% s'ils sont en binôme).
- **Ajuster la durée** des activités si besoin. Effectivement il peut y avoir un complément d'analyse à effectuer, l'activité sera alors moins longue que ce qui était prévu dans le standard.

NB : Cette gestion de projet est réalisée à partir d'une vue « Gantt » pour plus de simplicité mais comme expliqué dans les objectifs, il est également possible de gérer cela via une vue « tableau » sur HOPE.

Enfin, tous les utilisateurs de HOPE (CPA, CEM, managers, analystes) doivent renseigner leur temps passé dans un onglet intitulé « **Time Tracking** » de façon quotidienne ou hebdomadaire (Figure 19). Ils sélectionnent les activités sur lesquelles ils ont travaillé durant la semaine, soit sur des projets thérapeutiques ou support, et **renseignent le temps passé sur chacune d'elles**.

| Resources / Tasks | | Study | Mon. | Tue. | Wed. | Thu. | Fri. | Sat. |
|-------------------|-----------------------------|---|------|------|------|------|------|------|
| MESS_OR | | | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| ⊖ | DPH - AMS_Operational Activ | IA_Operational activities (global activities)_NOPERATIN | | | | | | |
| ⊖ | DPH - AMS_Operational Activ | IA_Operational activities (global activities)_NOPERATIN | | | | | | |
| ⊖ | DPH - AMS_Training | IA_Training (Global) / new name 14/03/19_NTRAIN | | | | | | |
| ⊖ | DPH - AMS_Operational Activ | IA_Operational activities (global activities)_NOPERATIN | | | | | | |
| ⊖ | DPH - ASMP_Operational Acti | IA_Operational activities (global activities)_NOPERATIN | | | | | | |

Figure 19 : Vue d'une ressource gérant son temps passé sur HOPE

3/ Tableaux de bords

HOPE est un outil complet dans le sens où il permet la gestion et le **suivi d'indicateurs de performance c'est-à-dire les facteurs clefs de succès ou KPI**. Il est possible de **générer les tableaux de bords des équipes et/ou des projets qui sont composés d'un ensemble d'indicateurs qui vont servir à contrôler l'avancement du projet ainsi que les imprévus** (voir partie 1 II.C.1). Ces tableaux de bord vont inclure :

- Le **numéro du projet** (chez Servier, les projets sont identifiés par un numéro).
- Le **nom de l'étude et de l'activité/tâche du projet**.
- La **charge de travail réalisée par rapport à ce qui était prévu**. Cela permet de déterminer un **prévisionnel** qui est très important et utile dans le suivi de l'avancement du projet.
- La **durée de chacune des activités et tâches** du projet également par rapport à ce qui était prévu. Un prévisionnel sera donc aussi réalisé afin de notifier un retard / un imprévu dans l'avancement du planning ou de l'anticiper.
- Les **ressources humaines planifiées sur un projet ou une activité transverse** ainsi que leur **pourcentage de charge de travail attribué**. Cela permet de donner une vue globale au manager de proximité sur l'occupation de son équipe et de pouvoir également planifier des formations selon la demande.

Par la suite, les managers vont pouvoir réaliser **une extraction de ces tableaux de bords** afin de répertorier le temps passé de chaque collaborateur (CPA, CEM, analystes) sur les projets techniques, les projets transverses, les formations. Cela donnera lieu à une synthèse qui sera présentée aux équipes et aux supérieurs lors des réunions d'avancement de projet (voir partie 2 I.C.2). Ces extractions vont aider **au suivi des indicateurs de performance ainsi qu'au budget alloué au projet**.

IV/ Intérêt de la gestion de projet en développement pharmaceutique

Ce manuscrit a permis d'aborder la notion de gestion de projet appliqué au développement analytique d'un médicament dans une industrie pharmaceutique. Il est possible ainsi de faire un bilan des avantages et limites du management de projet mise en application chez Servier.

Concernant les avantages, la gestion de projet permet d'estimer la faisabilité d'un projet et de mettre en évidence, par exemple, un manque de budget ou de ressources à allouer. Ainsi, la gestion de projet implique une planification globale de projet, avec un suivi détaillé pour chaque étude, ce qui permet d'estimer les délais et d'anticiper les problèmes, les besoins, les risques.

De nos jours il paraît indispensable de se munir d'outils de gestion de projet permettant la gestion, en mode multi projets, de la disponibilité et la charge de travail des ressources humaines, de générer des tableaux de bords avec suivi des indicateurs de performances (KPI), du coût du projet et indirectement de sa qualité. Ainsi si le projet est parfaitement préparé, avec des objectifs définis, le risque de perdre du temps inutilement est diminué. Les coûts liés à un gain de temps, primordial dans un contexte concurrentiel fort, sont également mieux maîtrisés. La gestion de projet permettra aussi une meilleure communication entre les différents acteurs du projet qui transmettront plus efficacement les informations pertinentes. En effet, si les collaborateurs visualisent via des outils de gestion, l'avancée des tâches, ils pourront ainsi mieux organiser leur travail et l'enchaînement d'études, améliorant la collaboration entre les différents départements. La vue globale du projet permet également au chef de projet une prise de décision et une anticipation facilitée. Par exemple si une activité prend plus de temps que prévu sur le planning, il peut demander l'ajout d'une ressource humaine supplémentaire pour respecter les jalons.

Cependant il existe aussi des limites au management de projet. Tout d'abord, une organisation harmonieuse peut être compliquée à trouver entre tous les départements lorsqu'une entreprise déploie un nouvel outil tel que HOPE. Chaque collaborateur doit avoir un rôle défini selon son profil et ses compétences afin d'optimiser au mieux le travail sur l'outil. Il faut également se former régulièrement, se tenir au courant des avancées techniques et technologiques, ce qui n'est pas forcément évident pour tous les collaborateurs.

De plus il peut être difficile de trouver un chef de projet qualifié avec une expertise complète dans la gestion de projet. Bien que de nos jours les formations de type masters se développent sur le thème de la gestion de projet et du management, il faut du temps pour se forger une expérience et une expertise.

Un autre inconvénient de la gestion de projet concerne le budget alloué, qui ne permet pas toujours d'avoir du renfort supplémentaire (des consultants par exemple) lors d'une surcharge de travail. Le chef de projet n'a pas « d'autorité » hiérarchique pour la mise à disposition des ressources, il y a donc une négociation à mettre en œuvre.

Enfin concernant les outils de planification il est parfois compliqué de gérer plusieurs projets à la fois, de nombreux outils ne permettent qu'une gestion dite « mono projet » et non « multi projet ». De plus certains outils sont quelques fois très complexes à utiliser par la multitude de paramètres qu'ils proposent. Il est donc important d'avoir des connaissances et compétences avancées en informatique. Une expertise technique peut être mise de côté si elle est jugée inutile ou trop coûteuse, ce qui peut faire prendre du retard due à une mise en place nécessaire par la suite ou générer une perte d'expertise. D'où l'intérêt de concilier la gestion de projets et la gestion d'expertises scientifiques (innovation).

Concernant les perspectives d'amélioration, il ne faut pas perdre de vue que la gestion de projet ne permet pas de répondre à toutes les problématiques mais seulement de les améliorer. Les outils de planification par exemple, ne remplacent pas totalement la communication verbale qui est primordiale, les outils de planification ne devant rester qu'une aide support au service du projet. C'est l'un des problèmes le plus souvent rencontré dans les industries pharmaceutiques comme Servier. En effet, il est important que la communication ne soit pas qu'ascendante, c'est-à-dire vers les chefs de projets mais également descendante vers les acteurs métiers qui sont toutes aussi concernées par les enjeux et problématiques des projets. De plus il faut savoir constamment s'adapter aux évolutions numériques et technologiques en modernisant son organisation notamment à l'aides des outils de gestion de projet. Dans un grand groupe, le changement d'outils se fait plus lentement et progressivement car il doit être validé par la hiérarchie et/ou partagé avec d'autres sites du groupe (afin de faciliter la communication entre sites et réduire les coûts d'achats de logiciels, de formation) donc des discussions doivent être réalisées au préalable.

Bien que nous ayons vu dans ce manuscrit la gestion de projet appliquée au développement pharmaceutique d'un médicament en industrie, la méthodologie, les difficultés et les résultats attendus sont transposables à de nombreux secteurs industriels.

Conclusion

De nos jours, la **principale ligne de conduite** des industries est d'optimiser leur organisation et leur fonctionnement pour **accroître leur compétitivité** sur le marché.

La forte incertitude autour de la mise au point et du développement d'une nouvelle molécule oblige l'industrie pharmaceutique à optimiser leur organisation et leur fonctionnement pour rester compétitif. Pour cela, différentes techniques de management, notamment la gestion de projet sont utilisées. L'apparition de la gestion de projet fait partie intégrante de la **stratégie qualité** des sociétés. La qualité est devenue critique en particulier dans l'industrie pharmaceutique où elle est soumise à des exigences réglementaires des autorités.

La mise en œuvre de cette technologie est un précédé long et complexe, mais dont l'investissement sera vite amorti en raison des nombreux avantages procurés. Ces avantages sont principalement liés **aux méthodes de management des équipes, aux mesures de capitalisation des connaissances et à la gestion des risques**. Sur le long terme, **la gestion de projet sera l'une des meilleures garanties en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité du médicament** car elle dispensera la maîtrise du processus de développement.

Il existe un nombre multiple de méthodes, d'outils de planification et de gestion pour aider le chef de projet dans sa progression et dans **l'optimisation** du projet. Ces outils et méthodes sont, de nos jours, devenus indispensables quel que soit le stade de développement du médicament, notamment lors du développement analytique décrit dans ce manuscrit comme exemple d'application d'un processus de gestion de projet dans une industrie pharmaceutique.

Ces outils de gestion de projets et ces méthodes de management permettront ainsi **une coordination minutieuse des études, une gestion globale des coûts, des délais, des ressources (humaines et matérielles) de la qualité et un management basé sur l'anticipation**, augmentant les chances de réussite d'un projet.

Références bibliographiques

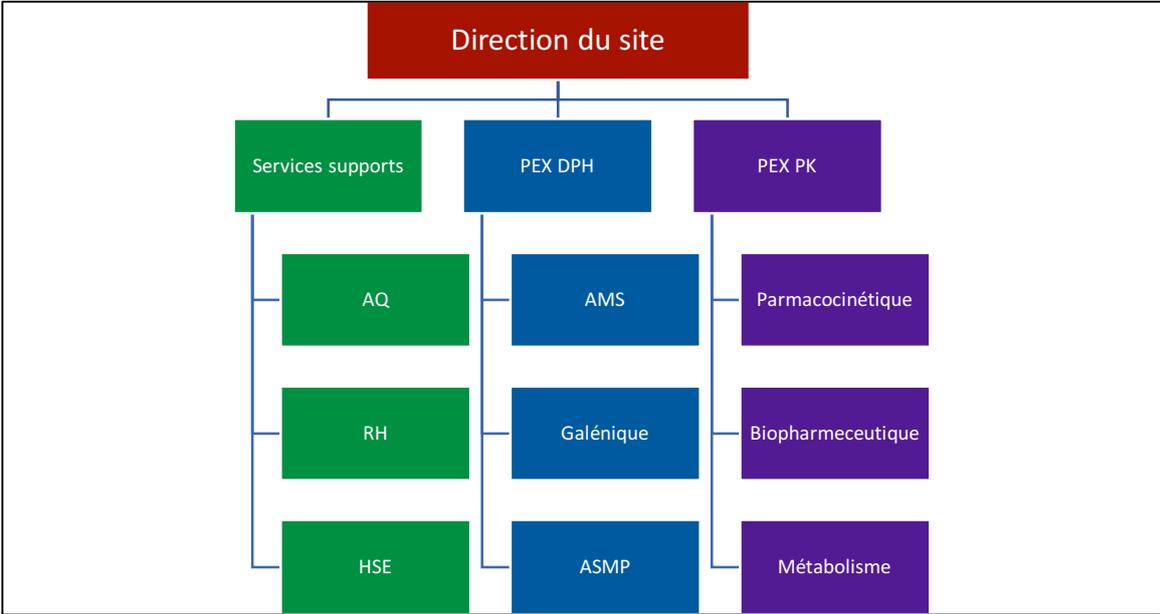
- [1] J. Morel, *Management : Les points clés des méthodes et des outils pratiques pour les managers* Ed. 5. Gualino, 2017. Consulté le: août 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://unr-ra.scholarvox.com/book/88848169>
- [2] « Manifeste Agile et ses principes - gestion de projet agile | QRP », France. <https://www.qrpinternational.fr/manifeste-et-principes-agile/> (consulté le août 15, 2021).
- [3] A. Croxatto et G. Greub, « Project management: importance for diagnostic laboratories », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 23, n° 7, p. 434-440, juill. 2017, doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.007.
- [4] H.-P. Maders et E. Clet, *Comment manager un projet: 5 phases pour réussir*. Paris: Editions d'Organisation, 2002.
- [5] Jean Jacques Neret, *Le management de projet*. Consulté le: août 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/le-management-de-projet--9782130575320.htm>
- [6] B. Bachy et C. Harache, *Toute la fonction Management*. Dunod, 2010. Consulté le: août 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://unr-ra.scholarvox.com/book/88800073>
- [7] « Les clés d'un bon Management de Projets. » <https://www.conseilsmarketing.com/techniques-de-ventes/bon-management-de-projets/> (consulté le août 15, 2021).
- [8] J. Maes et F. Debois, *La boîte à outils du chef de projet*. Dunod, 2021. Consulté le: août 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/la-boite-a-outils-du-chef-de-projet--9782100819676.htm>
- [9] « Gestion de projet ». Consulté le: août 15, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://users.polytech.unice.fr/~hugues/GL/chapitre3.pdf>
- [10] « Microsoft Project ». <https://www.microsoft.com/france/office/project> (consulté le août 19, 2021).
- [11] « Microsoft Excel ». <https://www.microsoft.com/fr-fr/microsoft-365/excel> (consulté le août 19, 2021).
- [12] « Basecamp ». <https://basecamp.com> (consulté le août 19, 2021).

- [13] D. T. L. Shek, P. P. Y. Chung, et H. Leung, « How unique is the service leadership model? A comparison with contemporary leadership approaches », *Int. J. Disabil. Hum. Dev.*, vol. 14, n° 3, janv. 2015, doi: 10.1515/ijdhhd-2015-0403.
- [14] « Le profil de Personnalité BeHaveCOMPASS® – BeHave® ». <https://www.behaveinternational.com/bhc/profil/> (consulté le août 21, 2021).
- [15] « Chef de projet ». https://ics.utc.fr/portail_linios/Linios/LINIO_gpfoad/co/intro_9.html (consulté le août 21, 2021).
- [16] « Servier.fr », *Servier France*. <https://www.servier.fr/> (consulté le août 10, 2021).
- [17] « Recherche et développement », *Leem*, oct. 02, 2020. <https://www.leem.org/recherche-et-developpement> (consulté le juill. 23, 2021).
- [18] « Pu2.pdf ». Consulté le: juill. 23, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Pu2.pdf>
- [19] « Les essais cliniques en 10 questions », *Leem*, déc. 05, 2018. <https://www.leem.org/publication/les-essais-cliniques-en-10-questions> (consulté le juill. 23, 2021).
- [20] « Le développement clinique, prélude à la mise sur le marché », *Leem*, avr. 28, 2010. <https://www.leem.org/le-developpement-clinique-prelude-la-mise-sur-le-marche> (consulté le juill. 23, 2021).
- [21] D. Gourc et S. Bougaret, « L'industrie pharmaceutique : ses projets de développement, leurs caractéristiques et leurs management », *Cible – Rev. Francoph. Manag. Proj.*, n° 81, p. 4, mars 2018.
- [22] S. Bougaret, B. Burtin, D. Gourc, et R. Masse, « Le management des projets innovants dans le secteur pharmaceutique », *La cible*, n° 88, p. 15-19, nov. 2019.
- [23] A. Kennedy, Éd., *Pharmaceutical Project Management*, 2^e éd. Boca Raton: CRC Press, 2013. doi: 10.3109/9781420013924.
- [24] « Référentiel métier et objectifs d'AMS, Servier ».
- [25] « Guide et recommandations à usage d'AMS, Servier ».
- [26] « Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf ». Consulté le: août 11, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R1EWG_Document_Step4_Guideline_2019_0322.pdf

- [27] Anonymous, « ICH Q6A specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances products: chemical », *European Medicines Agency*, sept. 17, 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q6a-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-new-drug-substances-new-drug-products> (consulté le août 10, 2021).
- [28] « Tietje et Brouder - 2010 - ICH - Q1B.pdf ». Consulté le: août 11, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1B%20Guideline.pdf>
- [29] C. Tietje et A. Brouder, Éd., « International Conference On Harmonisation Of ICH Q3A(R2) », in *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes*, Brill | Nijhoff, 2010, p. 1041-1053. doi: 10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897.
- [30] « Tietje et Brouder - 2010 - ICH Q3B(R2).pdf ». Consulté le: août 11, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B%28R2%29%20Guideline.pdf>
- [31] « ICH Q2R2-Q14 ». Consulté le: août 28, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://database.ich.org/sites/default/files/Q2R2-Q14_EWG_Concept_Paper.pdf
- [32] « Documentation scientifique et technique, conseil et formation | Techniques de l'Ingénieur ». <https://www.techniques-ingenieur.fr/> (consulté le août 13, 2021).
- [33] C. Tietje et A. Brouder, Éd., « International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use », in *Handbook of Transnational Economic Governance Regimes*, Brill | Nijhoff, 2010, p. 1041-1053. doi: 10.1163/ej.9789004163300.i-1081.897.
- [34] « Tietje et Brouder - 2010 - ICH Q1A(R2).pdf ». Consulté le: août 11, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
- [35] « annexe_19-lots de référence.pdf ». Consulté le: août 11, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/INSP/annexe_19-fr_def_2.pdf
- [36] « Journal of drug delivery science and technology », *data.bnf.fr*, 2004. https://data.bnf.fr/fr/39950521/journal_of_drug_delivery_science_and_technology/ (consulté le août 13, 2021).

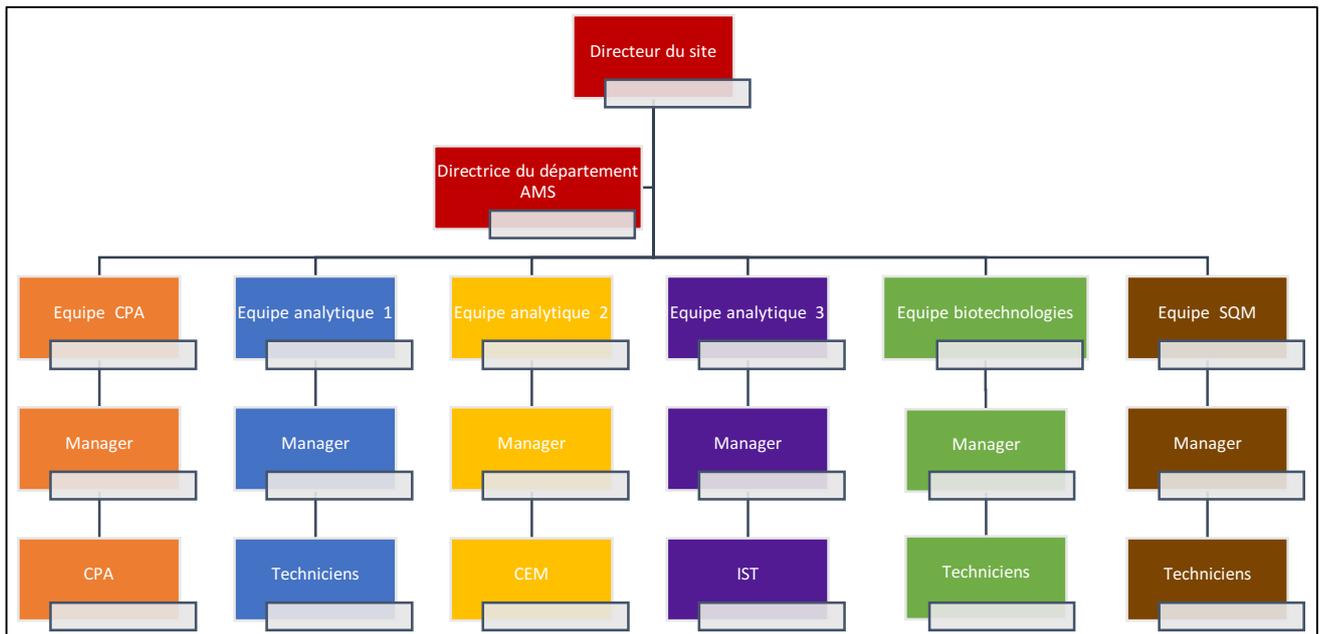
Annexes

Annexe 1



Annexe 1 : Organigramme du site Servier Orléans

Annexe 2



Annexe 2 : Organigramme du département AMS

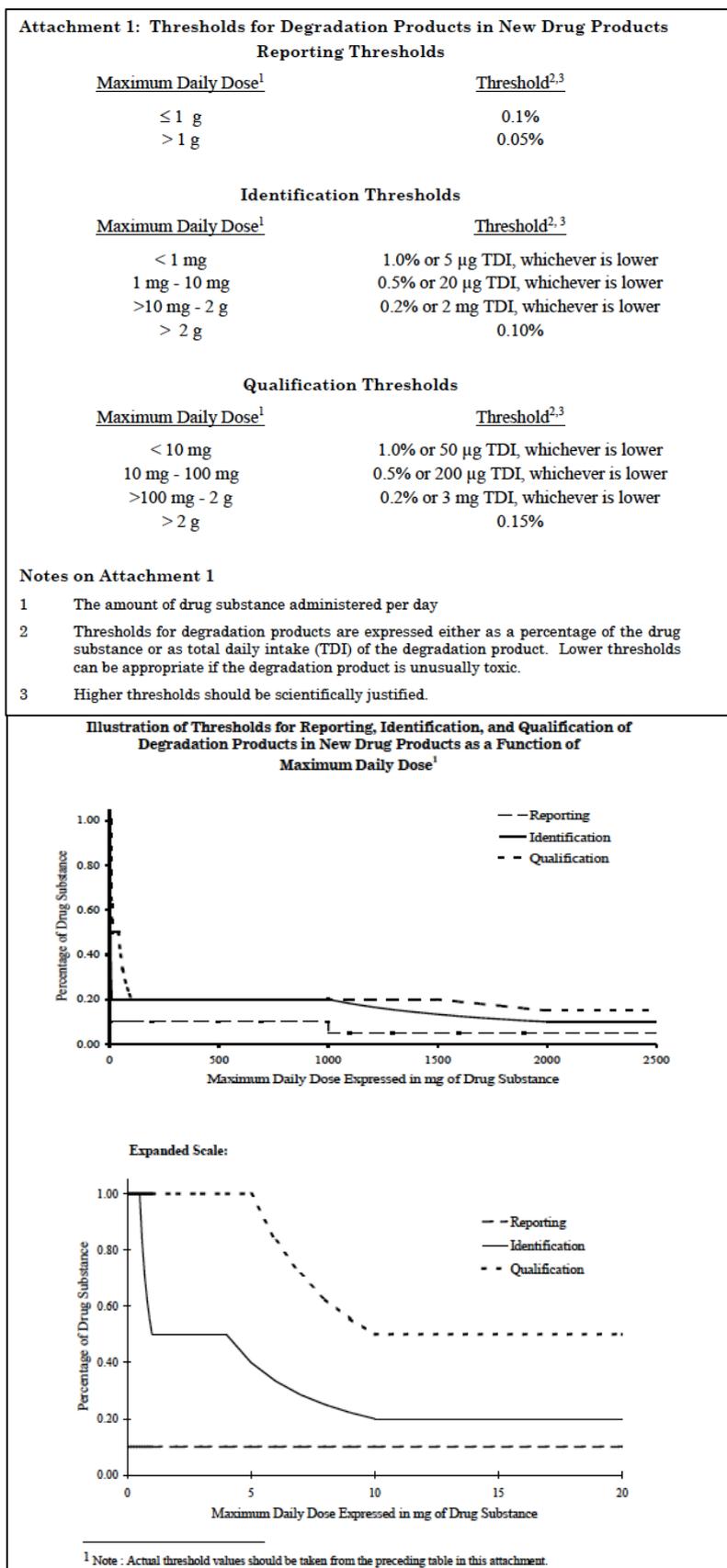
Annexe 3

ATTACHMENT 1

Thresholds

| Maximum Daily Dose¹ | Reporting Threshold^{2,3} | Identification Threshold³ | Qualification Threshold³ |
|---------------------------------------|--|---|---|
| ≤ 2g/day | 0.05% | 0.10% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower) | 0.15% or 1.0 mg per day intake (whichever is lower) |
| > 2g/day | 0.03% | 0.05% | 0.05% |

Annexe 3 : Extrait de l'annexe 1 des recommandations de l'ICH Q3A(R2) sur les études d'impuretés



Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon père 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 de désintéressement ;

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

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



UFR de Pharmacie

SOISSONS MARIE

TITRE DE LA THESE

Le management et la gestion de projet appliqués au développement analytique d'un médicament

RESUME DE LA THESE

Le management de projet est une méthode d'organisation stratégique que les entreprises utilisent davantage de nos jours. L'objectif est de leur permettre d'optimiser les ressources ainsi que de minimiser le coût et le temps requis lors de l'exécution d'un projet.

Cette méthodologie est désormais majoritairement répandue dans l'industrie pharmaceutique notamment pour la gestion de projets.

Le développement pharmaceutique permet aux molécules résultantes de la recherche d'être commercialisées comme médicaments. Il s'agit d'une étape complexe et coûteuse incluant de nombreux collaborateurs internes et externes pouvant être soutenue à l'aide des outils de gestion de projet.

Une mise en pratique de ce processus appliqué au département de développement analytique d'un laboratoire de développement pharmaceutique est également illustrée.

MOTS-CLES

Management de projet, chef de projet, industrie pharmaceutique outils de gestion de projet, développement analytique, planification.

JURY

PRESIDENT DU JURY : **Alexandra Klimpt-Dassonville**

DIRECTEUR DE THESE : **Pascal Sonnet**

MEMBRES DU JURY : **Hélène Cardoso, Benoit Jacq**

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : **Le 20 OCTOBRE 2021 à AMIENS**