



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre:

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

L'optimisation de la production d'un produit ophtalmique

Présenté par MEUNIER Sébastien

Soutenu le 26/05/2023 devant le jury constitué de

VANDAMME Thierry, Président et Directeur de thèse

DURR Jeremy, Membre du Jury

CONZATTI Guillaume, Membre du Jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Septembre 2022

Doyen : Jean-Pierre GIES

Directrices adjointes : Esther KELLENBERGER (enseignement)
Emilie SICK (enseignement)
Pauline SOULAS-SPRAUEL (affaires hospitalières / recherche)

Directeur adjoint étudiant : Gauthier MARCOT

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Professeurs :

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharmaco-Économie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

PAST :

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Célien	JACQUEMARD	Chémo-informatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAEHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Chérifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHÖFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimio-génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

Assistants hospitaliers universitaires

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Remerciements :

A mon Président et Directeur de Thèse :

Monsieur Thierry Vandamme. Merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Je vous suis sincèrement reconnaissant pour le temps que vous m'avez accordé pour relire ma thèse et pour les différents conseils apportés au long de mon travail. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail et merci pour les connaissances que vous transmettez avec passion aux étudiants de la faculté.

Aux membres du jury :

Jeremy DURR : merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci de m'accompagner quotidiennement dans mon activité professionnelle. Merci pour ta bienveillance et tes conseils qui sont d'une grande importance pour moi.

Guillaume Conzatti : merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse, merci d'avoir consacré de votre temps.

A monsieur Léonard Gruber, Responsable Support Production chez Catalent Beinheim.

Léonard, tu m'as fait confiance durant cette année d'alternance et tu as renouvelé cette confiance en m'offrant l'opportunité de poursuivre l'aventure bien qu'il s'agisse d'un service différent et que je sois passé du "côté obscur". Merci pour tout ce que tu as su m'apprendre et me transmettre durant mon alternance.

A mes parents, sans qui je ne serais jamais devenue la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour tous les sacrifices que vous avez fait pour moi, merci pour votre confiance et votre soutien permanent. Je vous remercie pour les valeurs et l'éducation que vous m'avez apportées. Je vous aime fort

A mon grand-frère, Coco merci d'être mon modèle et de m'inspirer au quotidien. Je suis tellement fier de toi. Merci pour tout.

A ma grand-mère. Je te remercie pour tout l'amour que tu as su me transmettre depuis ma naissance. Tu m'as tellement appris. Tu es un modèle de sagesse et de persévérance pour moi.

A mon grand-père. Merci pour la combativité et la soif de connaissance que tu as su nous transmettre. Je suis sincèrement désolé que tu ne puisses pas assister à cet événement mais je sais que tu es fier de toute ta famille et que tu veilles sur nous depuis là-haut. Je t'aime

A Philippine, sans qui j'aurais encore mis un certain temps avant de passer cette thèse. Merci de me soutenir au quotidien et de faire partie de ma vie. Je suis tellement fier de toi et je t'aime de tout mon cœur.

A ma famille, aux cousins, cousines, oncles et tantes, pour nos étés à Pornic, pour nos discussions sur la plage, pour nos fous rires, merci. J'espère vous revoir tous très vite.

A mes amis Yohan et Valentin, Léa, Margaux, Benoit, Kim, Léandre et aux autres : aux voyages, aux vacances, pour nos soirées, nos fous rires, nos débats passionnés pour nos moments de doute, merci de m'avoir construit et de faire partie de ma vie.

Table des matières

Remerciements :.....	4
Liste des abréviations :.....	9
Liste des figures :.....	10
Introduction :.....	11
Partie I : L'Optimisation de la production	12
I) Origine et évolution de la notion d'optimisation	13
A) L'origine de l'optimisation.....	13
B) Histoire de la production automobile : optimisation.....	15
1. Taylorisme	15
2. Fordisme	16
3. Toyota ou production en flux continue	18
C) Les fondations du Lean : Notion de maison toyota et principes clés.....	21
1. Heijunka :.....	21
4. Kaizen :.....	23
5. Just in Time production :	24
6. Jidoka :.....	24
7. Andon :	25
8. Poka-Yoke :	26
II) DU TPS AU LEAN :	30
A) Le Lean.....	30
1. Définition du Lean : (23) ; (24) ; (25)	30
2. Concept du Lean :	32
3. Le Lean Thinking et les principes fondamentaux d'une démarche Lean :	32
B) Les outils du Lean :	34
1. Les outils nécessaires à la naissance d'une démarche Lean :	34
Value Stream Mapping : VSM : Cartographier le flux :.....	34
Taux de rendement synthétique TRS : Mesurer le flux (31); (32)	37
2. Outils d'investigation / de résolution de problème :	39
5 Why (33):	39
QQOQCCP :	40
Diagramme d'Ishikawa (34); (35):	42
Diagramme de Pareto :.....	44
Le SMED :.....	45
Le Management visuel (40); (41):.....	47

La Méthode 5S (42); (43); (44).....	48
Le Kanban (44) ; (45):.....	50
III) Vers le contrôle statistique des procédés : Le Lean Six sigma :	52
A) Le SIX SIGMA.....	54
1. Histoire (48).....	54
2. Concept :.....	54
3. Origine (50):.....	54
4. Les outils du Six sigma	57
La capacité intrinsèque du procédé : CpK (53):.....	57
DPMO : Defects Per Million Opportunities :	57
Le Cycle PDCA :	58
Le DMIAC un principe clé du six sigma :	59
B) Le Lean Six Sigma :	61
Extension vers l'industrie pharmaceutique :.....	63
Partie II : Application du Lean Six Sigma : cas pratique d'optimisation de la production d'un produit ophtalmique	64
I) Contexte du projet :.....	65
A) Présentation de l'entreprise :.....	65
B) Présentation du procédé de production des capsules molles :	68
C) L'anatomie de L'oeil (59); (60):.....	71
1. Les tuniques (62,63)	72
La tunique externe : la membrane fibreuse	72
La tunique moyenne : la membrane vasculaire	72
La tunique interne : la membrane nerveuse	73
2. Les milieux transparents associés à ces tuniques :.....	73
L'humeur aqueuse :.....	73
Le cristallin :.....	73
L'humeur vitrée :	73
3. Les annexes de l'oeil (62).....	74
La conjonctive.....	74
L'appareil lacrymal.....	74
D) Pénétration des principes actifs au niveau de l'oeil (66):	75
1. Absorption oculaire (67) (68)	76
2. Distribution (67).....	77
3. Métabolisation (67)	77
4. Elimination (67)	78

E)	Propriétés des médicaments ophtalmiques :.....	78
1.	Stérilité :.....	79
2.	pH :.....	79
3.	Isotonie.....	79
4.	Viscosité :.....	80
F)	Le Sterdex, un exemple de préparation ophtalmique.....	80
1.	Les différentes formes pharmaceutiques ophtalmiques :.....	80
2.	Focus sur les pommades ophtalmiques (70):.....	80
3.	Le sterdex : un anti-inflammatoire et un antibiotique dans une pommade ophtalmique	81
II)	Amélioration continue des process / Satisfaction clients :	82
A)	Amélioration du process Sterdex :	82
1.	Sterdex Mapping Process :	82
2.	Suppression de l'agitation lente et du vieillissement de 24h des masses de gélatine pour le produit Sterdex :.....	88
III)	Missions associées à la classification grade C/D du site Catalent Beinheim :.....	91
A)	Harmonisation des pratiques de lecture des manomètres à colonne liquide en production	91
B)	Interlocking et cascade de pression :	94
	Conclusion :	97
	Références Bibliographiques :.....	98

Liste des abréviations :

- CDMO : Contract Development and Manufacturing Organization
- OST : Organisation Scientifique du Travail
- TMS : Troubles Musculo Squelettiques
- TPS : Toyota Production System
- JIT : Just in Time ou Juste-à-Temps
- VSM : Value Stream Mapping
- CCV : Cartographie de la Chaîne de Valeur
- VSD : Value Stream Design
- TRS : Taux de Rendement Synthétique
- 5 W : 5 Why : 5 Pourquoi
- SMED : Single Minute Exchange
- DPMO : Defects Per Million Opportunities
- PDCA : Plan Do Check Act
- DMAIC : Define, Measure, Analyse, Improve, Control
- HVAC : Heating Ventilation and Air Conditioning

Liste des figures :

Figure 1 : Principe du plus court chemin	13
Figure 2: Les 7 catégories de gaspillages	20
Figure 3 La Maison Toyota ou Édifice Lean (16)	21
Figure 4: Illustration du principe d'Heijunka	22
Figure 5 : Boîte Heijunka	22
Figure 6 : Différence entre Kaizen et Kaikaku	23
Figure 7 : Principe de l'Andon (20)	25
Figure 8 : Exemple de détrompeur de contact : Système USB	26
Figure 9 : Exemple de détrompeur de signalment : Passage à niveau	27
Figure 10 : Exemple de détrompeur chronologique : Récupération des billets de banque au distributeur	27
Figure 11 : Principes du Jidoka (19)	28
Figure 12 : Exemple de VSM (30)	36
Figure 13 : 5 pourquoi	39
Figure 14 : Diagramme d'Ishikawa définition-qualité (36):	44
Figure 15 : Diagramme de Pareto (39)	45
Figure 16 : Application du SMED : arrêt au stand d'une voiture de formule 1	46
Figure 17 : Le Management Visuel : Affichage en zone de production SQDC	48
Figure 18 : Panneau à outils avec silhouettes ou shadow board.	49
Figure 19 : Système Kanban (46)	51
Figure 20 : Graphique de la loi normal	52
Figure 21 : Distribution normal, intervalle de tolérance et zones de rebuts	55
Figure 22 : Comportement d'un procédé décentré avec défauts (52)	56
Figure 23 : La roue de Demming ou cycle PDCA, un outil du système management de la qualité	59
Figure 24 : Illustration de la démarche DMAIC et de ses principaux objectifs (55)	61
Figure 25 : Complémentarité entre le Lean et le Six Sigma :	62
Figure 26 : Le groupe Catalent dans le monde :	66
Figure 27 : Vue aérienne du site de Catalent Beinheim	67
Figure 28: Procédé de fabrication des capsules molles	68
Figure 29: Schématisation du processus d'encapsulation	69
Figure 30 : Schéma de la structure anatomique de l'oeil (61)	71
Figure 31 : L'appareil lacrymal (65)	75
Figure 32 : Comment un médicament pénètre-t-il dans l'oeil ? (67)	75
Figure 33 : Structure de la cornée (68)	76
Figure 34: Les différentes formes pharmaceutiques ophtalmiques et leurs zones d'actions (70)	80
Figure 35 : Capsules molles de Sterdex	82
Figure 36 : Rendement Sterdex	83
Figure 37 : Rejets associés à la production de Sterdex en % de perte en fonction de la quantité total de matière utilisée	84
Figure 38 : Rejets associés à la production de Sterdex Sterdex	84
Figure 39 : Bloc Pompe	85
Figure 40 : Ensemble Bloc Pompe et Pompe (vue du dessus)	86
Figure 41 : Segment d'injection	87
Figure 42 : Processus de vieillissement d'une masse de gélatine	88
Figure 43 : Manomètre avant harmonisation :	93
Figure 44 : Manomètre après harmonisation :	93

Introduction :

Notre société actuelle est en perpétuel mouvement et évolution.

Le monde industriel est un monde vaste soumis à des marchés de plus en plus capitalistes et libéraux. Le secteur industriel pharmaceutique n'échappe pas à cette évolution. En effet, depuis quelques années, l'industrie pharmaceutique est en pleine mutation : elle se tourne vers une stratégie d'externalisation de ses activités de fabrication, et plus récemment des fonctions R&D, marketing et commercial. Ainsi, le laboratoire recherchant et développant, fabriquant et commercialisant seul ses propres médicaments devient de plus en plus l'exception.

De nombreuses compagnies pharmaceutiques confient donc certaines de leurs activités à des entreprises de sous-traitance spécialisées. Ces "façonniers" également appelées CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) sont soumis à un marché concurrentiel important.

Le respect du triptyque qualité, coût, délai est un enjeu majeur pour le donneur d'ordre et pour le sous-traitant. En ce sens, pour continuer de garantir performance et efficacité, l'optimisation et la simplification des procédés devient de plus en plus une nécessité.

De plus, il est également important d'apporter un regard neuf au niveau de la stratégie et de l'organisation du travail au sein des entreprises du médicament.

C'est dans ce contexte que des travaux d'optimisation des procédés et plus particulièrement d'optimisation des procédés de production d'un produit ophtalmique prennent place.

Ce travail est ainsi organisé en 2 parties principales. Dans un premier temps nous expliciterons et développerons la notion d'optimisation de la production pharmaceutique en développant d'abord son histoire puis en décrivant ses différents modèles.

Puis, la seconde partie de ce travail sera consacrée aux projets d'optimisation concrets de la production d'un produit ophtalmique sur le site de Catalent Beinheim.

Partie I : L'Optimisation de la production

I) Origine et évolution de la notion d'optimisation

A) L'origine de l'optimisation

Le terme optimisation est omniprésent dans nos sociétés actuelles, cependant sa signification ainsi que son interprétation peuvent parfois sembler méconnues.

Étymologiquement, le terme optimiser est dérivé de l'anglais to optimize qui signifie "faire au mieux".

Une autre origine étymologique proviendrait du latin "optimum" qui signifie "la meilleure des options, le choix le plus favorable étant donné les circonstances". (1)

Il faut remonter à l'antiquité pour retrouver des traces des premiers problèmes d'optimisation. La notion d'optimisation ou d'optimum apparaît pour la première fois au III^{ème} siècle avant notre ère dans l'ouvrage les Eléments d'Euclide. Par la suite, la notion d'optimisation sera reprise et développé au I^{er} siècle par Héron d'Alexandrie, mathématicien et ingénieur grec qui introduira le "principe du plus court chemin" dans l'optique (2) (voir Figure 1) :

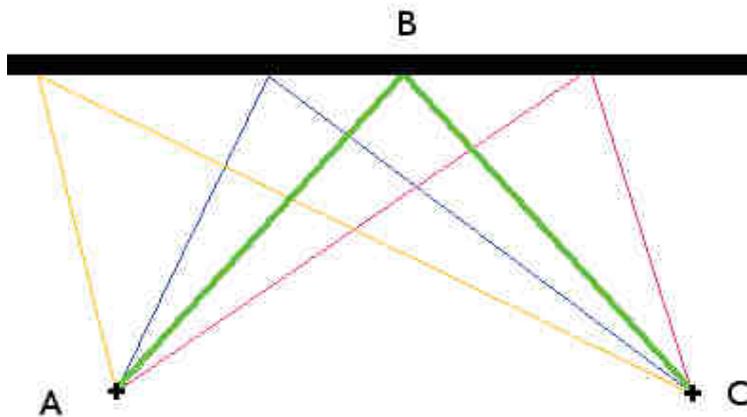


Figure 1 : Principe du plus court chemin

Ainsi, d'après ce principe, le chemin le plus court pour aller d'un point A à un point C tout en touchant la droite noire est représenté par le tracé vert ou les angles d'incidence et de réflexion sont égaux.

L'optimisation puise donc ses bases dans les mathématiques et la simplification.

L'origine de l'optimisation comme notion moderne provient sans doute de la révolution industrielle. Dans ce secteur, la recherche du plus haut degré d'efficacité est permanente afin de rester attractif et compétitif sur le marché.

L'optimisation de la production pharmaceutique est étroitement liée au monde de l'industrie automobile. Afin de mieux comprendre les enjeux de cette optimisation, il est nécessaire de revenir sur l'histoire de l'industrie automobile.

B) Histoire de la production automobile : optimisation

La production automobile au cours du XVIIIème siècle en est à ses balbutiements. Elle se base sur la propulsion à vapeur. Les méthodes de productions sont artisanales : les techniciens sont poly-compétents, le travail est manuel, il n'y a pas d'automatisation des tâches de travail et les ateliers de travail sont multi-usages. De plus, les pièces sont uniques : on travaille sur un modèle unique. Malgré un personnel qualifié, les volumes de production annuels sont faibles et les véhicules produits sont souvent défectueux. Il faut attendre la fin du XIXème siècle et la seconde révolution industrielle afin de constater une évolution.

La seconde révolution industrielle bouleverse fortement le secteur industriel. En effet, l'invention du moteur à explosion, l'extraction et l'utilisation du pétrole et du gaz ainsi que l'acquisition de connaissance sur des matériaux comme l'acier ou l'aluminium permettent aux industries de pointe comme le secteur automobile et le secteur aéronautique de fortement se développer. (3)

L'industrie automobile connaît un essor mondial spectaculaire : 250 000 automobiles sont dénombrées en 1907 contre 500 000 en 1914 avec l'apparition de la Ford T. Ce chiffre passe à 50 millions d'automobiles avant la seconde guerre mondiale.

C'est dans ce cadre que de nouveaux modèles d'organisation vont émerger dans les entreprises afin d'augmenter la productivité. (4)

1. Taylorisme

W. Taylor économiste et ingénieur américain invente au début du XXème siècle une nouvelle méthode de travail qui repose sur la notion d'organisation scientifique du travail ou OST. Il va se baser sur une analyse détaillée des méthodes et techniques de production de différentes industries : il va observer les gestes, les rythmes et les cadences de production. Il se focalise plus particulièrement sur la maîtrise des temps opératoires : chaque tâche de travail est chronométrée et le temps minimum pour réaliser cette tâche est déterminé. Le but est de développer la meilleure méthode de travail possible et donc d'optimiser la production industrielle tout en obtenant une meilleure rémunération salariale. (5) (6)

Ainsi, l'OST correspond à une division extrême du travail, les tâches sont parcellisées : les ouvriers sont ainsi des exécutants de tâches dans des entreprises de plus en plus automatisées. La notion de division verticale et horizontale du travail apparaît : les ouvriers sont uniquement des exécutants qui produisent en effectuant des tâches élémentaires ; les ingénieurs s'occupent de la conception. (7)

Ce modèle de production est facile à mettre en place et présente de nombreux avantages : une meilleure maîtrise du travail : les tâches de travail sont décomposées, chronométrées et prescrites. Ainsi chaque ouvrier se voit confier une tâche précise à effectuer selon un temps prescrit et selon un mode opératoire imposé.

L'organisation scientifique du travail de Taylor sera reprise par la suite dans de nombreuses industries au début du XXème siècle.

2. Fordisme

Ford va introduire, utiliser et développer la notion d'organisation scientifique du travail dans son entreprise. On passe du Taylorisme au Fordisme.

Au début du XXème siècle et afin de répondre aux demandes grandissantes du marché américain, Ford décide en 1905 de développer un nouveau modèle d'automobile. C'est la naissance de la Ford T qui fut produite de 1908 à 1927 pour 15 millions d'exemplaires.

La Ford T n'est pas un modèle unique, durant toute sa production, de nombreuses modifications ont été ajoutées. Ainsi au total on dénombre 11 modèles principaux : Touring, Touring Fore-door, Runabout, Commercial Runabout, Coupe, Town, Tourster, Torpedo, Coupélet, Sedan 4-door, Tudor.

La Ford model T a été l'un des premiers produits basés sur une plate-forme commune à être produite en grande quantité.

Ainsi, le sous-basement, le moteur, les pédales, les interrupteurs, les suspensions, les roues, la transmission, le réservoir d'essence, le volant et les feux sont communs. Cependant, bien que de nombreux éléments soient communs, cette plateforme commune permet une différenciation tardive car la carrosserie de chaque élément dérivé peut être assemblée plus tardivement dans la séquence d'assemblage.

La plateforme commune a été améliorée et tous les produits de la famille Model T ont bénéficié de ces améliorations tout au long de leur cycle de vie. Un exemple de ces améliorations continues sont les freins

et la marche arrière qui étaient actionnés par des leviers manuels au niveau du volant remplacées par la suite par le système de 3 pédales. (8)

Ainsi Ford a été un pionnier de la production de masse. La Ford T est le plus grand succès automobile de l'époque. Selon lui, il est nécessaire d'avoir une production de masse pour répondre à une consommation de masse ce qui permet de diminuer les coûts de production associés. Pour se faire, il développe plusieurs concepts : l'organisation scientifique du travail de Taylor est reprise et développée : le travail est divisé, les tâches sont séquencées en tâches élémentaires. Les pièces et les produits sont standardisés ce qui permet une interchangeabilité sur la chaîne de production.

Cette production de masse a permis à Ford d'être le premier constructeur automobile au cours de la première moitié du XX^{ème} siècle.

Cependant, ce modèle de travail va être mis en difficultés dans les années 1960 et 1970. En effet, la crise pétrolière de 1973 induit une forte augmentation des prix du pétrole associée à une forte inflation des prix, des services et des produits ce qui fragilise l'économie mondiale. (9)

La production de masse montre alors ses limites : les méthodes de production et de gestion sont inadaptées aux circonstances. Les places de la qualité et de la satisfaction client prennent de plus en plus d'importance. De plus, il y a une saturation du marché avec un nombre trop important d'offres et pas assez de demandes. Après la période des 30 glorieuses, la consommation des Américains se porte davantage vers les services et les loisirs plutôt que vers les biens.

En outre, les travailleurs sont mécontents, le Fordisme repose sur l'augmentation de la productivité.

Cependant, le travail à la chaîne associé à cette méthode de production induit l'apparition de TMS (Troubles MusculoSquelettiques). Les salariés ne sont pas satisfaits de leurs conditions de travail : on observe alors une augmentation des conflits interprofessionnels et des arrêts de travail. (10)

Ces événements induisent une prise de conscience générale du monde industriel. Les méthodes de travail de l'époque et notamment la production de masse de Ford ne sont pas adaptées à la diversification et aux contraintes du marché. On voit alors émerger une nouvelle méthode de travail qui évite le gaspillage : le TPS ou "Toyota Production System".

3. Toyota ou production en flux continue

Le système Toyota se démarque du système créé par Henry Ford. En effet, Taiicho Ohno décrit dans son ouvrage “Toyota Production System Beyond The Large Scale Production” le système Toyota de la manière suivante : “En revanche, le système Toyota part du principe l'élimination totale de la surproduction générée par les stocks et les coûts liés aux travailleurs, aux terrains et aux installations nécessaires à la gestion des stocks. Pour y parvenir, nous pratiquons le système kanban dans lequel un processus ultérieur va vers un processus antérieur pour retirer les pièces nécessaires juste à temps.” (11)

Pour comprendre ce système, il est nécessaire de remettre en place le contexte autour de la création de la méthode de travail de Toyota.

Après la seconde guerre mondiale, le Japon est fortement affaibli. Le pays a besoin de se reconstruire rapidement dans tous les secteurs notamment celui de l'industrie automobile. Ainsi, Kiichiro Toyoda va fonder une filière automobile dans l'industrie textile de son père Sakichi Toyoda. Ainsi, Toyota Motor Compagny est créé et doit faire face à de nombreuses pénuries et de nombreux challenges. (12)

La concurrence est rude notamment à l'international avec les homologues américains Ford et General Motors qui produisent 10 fois plus de véhicules que Toyota. Afin d'expliquer cette différence et d'y remédier, le groupe envoie des ingénieurs dont Eiji Toyoda et Taiichi Ohno. Ils vont étudier les lignes de production des constructeurs américains et évaluer leurs méthodes de travail afin d'essayer de les mettre en place dans l'entreprise nipponne.

Cependant, en 1937, après leur retour au Japon ils vont faire de nombreux essais pour transposer ces méthodes sans succès. Ils s'aperçoivent alors que les méthodes de travail observées ne sont pas applicables dans leur société. (13)

En effet, les conditions initiales ainsi que les marchés sont différentes. Le modèle automobile nippon doit donc s'adapter aux conditions suivantes :

- Variabilité importante de la demande
- Marché et capacité d'absorption du marché limité
- Approvisionnements incertains et limités en matières premières et énergies
- Moyens financiers limités
- Main d'œuvre qui se soucie d'avantage des conditions de travail

Ainsi pour pallier ces problèmes et pour s'adapter au mieux aux demandes du marché, les ingénieurs japonais ont dû faire preuve de créativité et d'ingéniosité. Eiji Toyoda et Taiichi Ohno créent ainsi une nouvelle méthode de travail : le TPS Toyota Production System. (14)

En plus d'être une méthode de travail, le TPS est également une philosophie d'amélioration continue au quotidien : le but de ce système est d'éviter les surcharges (muri) et les incohérences (mura) ainsi que d'éliminer les gaspillages (muda). Ainsi, l'employé recherche quotidiennement le meilleur geste, la meilleure pratique associant ainsi gain de productivité et gain économique.

T. Ohno définit ainsi 7 catégories de gaspillages ou muda :

1. Surproduction : produire trop ou trop tôt ; réaliser une tâche qui ne correspond à aucune demande. Ce gaspillage est le pire des gaspillages car il est source d'autres gaspillages et peut induire un arrêt du flux.
2. Temps (attente) : attendre la fin d'un cycle de lavage, un délai important dans la livraison de matières premières, etc
3. Transports et manutentions : tout transport non essentiel doit être minimisé, le transport représente une perte de temps car aucune valeur ajoutée n'est apportée au produit, il est donc nécessaire de le minimiser au maximum.
4. Surtraitement, surprocessing, traitements inutiles : toutes opérations non nécessaires mobilisant des ressources.
5. Surstockages : le surstock est induit par une demande inattendue, on cherche à se protéger des retards de production. Cependant le surstockage répond rarement aux demandes du client et induit des frais supplémentaires.
6. Mouvements inutiles : tout déplacement de personnes physiques qui n'apportent pas de valeur ajoutée.
7. Erreurs, défauts et rebus : une mauvaise production induisant perte de temps, d'argent et de crédibilité auprès des clients.

Ces 7 catégories de muda sont repris et schématisés dans la figure 2 suivante :



Figure 2: Les 7 catégories de gaspillages

“Tout part de l'aval (le client) et ils développent le système Kanban avec des chariots à chaque poste qui ne contiennent qu'un nombre minimal de pièces.” (15)

Ce système permet à Toyota une production continue avec un grand souci du détail.

Ainsi en 2007, le groupe Toyota représente 40 % du secteur automobile mondial, soit davantage que General Motors, Ford, Volkswagen, Honda et Renault réunis. Après avoir doublé Ford en 2003, puis General Motors en 2007, le groupe affiche une croissance dynamique à l'étranger : le groupe est présent dans 26 pays, au travers de 46 sites de production. (13)

Entre les années 1977 et 1989 le système Toyota et notamment et la production juste à temps va se développer en Occident. Deux publications scientifiques vont permettre d'étendre le TPS dans le reste du monde :

- Un premier article au sujet du Toyota's « famous Ohno system » publié dans American Machinist et écrit par A.Ashburn

- Un deuxième article, « Toyota Production System and Kanban System: Materialization of Just-in-time and Respect-for-human System » publié dans le International Journal of Production Research et écrit par Y.Sugimori, K.Kusunoki, F.Cho, et S.Uchikawa. (15)

C) Les fondations du Lean : Notion de maison toyota et principes clés

Le TPS et le toyotisme reposent sur le modèle de la “maison Toyota”. C’est un élément central du Lean Management.

L’utilisation de ce schéma (voir Figure 3) par Taiichi Ohno et Eiji Toyota permet d’expliquer plus facilement le Système de Production Toyota aux employés et fournisseurs.

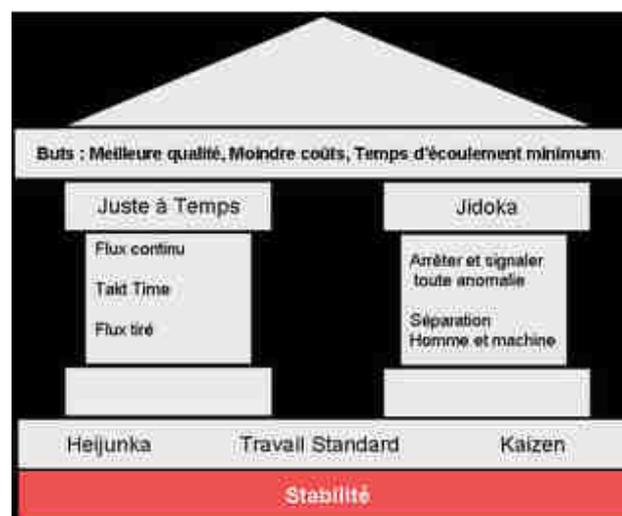


Figure 3 La Maison Toyota ou Édifice Lean (16)

La maison repose sur la stabilité et sur la standardisation du travail, des opérations et du personnel. On retrouve aussi les notions d’Heijunka et de Kaizen. (16)

1. Heijunka :

Heijunka est un terme japonais signifiant nivelage. Il correspond à un lissage de la production. C’est une technique d’ordonnancement qui a pour but de réduire les irrégularités dans un processus de production et de minimiser les risques de surproduction. (17)



Figure 4: Illustration du principe d'Heijunka

Il existe 2 types de Nivelage :

- Nivelage par volume. Dans le cas où l'entreprise doit répondre à un flux constant de nouvelles commandes il est nécessaire d'adapter le flux de travail et donc le flux de production afin de répondre à la demande. Cela permet de produire en permanence sans induire de pression supplémentaire afin d'être prêt en cas de demandes non planifiées.
- Nivelage par type. Dans le cas où l'entreprise possède un portefeuille de produits il est nécessaire de produire ce qui est demandé. On réalise alors un nivelage selon la demande moyenne pour chaque produit.

Un moyen simple de comprendre ce système de planification est la "Boîte Heijunka" :

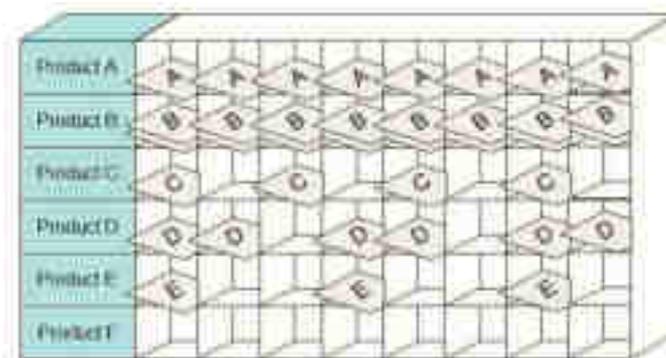


Figure 5 : Boîte Heijunka

Elle permet la visualisation des tâches à réaliser pour répondre aux demandes moyennes. Selon la demande moyenne de chaque produit on va niveler une séquence de production afin d'atteindre un flux optimal.

Cette méthode permet d'améliorer la réactivité et la productivité de l'entreprise.

4. Kaizen :

Le Kaizen est issu de 2 termes japonais "kai" qui signifie changement et "zen" qui signifie meilleur. C'est une méthodologie et une philosophie qui place l'amélioration continue en son centre. Elle s'oppose au "kaikaku" donc aux changements brusques et drastiques généralement peu contrôlés. (18)

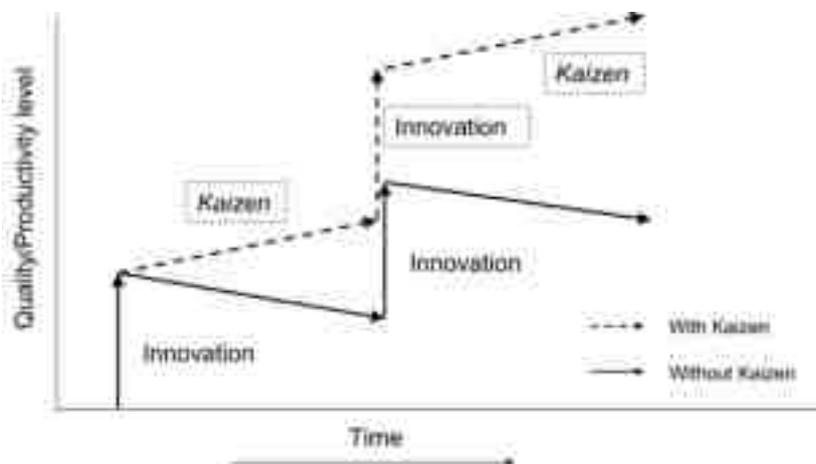


Figure 6 : Différence entre Kaizen et Kaikaku

Le Kaizen repose sur des actions simples, concrètes et régulières, qui cumulées dans le temps, permettent la réalisation de grands changements durables.

Concrètement et contrairement à l'innovation, le Kaizen ne nécessite pas de moyens financiers importants mais il nécessite l'implication de l'ensemble du personnel de l'entreprise.

En plus de ces 3 bases solides, la maison Toyota repose sur 2 piliers principaux : la production Juste à Temps et le Jidoka.

5. Just in Time production :

Le “Just in time production” ou production juste à temps signifie faire ce qui est nécessaire, seulement lorsque c’est nécessaire, et seulement dans la quantité qui est nécessaire.(14)

Cette philosophie permet de répondre de façon optimale aux demandes des clients. On parle ici de flux tiré ou flux tendu continue qui s’oppose au flux poussé. La technique de production de masse d’Henry Ford se base sur la production de masse pour répondre aux besoins de masse. Cela induit des stocks, le flux est donc poussé car l’entreprise produit sans répondre à une demande précise d’un client. Ici c’est l’inverse on est en flux tiré et continue. (13)(12)

La production juste à temps intègre aussi la notion de Takt time. C’est un moyen de mesure simple et fiable qui correspond à l’unité de temps qu’il faut pour produire 1 produit. Il s’agit d’un temps théorique qui sert d’indicateur et qui permet de déterminer si la cadence de production est trop faible ou trop forte par rapport aux attentes du client.

Dans le Just in Time Production le flux est tiré et continue. Cela signifie que d’une part le flux est tiré : la production est synchronisée en fonction des besoins clients à l’aide de l’indicateur Takt Time. La production fabrique donc la quantité juste nécessaire quand cela est nécessaire.

De plus, le flux est également continu ou pièce à pièce, cela signifie que la production est régulière et maîtrisée de bout en bout. Les produits sont toujours en mouvement : ils sont dans 2 états possibles soit en transformation ou en mouvement d’un poste en amont vers un poste en aval dans le procédé de production. Ainsi on évite un stockage forcé et un gaspillage d’énergie et de temps. (14)

6. Jidoka :

Le Jidoka représente l’autoactivation de la production. Cela correspond à l’automatisation des procédés tout en conservant une touche humaine.

Le Jidoka ou “autonomation” est la contraction d’automatisation et d’autonomie. Le but est d’arrêter la production d’un atelier dès lors qu’un problème survient afin d’éviter la production d’éléments défectueux ou d’éléments de faible qualité.

Ce pilier permet de placer l'Homme et la machine au cœur du procédé tout en maintenant une certaine séparation Homme-Machine. Le Jidoka permet une "mise en évidence autonome des anomalies dans le processus de production". (19)

C'est une innovation technologique et organisationnelle : le but est d'améliorer l'humain en compétences tout en améliorant la production. L'humain est réassigné sur des activités à forte valeur ajoutée ce qui permet de libérer l'ouvrier chargé de la vérification et de la surveillance de la machine.

La détection et le signalement d'un dysfonctionnement sont donc des étapes critiques dans ce processus. La communication entre le personnel et la hiérarchie est donc également un élément important. Le Jidoka repose ainsi sur l'utilisation de 2 outils : l'Andon et le Poka-Yoke.

7. Andon :

L'Andon, qui signifie lanterne en japonais, est un signal lumineux qui apparaît lors de la détection d'un défaut permettant de ralentir voire d'arrêter la production jusqu'à résolution du problème.

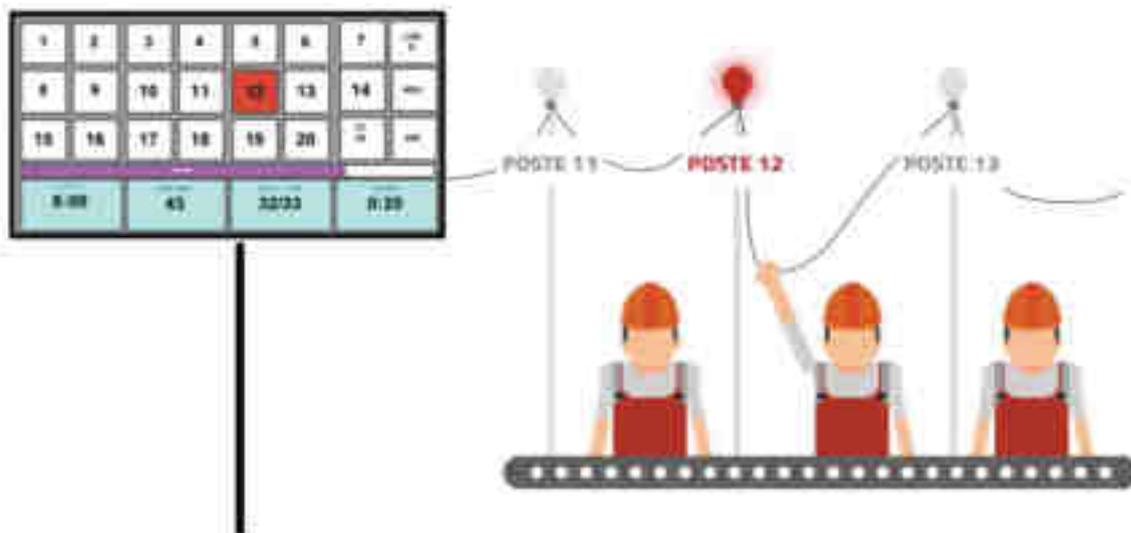


Figure 7 : Principe de l'Andon (20)

Au niveau de son fonctionnement et de sa mise en place, l'Andon doit être pensé pour être activé facilement et fréquemment. Ce système fonctionne de pair avec un tableau Andon qui met en évidence le numéro du poste rencontrant l'anomalie et une brève description de l'anomalie détectée. (20)

L'Andon permet donc de détecter des anomalies immédiatement lors de leur déclenchement et de les traiter rapidement. L'efficacité de cette méthode impacte notamment le personnel au niveau de leur engagement et de leur professionnalisation : les opérateurs détectent les anomalies directement sur le terrain et les chefs d'équipe apportent leur soutien afin de résoudre au plus vite ces anomalies.

L'intégration du personnel au processus est donc fortement augmentée. De plus, le système de production enregistre les anomalies de leur date ainsi que leur occurrence. Ainsi, la quantité et la qualité des données générées permettent de consolider la performance du processus.

8. Poka-Yoke :

Le Poka-Yoke ou détrompeur est un outil du Lean qui permet d'éviter les erreurs. Son but est d'éliminer les défauts en prévenant, corrigeant ou attirant l'attention sur les erreurs humaines. Cet outil peut également être intégré aux équipements ou il permet d'éviter les erreurs de montage sur ligne.

Sur une chaîne de production où les tâches sont répétitives, des erreurs humaines suite à de l'inattention ou de la fatigue peuvent survenir. L'utilisation du Poka-Yoke est un bon moyen d'éviter ces erreurs.

Il existe plusieurs types de détrompeurs :

- Détrompeur de contact : Les pièces géométriquement compatibles sont les seules à pouvoir s'emboîter l'une dans l'autre. Ce type de détrompeur permet d'éviter les erreurs humaines de manipulation.



Figure 8 : Exemple de détrompeur de contact : Système USB

- Détrompeur de signallement : un signal sonore et lumineux, des codes couleurs ainsi qu'un étiquetage particulier sont émis lors du procédé.

Par exemple, ici avant le passage d'un train, des signaux lumineux et sonores retentissent et des barrières empêchant les automobilistes de traverser la voie ferrée s'abaissent.



Figure 9 : Exemple de détrompeur de signallement : Passage à niveau

- Détrompeur chronologie : une succession d'opérations à réaliser dans un ordre précis est incontournable pour exécuter un processus.



Figure 10 : Exemple de détrompeur chronologique : Récupération des billets de banque au distributeur

Dans cet exemple, la récupération de la carte bancaire est un prérequis indispensable, c'est une étape bloquante qu'il faut réaliser avant de pouvoir récupérer les billets.

La mise en place du système Poka-Yoke permet d'éviter l'apparition d'erreurs. Ainsi, le système est plus contrôlable et il devient étanche à l'erreur, le contrôle n'est donc plus nécessaire ("Zero Quality Control"). Le Poka-Yoke représente donc une réelle sécurité et optimise l'efficacité et la fiabilité des opérations et des produits réalisées par l'être humain.

Le Jidoka peut être résumé via la figure suivante :



Figure 11 : Principes du Jidoka (19)

Une phrase de T. Ohno permet de comprendre et de synthétiser l'intérêt du Jidoka : "Arrêter la machine quand il y a un problème force tout le monde à prendre conscience de l'anomalie. C'est lorsque le problème est clairement compris que l'amélioration devient possible."

Le toit fait référence aux objectifs à atteindre : c'est-à-dire fabriquer des produits avec une meilleure qualité, à moindre coût tout en économisant du temps. C'est le triptyque qualité - coût - délai : le système Toyota suppose une synergie et un équilibre entre ces éléments :

- Qualité : améliorer la qualité du livrable finale et de toute la chaîne de production afin de produire de satisfaire le client.
- Coûts : Prendre en compte l'ensemble des coûts du projet, afin d'adapter les coûts de production.
- Délais : Savoir combien de temps va prendre chaque étape afin de respecter les délais.

Ainsi, le TPS est un système de production pertinent et agile qui a pour but de faire mieux, plus vite et moins cher. Il permet de développer l'agilité et la flexibilité d'une entreprise, ce qui est utile dans un contexte industriel évolutif et concurrentiel.

Le TPS via ses outils et sa vision de la production est aussi une base du Lean.

II) DU TPS AU LEAN :

Dans les années 1990 le TPS s'expatrie de plus en plus en Occident. Des chercheurs du MIT se penchent sur le sujet et James Womack mentionne pour la première fois le terme « Lean » dans son livre « The machine that changes the world », sorti en 1990. (21)

Dans cet ouvrage, il décrit comment le système de production de Toyota a révolutionné le monde industriel.

Le système de production de Toyota et par extension le Lean Manufacturing va s'étendre et se développer dans de nombreux secteurs industriels : automobiles, agro-alimentaires, pharmaceutiques, programmation, design, management.

Le Lean Manufacturing s'implante donc progressivement dans le monde industriel. Il va se concentrer dans un premier temps sur la chaîne de production en visant à optimiser les méthodes de production. Dans un second temps, le Lean va se déployer au niveau des stratégies commerciales et des méthodes de gestion d'entreprise. On passe alors du Lean Manufacturing au Lean Management. Le Lean Management représente l'extension du Lean Manufacturing au-delà de l'aspect purement productif, il s'élargit aux zones managériales. (22) Le lean management ne se limite pas uniquement aux acteurs opérationnels et aux ouvriers mais se propage à l'ensemble des couches du système ou de l'entreprise.

A) Le Lean

1. Définition du Lean : (23) ; (24) ; (25)

Le Lean est une méthode d'organisation scientifique du travail et qui cherche constamment à améliorer les performances d'une entreprise en éliminant les gaspillages. Cette amélioration vise l'ensemble des secteurs mais la qualité et la productivité sont les principaux leviers que l'on cherche à actionner. Cette approche est définie par de nombreux principes et variables, de plus différents auteurs et ouvrages proposent chacun leur propre définition du Lean qui évolue en fonction de la temporalité.

Pour James Womack, l'un des fondateurs du Lean, le Lean s'est : "Créé de plus en plus de valeur avec de moins en moins. C'est-à-dire moins de temps, moins d'espace et moins d'erreurs. C'est plutôt simple, c'est ce que c'est le Lean"

Daniel Jones, Co-auteur avec James Womack du livre : "Système lean penser l'entreprise au plus juste" donnera cette définition : "Le Lean est un nouveau modèle d'organisation qui permet d'atteindre des performances nettement supérieures pour les clients, les employés, les actionnaires, et la société au sens large. Au départ cette meilleure performance offre exactement ce que le client veut, sans aucun problème retards ou erreurs et sans actions pompier. Très vite, il permet de libérer de la capacité, de créer un tiers de valeur ou plus, à partir des ressources existantes, sans coûts supplémentaires. "

Il est donc complexe et parfois réducteur de tenter de définir le Lean de façon concise. Cependant, un point central du Lean est de "créer de plus en plus de valeur avec de moins en moins". Les activités ou processus doivent donc avoir de la valeur ajoutée. Ainsi :

- L'activité doit transformer un produit ou un service
- Le client doit être prêt à acheter le produit ou le service transformé. La satisfaction client et la relation client sont donc au centre de la démarche lean.
- La production doit se faire bien du premier cout en évitant les gaspillages.

Une synthèse que l'on pourrait faire du Lean pourrait être la suivante :

Le Lean est un terme anglais signifiant littéralement "maigre" ou "agile". Ce système est une version occidentalisée et améliorée du système de production de Toyota (TPS). C'est un système global applicable à l'ensemble de l'entreprise qui vise à optimiser le triptyque qualité, coûts, délai de manière continue en s'appuyant sur la compréhension des besoins client et sur l'élimination des gaspillages.

2. Concept du Lean :

Le Lean est une méthode de gestion et d'organisation du travail. Lean signifie littéralement maigre ou encore sans superflux. Le mot est évocateur, l'idée est de réduire quelque chose, un objet comme un procédé de production par exemple, à son essentiel, de supprimer le superflux et l'inutile.

La méthodologie Lean intègre de nombreuses pratiques, principes et outils conçus et utilisés afin d'optimiser les processus en réduisant les temps sans valeur ajoutée, les causes de non qualité et la complexité. Le but pour l'entreprise est de gagner en souplesse et en performance (qualité et productivité) en améliorant de manière permanente ses processus. C'est une approche systémique qui intègre dans sa philosophie de base l'amélioration continue.

Concrètement, le Lean reprend les principes de base du Toyota Production System en y intégrant une conception managériale.

Le Lean repose donc sur :

- La production juste à temps ou flux tendu. L'entreprise doit produire ce qui est nécessaire uniquement quand cela est nécessaire
- Le Jidoka ou détection automatique des non conformités. Ce système permet d'arrêter la production afin d'éviter la production de pièces non-conformes.
- Le Kaizen : philosophie d'amélioration continue. L'employé est placé au centre, il est un véritable acteur de cette amélioration continue dans tous les domaines et à tous les niveaux.

Le Lean est plus qu'une méthode de production, c'est une façon de concevoir, de comprendre et de réfléchir.

3. Le Lean Thinking et les principes fondamentaux d'une démarche Lean :

La notion de Lean Thinking apparaît pour la première fois dans le livre de James P. Womack en 1996 "*The machine that changed the world*". Ce livre développe les principes clés du Lean qui permettent de guider les managers.

Le Lean thinking permet de sortir du cadre purement curatif dans lequel on cherche à éviter les gaspillages en développant l'amélioration des performances. Cette méthode va permettre un travail en amont, de manière préventive.

Le Lean thinking est une philosophie ou une manière de penser qui place au centre l'amélioration continue et qui cherche à rendre une organisation plus réactive aux fluctuations du marché.

Le Lean Thinking est bien plus qu'un ensemble d'outils et de concepts, c'est un système de pensée, une philosophie à part entière qui s'articule sur 5 principes fondamentaux.

5 principes fondamentaux d'une démarche Lean (26):

- Identification et définition de la valeur ajoutée : le principe de valeur au sens lean se réfère directement à la valeur perçue par le client, à son utilité et son attente. Il faut donc proposer au client le produit qu'il attend et non le produit que nos outils de production nous permettent de créer. L'entreprise doit collectivement définir les étapes permettant d'ajouter de la valeur (marchande ou fonctionnelle) au produit.

- Cartographier la chaîne de valeur :
Une fois la notion de valeur ajoutée décrite, il est important d'introduire la notion de flux. Il faut identifier et cartographier le flux de valeur du produit en se concentrant sur les étapes clés ajoutant de la valeur. Le flux est composé de plusieurs étapes qui vont de la conception du produit, à sa commande, puis à son ordonnancement et enfin à sa fabrication dans la réalité d'un processus établi. Le but est de rechercher la valeur ajoutée à chaque niveau du processus afin d'optimiser le ratio valeur ajoutée / gaspillages. Les tâches à valeur ajoutée créent directement de la valeur au produit et le client est prêt à payer pour cela. En revanche les gaspillages ou les tâches sans valeurs ajoutées correspondent aux défauts, rejets, pannes, temps morts et déplacements. Le client ne paye pas pour cela.

- Créer un flux de travail continu / L'écoulement du flux : Il faut que le flux du processus soit harmonieux, il est alors primordial de réduire les goulots d'étranglement et d'organiser le travail afin de réduire les encours de production. Le produit ou service possédant la valeur ajoutée doit être constamment en mouvement afin de réduire les gaspillages et les immobilisations importantes.

- Créer un système de traction du flux : Actuellement, le marché est très concurrentiel : l'offre est supérieure à la demande. Afin d'être sûr de vendre le producteur va donc attendre l'ordre de fabrication du client avant de lancer la production. La production est donc faite en fonction de la demande et le flux est tiré. Il faut donc démarrer le processus de l'aval pour actionner les processus en amont. Le flux tiré ainsi créé apporte de la structure et de l'efficacité au procédé car on produit uniquement ce qu'il faut au moment où cela est nécessaire suite à la commande du client. Cette étape demande une gestion précise et une utilisation optimale des ressources de l'entreprise.
- Recherche constante de la perfection : la perfection est utilisée dans le lean pour décrire un produit de qualité sans défaut et pour décrire un produit qui correspond aux besoins et attentes du client. La perfection ne se limite pas à la qualité finale du produit mais elle englobe toutes les actions permettant l'ajout de valeur ajoutée. Il est ainsi essentiel d'intégrer et de faire participer l'ensemble du personnel pour rechercher et appliquer de nouveaux axes d'amélioration. Le but est de mettre en place un cercle vertueux de progrès de façon permanente afin de pérenniser le processus et tendre vers un flux avec 100% de valeur ajoutée et 0% de gaspillages / défauts.

Le lean permet donc à l'entreprise d'être la plus efficace possible tout en limitant au maximum les gaspillages. Cette méthode repose sur de nombreux outils.

B) Les outils du Lean :

1. Les outils nécessaires à la naissance d'une démarche Lean :

Value Stream Mapping : VSM : Cartographier le flux :

Le Value Stream Mapping est un outil fondamental qui sert de socle au déploiement d'une démarche Lean. C'est une représentation graphique des séquences de processus depuis les matières premières jusqu'au client final. Il permet de recenser visuellement l'ensemble des activités produites par une entreprise tout en mettant en avant les activités à valeur ajoutée nécessaire à la production.

Cet outil se base sur la représentation des flux d'informations et de matière ainsi dans le processus global en incluant la chaîne logistique. Il permet à l'entreprise d'avoir un aperçu à un instant T de l'état des processus.

Dans la littérature, le VSM porte plusieurs noms, on retrouve ainsi : chaîne de valeur, Materials and information flow mapping (chez Toyota), Cartographie de la Chaîne de Valeurs (CCV).

Le VSM présente certains intérêts, il permet (27); (28):

- De prendre de la hauteur et du recul sur le processus. Cela permet de contempler l'élément dans son ensemble et d'observer et comprendre les interactions entre l'amont et l'aval de la chaîne ainsi que les échanges d'informations.
- Via ses caractéristiques symboliques et visuelles, la compréhension et le partage d'informations.
- L'identification des sources de gaspillages pour les diminuer voir pour les éliminer.
- L'identification des sources de valeurs ajoutées pour les optimiser.
- De mieux comprendre les interactions entre les flux physiques et les flux d'informations.
- De réduire les stocks et les encours et donc réduire au final le Lead Time.

La mise en place de cette démarche se faire par étapes :

- Déterminer la famille de produits à cartographier : le but est de travailler sur un groupe de produits large, ayant un impact significatif sur le marché et dont les processus sont semblables/identiques afin d'obtenir une cartographie lisible et des conclusions adéquates. La sélection de ce groupe de produit peut se faire en utilisant la technique ABC qui est une méthode de catégorisation reposant sur le principe de Pareto.
- Cartographier l'état actuel des choses : Afin d'avoir une image la plus juste et la plus proche possible de la réalité, il est nécessaire de cartographier de manière rationnelle, sur le terrain. Le but est de retracer le chemin du produit depuis le fournisseur jusqu'au client en utilisant et analysant des indicateurs précis comme le temps de cycle, le Lead Time et le Takt time.

Le Lead Time correspond au délai de livraison. Il se compose de la somme des délais d'exécution et des temps de traversée des stocks. Il s'agit du temps de traversée d'un produit tout au long de la chaîne de valeur de l'entreprise depuis l'entrée de la matière première, sa mise à disposition en préparation jusqu'à sa production et sa livraison au client. (29) Le Lead time est lié à la mise à disposition du client. Le Lean favorise l'utilisation d'un Lead time très court afin d'être réactif et compétitif. Le Lead time est un indicateur de satisfaction client qu'il faut réduire au maximum afin de viser l'excellence opérationnelle.

- Il faut également définir les entrées et sorties de stocks, ainsi que les liens entre les différents flux.

Un graphique synthétique du processus est par la suite obtenu :

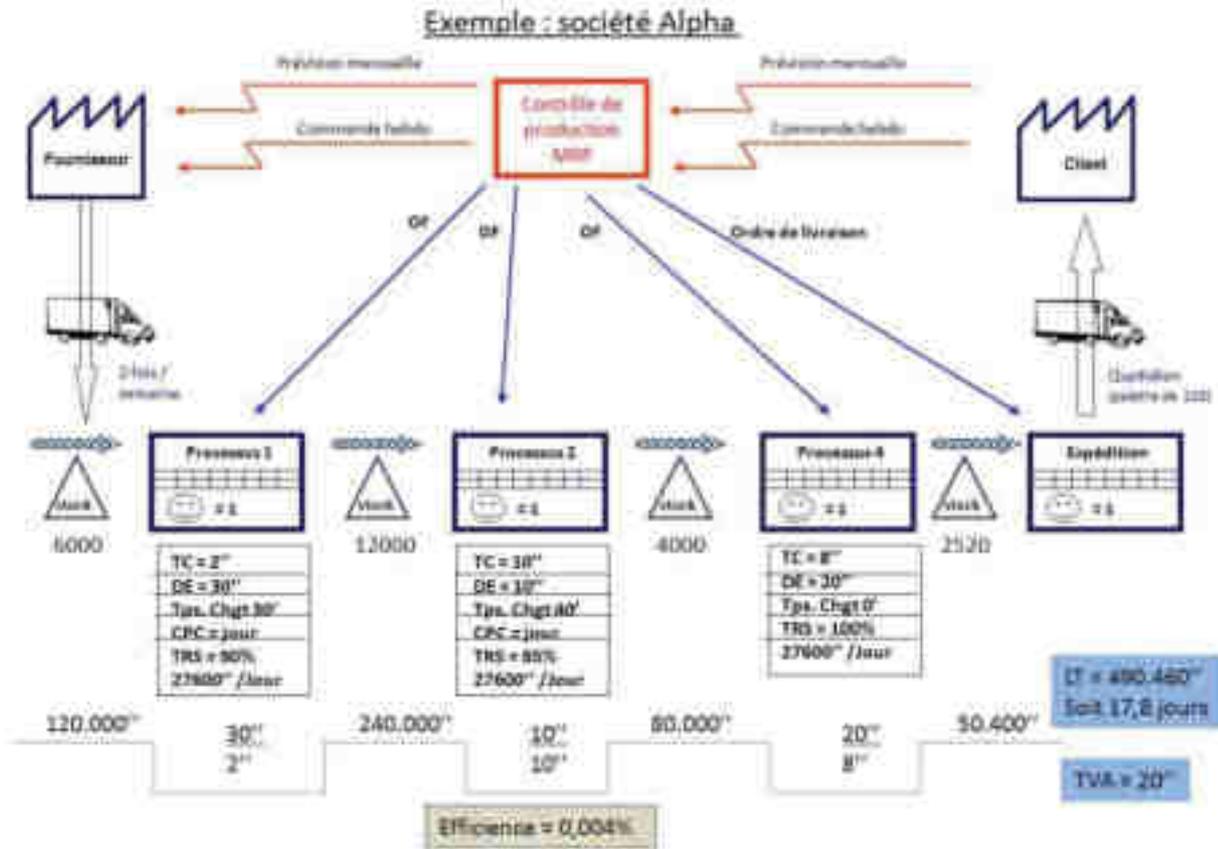


Figure 12 : Exemple de VSM (30)

Ce graphique comporte de nombreuses informations pour chaque processus : le temps de cycle (TC), le délai d'exécution (DE), le temps de changement de série, le temps séparant le changement de 2 séries (CPC), le temps requis qui représente le temps consacré à la production et le taux de rendement synthétique.

L'axe des abscisses représente le temps, ainsi le VSM permet de mettre en évidence les étapes et temps à valeur ajoutée des étapes et temps à valeur non ajoutée.

Une fois la cartographie initiale du processus obtenue, il faut définir la cartographie cible ou VSD : Value Stream Design. Il s'agit de la cartographie optimale correspondant à un état futur. C'est une projection du même processus après amélioration. (30)

Par la suite il est nécessaire de définir et mettre en œuvre le plan de transformation/d'action afin de mettre en œuvre le VSD : Identifier les chantiers d'amélioration ou chantiers Lean en se focalisant sur les goulots

d'étranglement tout en définissant les actions, ressources et planifications à mettre en œuvre pour obtenir le résultat escompté.

Pour synthétiser, le VSM est un outil d'identification et de coordination des flux opérationnels. Il va permettre l'identification de l'ensemble des opérations du processus et met en évidence les goulots d'étranglements.

Un goulot d'étranglement est une étape au sein de l'ensemble de la chaîne de valeur du produit qui va définir le flux (facteur limitant). C'est un stade du processus qui reçoit une charge de travail importante et supérieure à sa capacité de production maximale.

Cela peut provoquer une interruption du flux et des retards de production. Identifier, Agir et traiter ces goulots apparaît ainsi comme une priorité.

Le calcul du TRS peut être un outil pertinent dans l'identification et l'amélioration des goulots d'étranglement.

Taux de rendement synthétique TRS : Mesurer le flux (31); (32)

Le TRS correspond au Taux de Rendement Synthétique, il permet de suivre la productivité d'un équipement ou d'un processus entier. C'est un indicateur clé de la performance industrielle prenant en compte de nombreux éléments comme les capacités du personnel ou le bon fonctionnement des machines. C'est un ratio entre le temps utile et le temps requis : il représente un pourcentage du temps passé à produire des pièces conformes par rapport au temps pendant lequel la ressource a été mise à disposition de la production.

$TRS = (\text{Temps utile de fonctionnement}) / (\text{Temps requis de fonctionnement}) :$

- Le temps utile de fonctionnement correspond à la fabrication de produits de qualité conforme par la machine.
- Le temps requis de fonctionnement correspond au temps où la machine est censée produire.

Il peut être décomposé en multipliant trois indicateurs : la disponibilité opérationnelle, la performance et la qualité:

$TRS = \text{Taux de qualité} \times \text{Taux de performance} \times \text{Disponibilité opérationnelle}$

- Le taux de qualité : Il s'agit d'un reflet de la capacité de la machine = nombre de pièces conformes produites / nombres de pièces produites pendant le temps de production. Il peut également s'exprimer en termes de temps : temps utile de production / temps net
- Le taux de performance : fiabilité de la machine = nombre de pièces effectivement produites / nombre de pièces qui auraient dû être produites pendant le temps de production.
- La disponibilité opérationnelle : nombre de pièces qui auraient dû être produites pendant le temps consacré à la production / Nombre de pièces théoriquement réalisable pendant le temps requis. Elle permet de mettre en évidence les arrêts de productions non planifiées comme les pannes, les contrôles et réglages, les manques de personnel et les changements de série,

Toutes ces informations sont obtenues par les opérateurs quotidiennement lorsqu'ils remplissent le tableau de production planifiée, qui est ensuite transmis aux chefs d'équipe de productions qui vont calculer le TRS grâce à un tableur Excel.

Le TRS est donc un outil puissant permettant de suivre le taux d'utilisation des équipements ainsi que le taux d'arrêt non planifiés ; ces arrêts peuvent ensuite être classés en perte de performance ou perte de qualité.

Associé à d'autres outils d'investigation et de résolution de problème, le TRS permettra via une démarche structurée de traiter les causes des pertes de temps.

2. Outils d'investigation / de résolution de problème :

5 Why (33):

Afin d'exécuter de la manière la plus efficace possible une tâche, il est important de prendre une décision en ayant un maximum d'informations sur le sujet en question. En d'autres termes, le processus de prise de décision doit être basé sur une compréhension approfondie de la réalité du poste de travail et de son environnement.

C'est dans ce cadre que la méthode des 5 pourquoi est utilisée.

La méthode des 5 pourquoi (en anglais 5 Why's ou 5W) est un outil d'analyse des causes profondes : Ainsi, la méthode des 5 pourquoi permet l'identification de la cause racine d'un problème, pour se faire il faut réaliser un enchaînement de questions pertinentes commençant par pourquoi pour aboutir à la source de la défaillance ou du souci rencontré. L'intérêt est de ne pas se limiter aux problèmes superficiels mais de mettre en évidence la cause profonde et réelle de la problématique. Ainsi, cette méthode permet d'identifier et d'éliminer la cause profonde afin d'éviter la répétition de défaillances du même type. C'est un outil important d'amélioration continue.

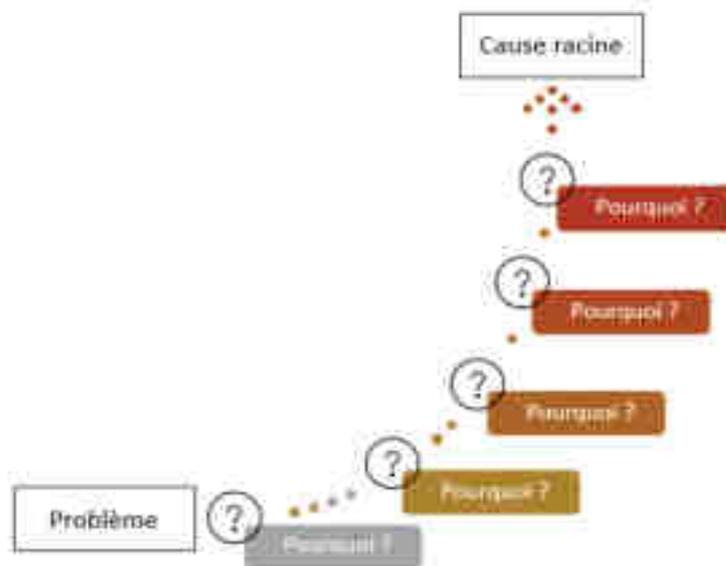


Figure 13 : 5 pourquoi

Cette méthode peut être illustrée par un problème de batterie d'un agitateur :

- Pourquoi ? La batterie de l'agitateur n'est pas chargée
- Pourquoi ? L'alternateur ne fonctionne pas
- Pourquoi ? La courroie de l'alternateur est cassée
- Pourquoi ? La durée d'utilisation préconisée pour le fournisseur de la batterie n'a pas été respectée (durée dépassée)
- Pourquoi ? Le service métrologie est surchargé et n'a pas pu effectuer la maintenance de l'équipement à temps.

Cette méthode permet l'identification de la cause réelle de la défaillance. Cependant, la correction concrète de cette défaillance repose sur la mise en place d'actions correctives conséquentes et adaptées à la problématique rencontrée.

QQOQCCP :

Le QQOQCCP (Quoi, Qui, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi) est un outil performant afin d'organiser un questionnement. Cet outil constitue une aide à la résolution de problème, il permet d'apporter une liste précise et exhaustive d'informations sur une situation donnée. Il peut être utilisé dans le cadre de l'identification des causes d'un problème ou d'une non-conformité.

Le QQOQCCP peut se résumer sous la forme d'un tableau :

QQOQCCP	Description	Question à se poser	Cibles
Quoi ?	Description de la problématique, du produit ou du processus concerné par le problème	Quel produit est en cause ? Qu'observe-t-on ?	Objets, actions, processus, opérations
Qui ?	Personne(s) concernée(s), intervenant(s) ayant déclaré(s) le problème	Qui à déclarer le problème, quelles sont les personnes impliquées ?	Personnel, fournisseur, livreur, clients

Où ?	Localisation et périmètre du problème	Où le problème s'est produit ? Quels sont les secteurs concernés ?	Lieu, poste, machine,
Quand ?	Caractéristique temporelle du problème, moment de l'occurrence	Quand le problème a-t-il eu lieu ? Depuis combien de temps le problème existe-t-il ?	Date, heure, journée, fréquence d'apparition,
Comment ?	Mode d'occurrence du problème	Comment le problème est-il survenu ? De quelle manière et dans quelles circonstances ?	Procédures, modes opératoires,
Combien ?	Quantification du problème	Combien de défauts ? Combien de temps ?	Nombre de défauts, nombres de ressources impactées
Pourquoi ?	Raison du problème	Quelles sont les causes d'apparition du problème ?	Actions correctives et préventives, atteindre ses objectifs

Ainsi le QQQCCP permet de :

- Décrire la situation initiale
- Isoler le problème initial et le décomposer en sources ou problèmes élémentaires
- Proposer une amorce d'action corrective ou préventive pertinente en fonction du problème rencontré.

Diagramme d'Ishikawa (34); (35):

Le diagramme d'Ishikawa a été mis au point par Kaoru Ishikawa en 1962. Ingénieur chimiste et précurseur de la qualité, Ishikawa développe également des notions importantes de qualité. Selon lui, la qualité doit être présente dans chaque processus de l'entreprise et chaque acteur de l'entreprise (employés, services) doit être impliqué dans la qualité et dans sa gestion.

C'est dans ce cadre qu'il va développer un outil essentiel du management de la qualité : le diagramme d'Ishikawa. Ce diagramme correspond à une représentation graphique des différentes causes engendrant un effet. Également appelé 6M, diagramme en arêtes de poisson ou bien encore diagramme des causes à effet, cette figure mêle analyse causale et analyse de risque. Elle permet de lister et structurer les hypothèses et causes potentielles d'un problème.

Afin de mieux comprendre cet outil, prenons comme exemple le problème suivant : réalisation d'une recette de pâtisserie aboutissant à un gâteau trop sec. Dans cette étape d'analyse, il est nécessaire de prendre en compte toutes les causes potentielles. Chaque axe ou 'arête' du diagramme correspond à une grande catégorie de cause. Ainsi on retrouve 6 catégories de causes principales, 6 M :

- Méthode : cette catégorie regroupe les causes liées au processus et méthodes de travail. L'utilisation d'une mauvaise recette ou d'une recette inadaptée peut être à l'origine d'un gâteau trop sec.
- Matériel : cette catégorie considère les matières premières entrant dans le processus. Par exemple, l'usage d'un mauvais ingrédient peut être le générateur du problème. Le fournisseur produisant la matière première peut également modifier son processus et produire une matière première de qualité moindre causant ainsi la non-conformité.
- Machine : cette catégorie comprend les équipements défectueux ou inappropriés utilisés lors du processus. Par exemple une dérive d'un équipement ou un paramètre non conforme d'un équipement comme un dysfonctionnement de la régulation de la température du four peut engendrer la problématique.

- Main d'œuvre : c'est le plus important des 6M car il peut avoir un impact sur les autres catégories. La formation continue et permanente du personnel réalisant la tâche en question est essentielle à la bonne réalisation de celle-ci.
- Milieux : ici les facteurs externes au processus sont réunis. L'environnement de travail, l'humidité relative de l'air, la pression ou bien encore la température sont des facteurs qui peuvent influencer l'apparition d'un incident.
- Mesure : cette catégorie décrit la fiabilité des informations utilisées. Afin d'obtenir de bonnes informations il est nécessaire d'avoir un étalonnage conforme des appareils de mesure. Certaines erreurs de mesure peuvent donc être source de non-conformité.

Dans certains cas, notamment dans les domaines immatériels, la gestion de projet ou bien les logiciels, 2 M supplémentaires peuvent être ajoutés afin d'avoir une vision encore plus large de la problématique rencontrée :

- Management : dans certains cas, le responsable hiérarchique d'un service peut réaliser des erreurs managériales. Les opérateurs peuvent alors ne pas être reconnus à leur juste valeur et une certaine démotivation peut apparaître induisant l'apparition de problème ou non-conformité.
- Moyens financiers : le budget n'est pas un facteur de cause principal cependant, il peut influencer fortement d'autres facteurs. Un budget trop faible peut par exemple entraîner des conséquences sur l'entretien des machines ou sur la rénovation des locaux dédiés à la production.

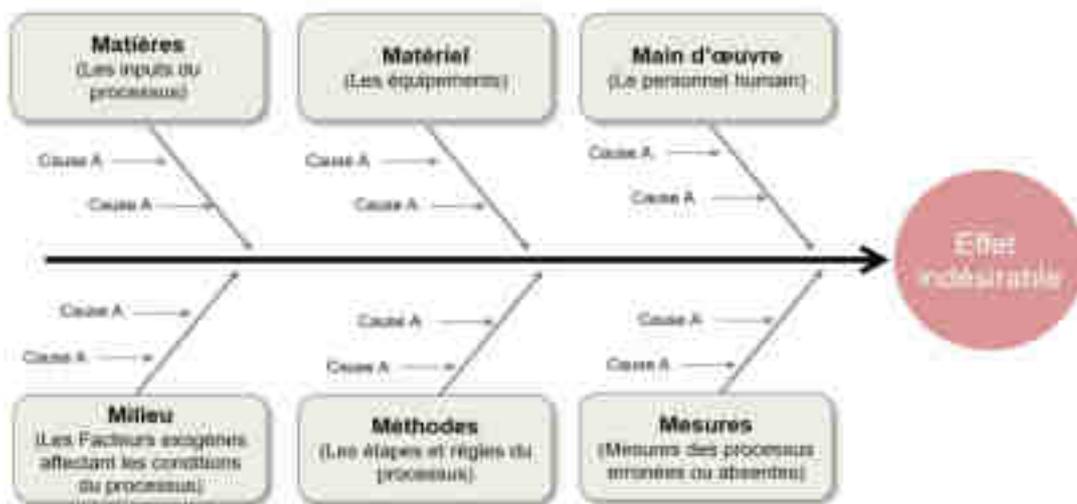


Figure 14 : Diagramme d'Ishikawa définition-qualité (36):

L'utilisation de cet outil est pertinente pour définir et visualiser la liste des facteurs potentiels influençant l'apparition d'une problématique. Ce diagramme permet aussi de faire émerger une cause racine qui indiquera un axe d'amélioration potentiel.

Diagramme de Pareto :

C'est un outil essentiel pour créer et définir les priorités.

La théorie derrière le diagramme de Pareto provient d'un économiste italien de la fin du XIX^{ème} siècle, Vilfredo Pareto qui théorise à cette époque une formule représentant la répartition inégale des richesses. C'est l'invention de la règle des 80-20 selon laquelle 20% des causes sont responsables de 80% des effets. Par la suite, un des fondateurs de la démarche qualité, Joseph Juran reprendra et développera ce principe en l'appliquant à l'analyse de défauts : il développe la loi des 80/20 en facilitant la séparation entre les "vitals fews" (les 20% des causes à fort impact) et les "trivials many" (les 80% restants). (37)

Le diagramme de Pareto est une représentation graphique qui permet de hiérarchiser les causes d'un phénomène afin de prioriser les actions à mener. (38) Il illustre la fréquence relative des défauts en fonction de leur ordre de classement. C'est ainsi un outil efficace de priorisation et de prise de décision afin d'organiser les actions d'amélioration des procédés.



Figure 15 : Diagramme de Pareto (39)

Cet outil est très intéressant dans le monde industriel, en effet l'amélioration coûte et les points d'amélioration sont quasi innombrables. Il faut donc prioriser et développer au maximum les actions permettant une création de valeur ajoutée et une suppression de gaspillages.

Le SMED :

Le SMED ou Single Minutes Exchange of Dies signifie littéralement "changement de matrice(s) en une seule minute". C'est un outil Lean visant à réduire drastiquement le temps de changement d'équipements. Dans l'industrie pharmaceutique, ce changement sur une ligne de production peut correspondre à un changement de lot, un changement de produit, un cycle de lavage ou bien un changement d'équipement. Ce changement quel qu'il soit va induire un arrêt ponctuel de la production.

La mise en place de cet outil s'effectue en plusieurs étapes :

- Réaliser un examen critique du processus de fonctionnement et distinguer les opérations de réglages internes (Internals) aux opérations de réglages externes (Externals). Les opérations de réglage externes sont des opérations réalisables à l'extérieur de la machine ou de l'équipement.
- Transformer un maximum d'internals en externes : on cherche à être plus rapide et à éviter les gaspillages

- Rationaliser toutes les opérations de réglages internes et externes
- Documenter la nouvelle procédure de manière claire et précise
- Répéter l'ensemble du plan par étapes.

Un arrêt au stand d'une voiture de course de formule 1 peut être un exemple pratique d'application du SMED : l'ensemble des opérations de maintenance du véhicule (changement de pneumatiques, ajustements aérodynamiques) sont réalisés au même moment afin d'arrêter le pilote le moins longtemps possible.



Figure 16 : Application du SMED : arrêt au stand d'une voiture de formule 1

Avant cette révolution, dans les années 1950 un changement de roues prenait plus d'une minute, aujourd'hui les écuries le réalisent en environ de 2 secondes. Concrètement l'application du principe SMED au niveau de ce processus s'est réalisée de la manière suivante :

Dans un premier temps, il y a eu une analyse détaillée du processus et une élimination des principaux gaspillages.

Les principales modifications apportées se concentrent sur une diminution des pertes de temps :

- Parallélisation du travail : le changement des 4 roues s'effectue simultanément.

- Réduction du nombre de pièces à démonter : 1 seul boulon central maintient une roue.
- Utilisation d'outils performants : un pistolet pneumatique à rotation rapide est utilisé.
- Préparation du matériel en amont : les pneumatiques sont chauffés à l'avance pour avoir plus de performance une fois installés sur la monoplace.

Le Management visuel (40); (41):

Le management visuel occupe une partie primordiale dans le Lean Management. C'est un environnement de travail qui privilégie le visuel au textuel. Il permet une visualisation rapide et efficace de l'ensemble du processus et des différents acteurs intervenant dans ce processus.

Il permet aux managers mais également à chaque personne impliquée de vérifier que le processus est bien sous contrôle.

Les informations présentées dans le management visuel doivent être :

- Performantes
- Compréhensibles rapidement
- Attrayantes
- En temps réel
- Localisées ou se trouve la cible

Concrètement c'est une démarche d'amélioration continue qui permet :

- L'implication du personnel et la participation active en rendant visible la contribution de chacun sans compétition. Ainsi chacun participe à l'amélioration continue de l'entreprise.
- La visualisation et la prévention des gaspillages.
- La visualisation des écarts et non conformités par rapport à la norme.
- La visibilité des niveaux de performances via des indicateurs de performances fréquemment mis à jour.
- La réactivité afin d'être en mesure de réagir rapidement en cas de problèmes ou d'imprévus.
- Création d'espace d'échanges autour de thématiques précises.

Le management visuel peut par exemple prendre la forme d'un affichage en zone de production avec des informations primordiales classées en catégories. Sur la figure 17 ci-dessous l'affichage se fait en fonction de 4 catégories : Sécurité, Qualité, Délais et Coûts.



Figure 17 : Le Management Visuel : Affichage en zone de production SQDC.

La Méthode 5S (42); (43); (44)

5S : La méthode 5 est une méthode d'optimisation des pratiques et de l'environnement de travail efficace et rapide à mettre en place. L'application de cette méthode permet d'initier une transformation Lean de manière peu risquée et à moindre coût. Originnaire du Japon cette méthode signifie :

- S: Seiri : Éliminer l'inutile : Cette étape consiste à trier et à éliminer toute chose qui n'a pas sa place dans l'espace de travail. Dans cette étape il est important de conserver uniquement ce qui est essentiel à la tenue du poste et à la génération de valeur ajoutée pour le client. Les éléments dont le statut n'est pas évident à définir peuvent être placés en quarantaine dans l'attente d'une décision.
- S : Seiton : Ranger : La finalité du Seiton est de ranger les différents outils à leur place, en cherchant sûreté et efficacité. Cela permet d'éviter de perdre du temps à chercher les outils. L'emplacement doit être fonctionnel et ergonomique. On peut résumer cette étape par la phrase suivante : "Une place pour chaque chose, et chaque chose a sa place". Le but est de réduire les déplacements et gestes inutiles sans création de valeur ajoutée. De nombreuses actions peuvent être effectuées durant cette étape :
 - Ranger les outils en fonction de leur fréquence d'utilisation : les outils les plus employés doivent être les plus facilement accessibles.

- Délimiter les emplacements et les aires de rangement
- Créer des panneaux à outils avec silhouettes.



Figure 18 : Panneau à outils avec silhouettes ou shadow board.

- S : SEISO : Nettoyer : Ce point met l'accent sur la propreté de l'environnement de travail. Cette étape dépasse la simple propreté visuelle de la zone. Un espace de travail rangé et nettoyé permet de :
 - Rendre l'espace de travail agréable aux opérateurs travaillant dans cette zone.
 - Rendre la zone de travail directement opérationnelle, la zone est prête à fonctionner de façon optimale limitant ainsi les risques d'imprévus.
 - Rendre possible l'inspection de l'espace de travail et ainsi comprendre les sources de dégradation et de salissures. Cette étape permet également la détection d'anomalies et d'usures prématurées des équipements. L'important est de mettre à disposition rapidement la zone de travail
- S : SEIKETSU : Standardiser : Mise en place de standards qui matérialisent une situation normale. Dans cette étape l'utilisation du management visuel est pertinente dans la mesure où elle permet de délimiter des zones spécifiques au sol par exemple
- S : SHITSUKE : Respecter / Suivre et Progresser : Respecter les règles précédemment définies afin de continuer à progresser tout en conservant et en développant les acquis. Cette étape est

récurrente : les zones sont régulièrement auditées afin de vérifier la bonne application des règles précédemment définies et des actions d'amélioration continue sont mises en place. Il est important d'encourager et d'impliquer le personnel dans cette démarche afin que le 5S devienne une habitude utilisée quotidiennement permettant l'amélioration continue.

Le Kanban (44) ; (45):

Kanban est un mot japonais qui signifie "tableau d'affichage" ou "étiquette". Cet outil a d'abord été utilisé par Toyota pour la planification de la fabrication d'automobiles.

Au cours du XXème siècle, cette méthode s'est démocratisée au secteur de l'informatique et à gagner en efficacité. Concrètement c'est une méthode de gestion et de pilotage des flux tirés qui permet de minimiser les activités superflues sans pour autant impacter la productivité.

Cette méthode se matérialise par des étiquettes accompagnant chaque lot de pièces, on parle de carte Kanban.

Ainsi, une carte Kanban est apposée sur un contenant dont le produit est destiné à un poste en aval. On y retrouve des informations propres au produit. Une fois la production réalisée, la carte kanban est retournée au poste en amont ou au fournisseur pour indiquer la nécessité d'un réapprovisionnement.

La figure 19 suivante schématise la méthode Kanban :

3 Bin Kanban System

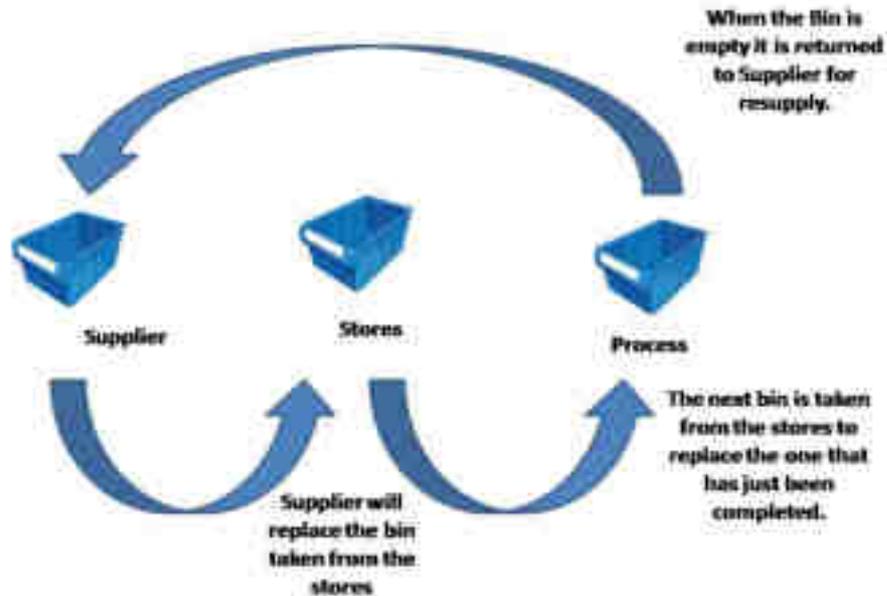


Figure 19 : Système Kanban (46)

Cet outil permet de déclencher la production au moment où elle est nécessaire : c'est un outil qui permet la prévention des gaspillages de surproduction et de temps d'attente. Applicable en externe comme en interne, cette méthode permet l'augmentation de la collaboration entre les services, la visualisation et la limitation des tâches. Flexible, elle s'inscrit parfaitement dans la démarche "Juste à Temps".

III) Vers le contrôle statistique des procédés : Le Lean Six sigma :

Un procédé industriel est par définition variable. Cette variabilité est à l'origine de problématique qualité. La variabilité des procédés non correctement contrôlés va accroître la probabilité de fabrication d'unités défectueuses. C'est pourquoi il est important de mettre en œuvre une maîtrise statistique des procédés. C'est une stratégie proactive et préventive de contrôle de la qualité des procédés via des outils statistiques. Elle prend naissance au XXème siècle. (47)

En effet, c'est à cette période que les industries commencent à comprendre qu'il existe un lien entre qualité du produit fini et fidélisation de la clientèle. La société téléphonique Western Electric Company de Chicago constate en 1930 qu'un client satisfait par la qualité d'un produit a plus tendance à rester fidèle à ce produit.

C'est dans ce contexte que le mathématicien et physicien Walter A. Shewhart, travaillant pour la filiale Bell Telephone Laboratories de Western Electric Company, va inventer et développer en 1931 les cartes de contrôle. Ces cartes se basent sur des méthodes de mesure statistiques et s'appliquent aux lois normales.

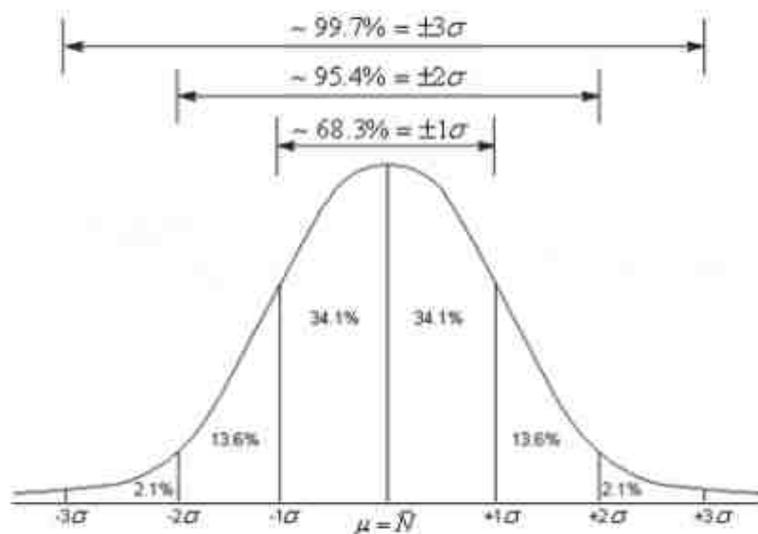


Figure 20 : Graphique de la loi normal

Plusieurs éléments sont ici importants :

- La moyenne μ (nu) : elle est centrale et représente la valeur cible à atteindre ou vers laquelle la production veut tendre

- L'écart-type σ (sigma) : qui représente l'écart par rapport à la moyenne
Plus une valeur est éloignée de sa valeur cible, plus elle a de chance d'être considérée comme un rebut.

L'objectif des cartes de contrôle est de diminuer l'occurrence d'apparition de produits non conformes en contrôlant et maîtrisant la variabilité et donc la dispersion des valeurs autour de la cible.

Il existe 2 causes possibles de variabilités :

- Causes aléatoires : ce sont des variations naturelles liées à la dispersion aléatoires des résultats du procédé. Elles sont inhérentes au processus.
- Causes assignables : ces variations sont assignables, explicables, mesurables et contrôlables. Elles peuvent suivre une tendance ou un modèle.

La dispersion totale est donc la somme des dispersions aléatoires et des dispersions systématiques.

La maîtrise statistique des procédés utilise les cartes de contrôle afin de déterminer si un process est sous contrôle ou non. Le but est de déterminer si les processus de production sont capables afin d'éviter la non-qualité et la production de rebuts. Une analyse plus détaillée des causes des variations permettra d'améliorer de manière continue les performances et la régularité des procédés. Les notions de capacité du procédé et capacité minimale du procédé sont des notions entrant également dans la maîtrise statistique des procédés et sont détaillées plus précisément dans la partie suivante.

A) Le SIX SIGMA

1. Histoire (48)

L'histoire du Six Sigma commence en 1986 chez Motorola. A cette époque, l'entreprise avait du mal à satisfaire ses clients. En effet, l'entreprise spécialisée dans l'électronique et la télécommunication constate une variabilité trop importante au niveau de la qualité des produits finis avec des processus de production complexes. L'entreprise n'arrive pas à satisfaire les demandes de ses clients, la qualité des produits finis n'est pas satisfaisante, ce qui génère des coûts de production plus importants et une diminution de sa crédibilité sur le marché.

Un ingénieur, Mikel Harry, va étudier statistiquement les instabilités du processus de fabrication en se focalisant sur l'amélioration continue. En utilisant notamment la philosophie de William Edwards Deming (roue d'amélioration continue de la qualité), il va définir les bases du Six Sigma qui sera par la suite utilisé pour tous les projets de l'entreprise Motorola.

Cette méthode va devenir célèbre lorsqu'elle sera reprise, développée et améliorée par General Electric dans les années 1990.

2. Concept :

Un processus industriel est par définition un processus répétitif, il correspond à la répétition d'un certain nombre de tâches qui permettront la production d'un élément en grande série. Cet élément est conforme s'il répond à certains critères. Cependant, la production étant réalisée à grande échelle, les pièces ou éléments ne peuvent être strictement identiques. (49)

Pour s'assurer qu'un processus est fiable, il ne faut pas chercher à contrôler l'ensemble des produits mais il faut chercher à maîtriser le processus afin d'avoir le moins de rejets et le moins de défauts possibles.

3. Origine (50):

En statistique sigma correspond à l'écart-type. Six Sigma signifie donc six fois l'écart type.

L'écart type sigma symbolise la variabilité statistique des données. C'est une mesure de la dispersion (répartition) des données autour de la moyenne (m) dans un processus.

Au sens mathématique, l'écart type est la racine carrée de la variance.

Si la production d'un produit suit une loi normale, c'est-à-dire que la distribution se fait selon une courbe de Gauss, alors on peut fixer un intervalle de tolérance IT en dehors duquel le produit est considéré en rebut.

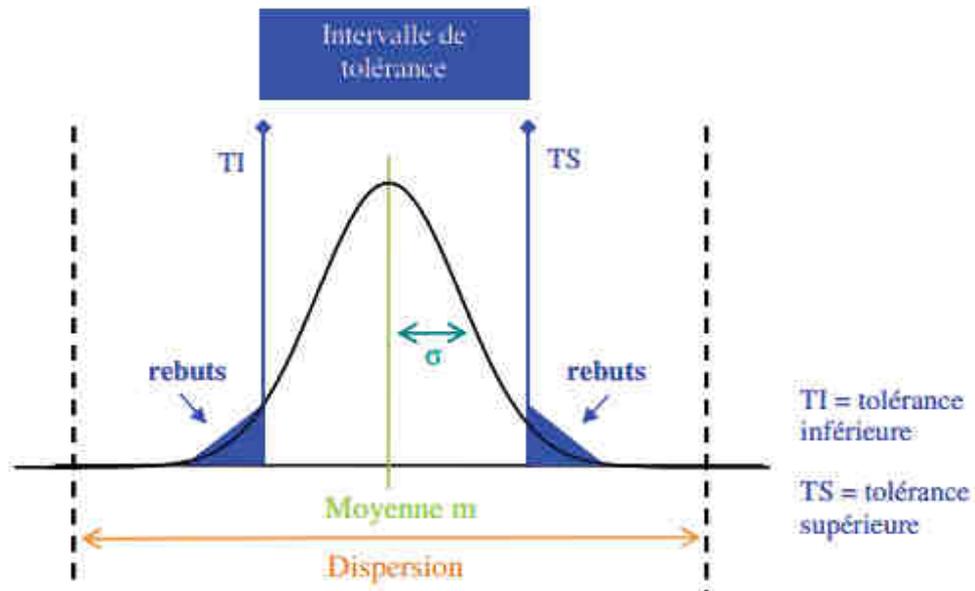


Figure 21 : Distribution normale, intervalle de tolérance et zones de rebuts

Sur la représentation d'une distribution normale on peut voir la moyenne au sommet de la courbe et aux extrémités droite et gauche du graphique les zones de rebut.

Un rebut ou un défaut est tout manquement d'un produit ou d'un service aux exigences du client. Ainsi, plus le nombre de sigma est important, plus l'intervalle de tolérance sera large. La production sera donc plus homogène et comprendra des valeurs proches de la moyenne.

Un autre élément important du Six Sigma est le Cp ou indice de capacité intrinsèque potentielle du procédé ou de l'outil de production. C'est la mesure de l'aptitude d'une machine ou d'un procédé de faire ce pour quoi il est utilisé. Cet outil permet de mesurer la différence entre l'intervalle de confiance (performance attendue) et la performance obtenue (dispersion des valeurs). Il est obtenu en réalisant le ratio de l'intervalle de tolérance par six fois l'écart type de distribution du procédé. (51)

$$Cp = IT / 6\sigma$$

Si le C_p est inférieur à 1, alors un nombre non négligeable de données sont en dehors de l'intervalle de tolérance. La variabilité reste alors trop importante, le procédé n'est pas capable.

Si C_p est supérieur ou égal à 1,33, la plage de conformité couvre 8 sigmas. Le procédé est alors considéré comme capable. 1,33 est la limite de capacité intrinsèque d'un procédé.

Cet indicateur est intéressant et important mais il ne suffit pas. En effet, le procédé peut être capable mais décalé ou dérégulé. Une bonne capacité intrinsèque est donc insuffisante car la machine ou le procédé peuvent être décalés ou mal centrés : la dispersion reste faible autour de la moyenne, cependant la moyenne réelle est différente de la moyenne théorique. C'est pourquoi on introduit un autre indicateur le C_{pK} .

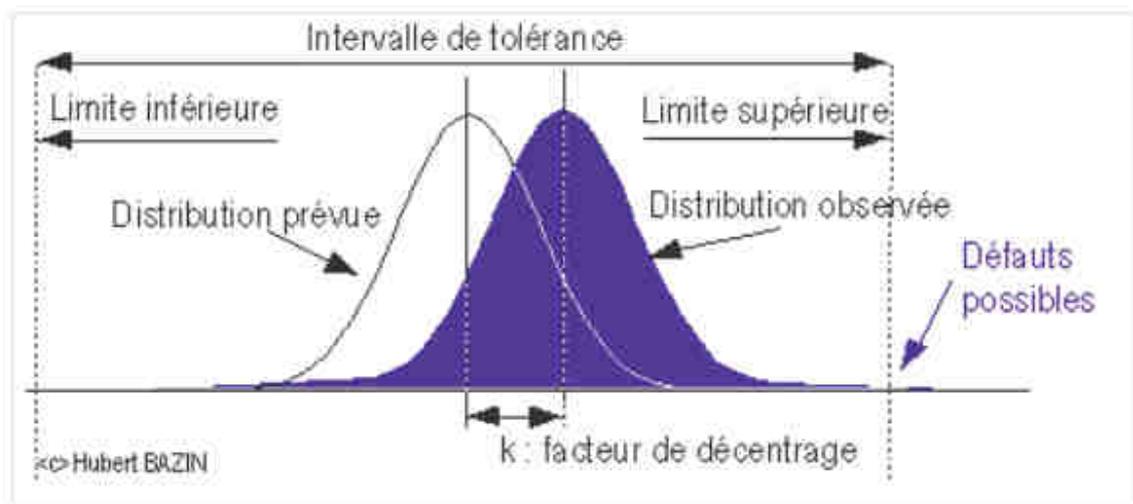


Figure 22 : Comportement d'un procédé décentré avec défauts (52)

4. Les outils du Six sigma

La capacité intrinsèque du procédé : CpK (53):

Le CpK correspond à la mesure de la capacité réelle du processus. Cet indicateur tient compte d'un potentiel décentrage du processus par rapport à la valeur cible. On introduit la variable k qui représente la différence entre la valeur cible et la valeur observée.

Ainsi :

$$CpK = IT - 2k / 6\sigma$$

CpK est donc nécessairement plus faible ou égal au Cp.

Plus le CpK est proche du Cp et plus le processus est centré. Si le processus est centré, alors Cp = CpK. En pratique, on admet un décentrage de 1,5 fois l'écart-type. En effet un décentrage inférieur à 1,5 sigma n'est pas détectable. Cela se traduit donc par un taux de défauts de 3,4 par millions d'unités produites, ce qui reste une très bonne capacité. (52)

DPMO : Defects Per Million Opportunities :

Cependant il faut garder en mémoire que le six sigma est un objectif idéalisé. Il permet d'atteindre un taux de défaut de 3,4 DPMO. Ce qui correspond à un taux de conformité de 99,9997 %.

Le DPMO ou Defects Per Million Opportunities est un moyen de mesure de base du Six sigma. Les défauts par opportunités sont utilisés plutôt que les défauts par unités pour faciliter la comparaison directe entre les processus ayant différents niveaux de variabilité et de complexité. Par exemple, l'assemblage d'une automobile est beaucoup plus complexe que la fabrication d'une chaise en bois, ainsi le processus automobile a beaucoup plus d'opportunités d'erreurs que le processus de création de la chaise. En effet il y n'y a qu'une seule manière d'être conforme mais de nombreuses causes peuvent mener à la production d'une pièce non conforme.

L'objectif final de la méthode Six-sigma n'est pas d'atteindre la perfection mais d'atteindre un niveau de qualité acceptable et d'être reproductible.

Le tableau ci-dessous permet de comprendre les différents niveaux de sigma ainsi que leurs taux de conformité et de DPMO associées.

Sigma	Erreurs par million d'opportunités (DPMO)	% de conformité
3	66 800	93,32%
3.5	22 700	97,73%
4	6 210	99,38%
4.5	1 350	99,86%
5	230	99,98%
6	3,4	99,9997%

Ainsi, l'amélioration d'un sigma représente une amélioration significative de la qualité. Il est important de noter que pour obtenir le six sigma, il ne s'agit pas d'élargir l'intervalle de tolérance correspondant aux limites de contrôle supérieure et aux limites de contrôle inférieure, mais bien de travailler et de réduire la variabilité du processus.

En pratique on vise donc le 3 ou 4 sigma afin d'être reproductible. Concrètement on cherche à avoir un processus capable, centré et reproductible avec un $C_p > 1$ et un $C_{pK} > 1,33$.

Ainsi, l'application de la méthode six sigma dans le secteur industriel permet de :

- Récolter une quantité importante de données sur les étapes du procédé
- Réduire des coûts inutiles et des gaspillages
- Augmenter l'efficacité et l'efficience du procédé en diminuant le taux de défauts, rebuts ou retraits.
- D'améliorer continuellement les procédés de production
- D'augmenter la satisfaction de la clientèle

Le Cycle PDCA :

L'amélioration continue est un des principes clés du Six Sigma. Elle s'appuie sur le cycle PDCA ou roue de Deming. Ce cycle simple constitue une base importante du management de la qualité, il est notamment très utile pour la maîtrise et l'amélioration continue des processus.

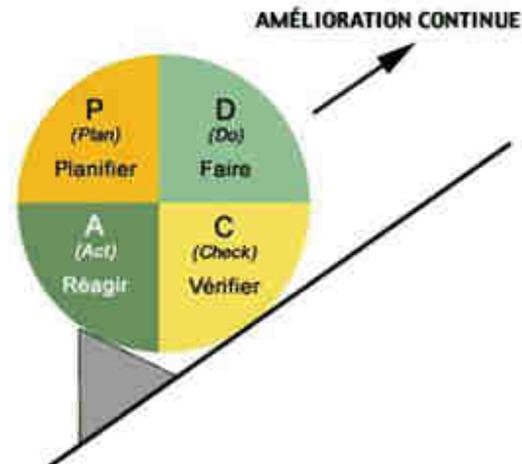


Figure 23 : La roue de Demming ou cycle PDCA, un outil du système management de la qualité.

- P : PLAN : Préparer, Planifier : Prendre le temps de la réflexion et de la construction de l'action que l'on s'apprête à mener.
- D : DO : Déployer, Faire : Mettre en œuvre les actions planifiées précédemment.
- C : CHECH : Mesurer, Vérifier : contrôler les résultats au moyen de différents indicateurs et données objectives.
- A : ACT : Améliorer, Réagir : Adapter et améliorer les différents points identifiés comme améliorables.

Le DMAIC un principe clé du six sigma :

Cette méthode indispensable à la démarche Six sigma vient compléter le PDCA. Basée sur une analyse détaillée des données, elle permet d'optimiser et de stabiliser les processus d'une organisation. C'est une méthode de résolution de problème basée sur 5 étapes principales. On utilise l'acronyme DMAIC pour Define (Définir), Measure (Mesurer), Analyse (Analyser), Improve (Améliorer) et Control (Contrôler ou Maîtriser)

- Définir : Définir les objectifs et les limites de manière rationnelle avec précision, en se basant sur les attentes du client. Il faut définir les paramètres critiques sur lesquels il est nécessaire d'influer. Il est important dans cette étape de cartographier le flux de production afin de définir clairement la problématique et d'ainsi responsabiliser les collaborateurs au maximum dans le projet. (54)
- Mesure : La deuxième étape consiste à réunir une quantité importante de données et d'informations fiables afin d'évaluer au mieux la situation actuelle par rapport aux exigences du client. Le but est d'objectiver l'existence d'un problème en quantifiant son ampleur.(55)
- Analyser : Les données collectées dans l'étape précédente sont utilisées et analysées en détail afin de mettre en lumière la source réelle du problème. La détermination des causes racines va permettre de définir et mettre en avant les paramètres à améliorer.
- Améliorer : Cette étape correspond à la phase de résolution de problème. Il faut trouver et mettre en place les actions permettant de diminuer l'influence des sources de variation du procédé. Il est nécessaire de mettre en place des actions éliminant le gaspillage, réduisant les délais de stockage, augmentant la capacité et la flexibilité.
- Contrôler : La dernière étape de la démarche consiste à sécuriser le système nouvellement mis en place afin d'éviter de perdre les bénéfices précédemment générés. Il faut conserver un "niveau de sigma" en d'autres termes, le procédé doit être sous contrôle. Dans ce cadre, l'utilisation de plans de contrôles statistiques et visuels sont indispensables et vont permettre de fournir des informations en continue permettant de mesurer l'état du processus. (52)

L'application d'une démarche DMAIC et plus particulièrement l'utilisation du Six Sigma se base sur des outils statistiques permettant l'exploitation d'une quantité importante de données. Le Six Sigma et l'application de la démarche DMAIC permet de structurer la démarche menant vers l'amélioration continue. Le figure 23 ci-dessous illustre la démarche DMAIC :



Figure 24 : Illustration de la démarche DMAIC et de ses principaux objectifs (55)

B) Le Lean Six Sigma :

Une définition du Lean Six Sigma pourrait être la suivante :

“Le Lean Six Sigma est uniquement motivé par une compréhension étroite des besoins des clients, une utilisation disciplinée des faits, des données et des analyses statistiques, et une attention diligente à la gestion, à l'amélioration et à la réinvention des processus d'entreprise.” Peter S.Pande

Le but du Lean Six Sigma est d'identifier les principaux éléments entrant dans le process, de s'attaquer aux causes profondes de leur variabilité négative en améliorant : les contrôles de processus, la prévention des erreurs, la conception de la fabrication du produit.

Le Lean propose la construction d'un système basé sur des outils intégrés et sur une philosophie de production, le 6 sigma correspond à la maîtrise totale d'un procédé. En d'autres termes, le Lean permet de centrer le processus dans sa zone de conformité et le Six sigma permet d'en réduire la dispersion. (56)

Dans l'optimisation des procédés, on cherche à rendre un processus plus performant. Cependant, un processus doit être efficace et stable afin d'être performant. C'est pourquoi associer ces 2 méthodologies (Lean et Six Sigma), est un outil intéressant.

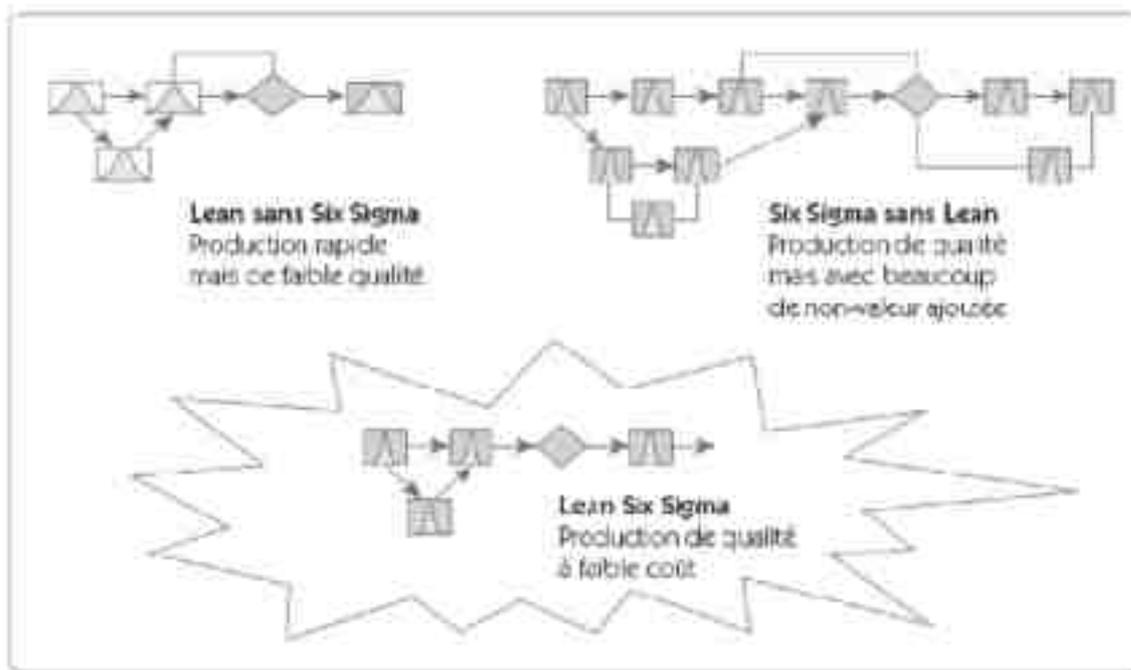


Figure 25 : Complémentarité entre le Lean et le Six Sigma :

La Figure 24 ci-dessus résume la complémentarité et l'utilité de la méthode Lean et de la méthode Six Sigma.

Extension vers l'industrie pharmaceutique :

L'industrie pharmaceutique est un vaste secteur qui regroupe les domaines de la recherche préclinique et clinique, du développement, de la production, de la commercialisation et du suivi des médicaments pour la médecine humaine et vétérinaire. C'est un secteur prospère économiquement. Le secteur pharmaceutique français a réalisé un chiffre d'affaires de 60 milliards en 2019 (dont 50% d'exportation). La production pharmaceutique française atteint la 4ème place au sein de l'union européenne. Les médicaments génériques représentent 83% en volume dans le répertoire. (57)

Cependant, le contexte économique associé au secteur pharmaceutique évolue fortement et de profondes mutations structurelles sont en cours. Le développement des médicaments génériques s'intensifie avec la perte de nombreux brevets sur les spécialités, la pression sur les prix s'accroît, le recours à la sous-traitance est de plus en plus important et la concurrence est importante. (58)

De plus, les besoins de la population mondiale en médicament sont de plus en plus importants du fait des facteurs suivants :

- Vieillesse de la population générale
- Amélioration des conditions de vie et accès accru aux services de santé
- Apparition de nouvelles pathologies et développement de plus en plus fréquent de pandémie

Ainsi, le contexte économique de l'industrie pharmaceutique mondiale est donc de plus en plus compétitif et les besoins en médicament sont en croissance continue.

L'optimisation de la production ainsi que la remise en cause et la réflexion autour des procédés de production deviennent donc une nécessité afin de s'améliorer constamment.

Partie II : Application du Lean Six Sigma : cas pratique
d'optimisation de la production d'un produit ophtalmique

I) Contexte du projet :

A) Présentation de l'entreprise :

Catalent Beinhelm fait partie du groupe Catalent Pharma Solutions. C'est un des leaders mondiaux de la sous-traitance, du développement et de la production de médicaments. Catalent propose de nombreux services : du développement de la substance active en phase préclinique puis clinique jusqu'à la production du médicament. Il accompagne notamment ses clients et leurs molécules de la caractérisation physico-chimiques jusqu'à la distribution finale aux patients en passant par le développement de la formulation, la production industrielle à grande échelle et la rédaction des dossiers de lots réglementaires.

Le groupe Catalent propose diverses formes pharmaceutiques : formes inhalées, formes injectables, comprimés orodispersibles, et capsules molles.

Voici quelques chiffres donnés à titre indicatif afin de comprendre l'ampleur de la production de Catalent. Chaque année Catalent produit près de 70 milliards de doses, cela correspond à plus d'une dose sur 20 prises dans le monde, de plus l'entreprise approvisionne plus de 1000 clients dans plus de 80 pays et plus de 200 lancements de nouveaux produits.

Le groupe possède plus de 1400 produits en cours de développement et des partenariats étendus avec des sociétés pharmaceutiques et biopharmaceutiques de toutes tailles, des petites organisations virtuelles aux grandes multinationales.

Le groupe Catalent est organisé en 5 unités principales :

- Softgel & Oral Technologies
- Biologics
- Oral & Speciality Delivery
- Clinical Supply Services
- Gene Therapy

Le groupe Catalent est présent sur environ 50 sites répartis à travers 16 pays dans le monde. La figure X ci-dessous illustre la répartition des différents sites de Catalent à travers le monde. Le groupe emploie 19 000 salariés et le siège social est situé à Sommerset (NJ); le directeur général du groupe est Alessandro Maselli.



Figure 26 : Le groupe Catalent dans le monde :

Historiquement, Catalent est spécialisé dans la technologie des capsules molles depuis l'invention du procédé industriel d'encapsulation par Robert Pauli Scherrer en 1930, il fonda en 1934 l'entreprise RP Scherrer spécialisée dans ce secteur. Cette percée révolutionnaire a transformé la production de capsules molles, qui était une méthode manuelle, en un processus commercial à haut volume. Après plus de 80 années d'expertise et d'amélioration du procédé de fabrication, Catalent, via sa branche Softgel & Oral Technologies, produit plus de 60 milliards de capsules par an à travers le monde en comptant sur 11 sites de production spécialisés.

Le site de Catalent Beinheim fait partie de cette branche (appelée Business Unit). Il est situé à environ 50 kilomètres au nord de Strasbourg. Ce site est spécialisé dans le développement et la production à grande échelle de capsules molles à usages pharmaceutiques. Cette spécialisation est l'héritage du savoir-faire de l'entreprise R.P Scherer. Ainsi en 1965 le site R.P Scherer est créé à Beinheim. En 1996, Cardinal Health acquiert PCI Services, un des leaders de l'emballage externalisé pour les produits pharmaceutiques et vétérinaires puis, ce même groupe rachète en 1998 le site de Beinheim R.P. Scherer. En 2007, le groupe

d'investissement Blackstone investit et rachète Cardinal Health, le site de Beinheim rejoint ainsi le groupe Catalent Pharma Solutions.



Figure 27 : Vue aérienne du site de Catalent Beinheim

Le site de Catalent Beinheim emploie environ 240 employés au total, dont un tiers travaille en 3x8 pour assurer un flux de fabrication continu du lundi matin au vendredi soir. La production annuelle est d'environ 1,5 milliard de capsules molles par an. Le site dispose d'un outil de production capable de fabriquer à la fois l'enveloppe et le contenu des capsules molles (fusionneur gélatine et homogénéisateur contenu). Le site possède 9 lignes d'encapsulation séparées permettant de fabriquer les capsules sans croiser les flux :

- 1 ligne dédiée pour les produits hormonaux
- 1 ligne de grade pharmaceutique C pour des produits nécessitant une encapsulation dans une atmosphère Classe C (Sterdex produit ophtalmique nécessitant une radio stérilisation post encapsulation)
- 4 lignes d'encapsulation pour des principes actifs High Potent comme le Dutastéride
- 3 lignes d'encapsulation pour des produits standards.

Les capsules sont triées, inspectées, calibrées et conditionnées en vrac (Bulk Packing) avant d'être envoyées sur différents sites de packaging appartenant au groupe ou aux clients, pour les conditionner dans leurs emballages finaux.

Les principaux marchés sont : Europe, Amérique du Nord, Japon, Chine, Mexique, Amérique du Sud et Afrique du Nord.

B) Présentation du procédé de production des capsules molles :

La conception des capsules molles se déroule en plusieurs étapes. Ces 3 étapes principales sont successivement : la préparation, l'encapsulation et la finition. Le procédé est résumé via la figure 27 ci-dessous :

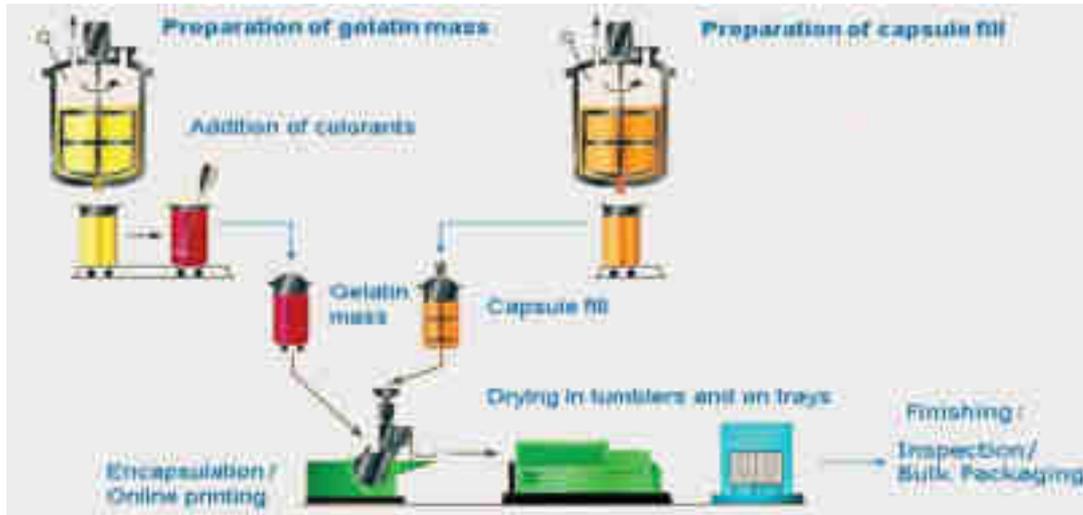


Figure 28: Procédé de fabrication des capsules molles

La première partie du procédé correspond à la préparation de la formulation contenant le principe actif et de l'enveloppe constituée de gélatine.

Le contenu est préparé dans un mélangeur piloté via un automate avec des paramètres de température et d'agitation précis et propres aux principes actifs.

La préparation et la fusion de la masse de gélatine s'effectue en parallèle dans un autre mélangeur appelé fusionneur piloté via un automate.

La seconde étape est l'étape d'encapsulation. C'est l'étape la plus critique du procédé de fabrication. Les cuves contenant le contenu et la gélatine sont placées à l'étage supérieur : les produits s'écoulent ainsi par gravité au niveau inférieur via des flexibles connectés à la machine à encapsuler.

La gélatine qui est transférée depuis l'étage supérieur via des flexibles thermorégulés, arrive au niveau des SpreaderBox. Ces derniers sont chauffés à 65°C pour garantir la fluidité de la gélatine qui sera étalée sur les tambours de refroidissement dont la température se situe entre 15°C et 17°C. Ce choc thermique garantit la solidification de la gélatine et permet la formation d'un ruban doté d'une certaine élasticité.

Parallèlement une lubrification externe en utilisant du TCM et interne via des rouleaux graisseurs (Oil Bank) est appliquée. Cette lubrification permet à la bande de gélatine de bien glisser sur les différents équipements et notamment au niveau des segments permettant ainsi la bonne formation des capsules molles.

Au niveau de la machine à encapsuler, le contenu passe dans une trémie reliée à une pompe volumétrique qui va doser la quantité requise avant de l'injecter dans la capsule via le segment d'injection. Les moules rotatifs sont des cylindres perforés d'alvéoles. Il existe de nombreux types de moules variant selon la taille, le nombre et la forme des alvéoles (rondes, ovales, oblongs). Les moules sont donc sélectionnés en fonction de la taille et de la forme de la capsule finale souhaitée.

Ainsi au niveau des moules, les 2 bandes de gélatine préalablement formées vont constituer la tunique de la capsule. Le segment d'injection repose sur les bandes de gélatine et permet l'injection du contenu de manière séquentielle avant que les alvéoles des deux moules soient parfaitement alignées. La soudure s'effectue en appliquant une température entre 48°C et 55°C au niveau du segment et via la pression de découpe exercée au niveau des moules. A la sortie des moules, on retrouve le reste de gélatine (Waste gelatine) et les capsules molles ; ces dernières tombent sur un convoyeur qui les conduit dans le séchoir constitué d'une succession de tambours rotatifs qui permettent un premier séchage. Les capsules sont ensuite disposées sur des plateaux en piles puis introduites dans des tunnels séchant destinés à sécher la capsule jusqu'à une certaine dureté afin qu'elle ne soit ni trop dure et trop cassante ni trop molle et trop fragile.

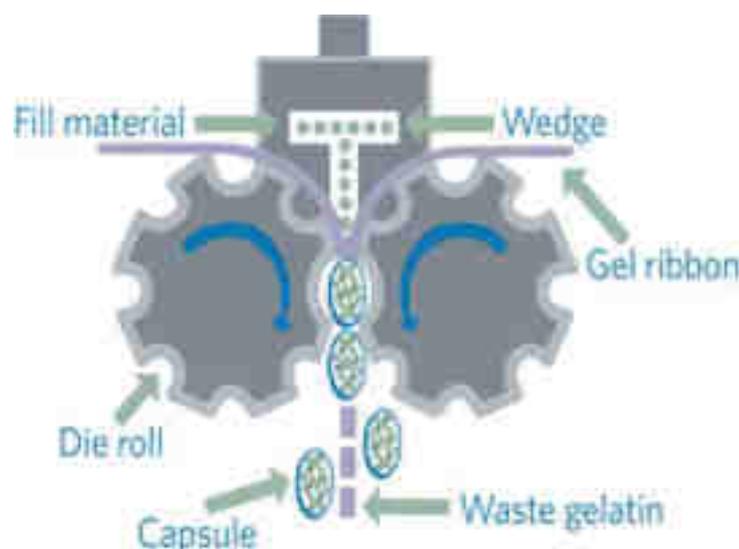


Figure 29: Schématisation du processus d'encapsulation

La dernière étape correspond à l'étape de finition : il s'agit de l'inspection visuelle des unités pharmaceutiques produites. Toutes les capsules sont vérifiées manuellement ou automatiquement afin de s'assurer qu'elles n'aient pas de défaut de taille, couleur, forme, impression ou soudure. Le but est d'éliminer les capsules non conformes potentiellement produites. Après une étape de calibrage, les capsules sont conditionnées en vrac. Elles sont ensuite stockées au niveau du magasin produits finis puis vient la revue du dossier de lot, la libération pharmaceutique et la livraison aux clients.

C) L'anatomie de L'oeil (59); (60):

L'œil ou globe oculaire est un organe sphérique situé dans l'orbite et responsable de la fonction visuelle. La vision est une des sources d'informations principales du cerveau sur le monde extérieur. En effet, environ 70% de nos récepteurs sensoriels sont situés dans l'œil et on estime à 50% la part de cortex cérébral impliqué dans le traitement de l'information visuelle.

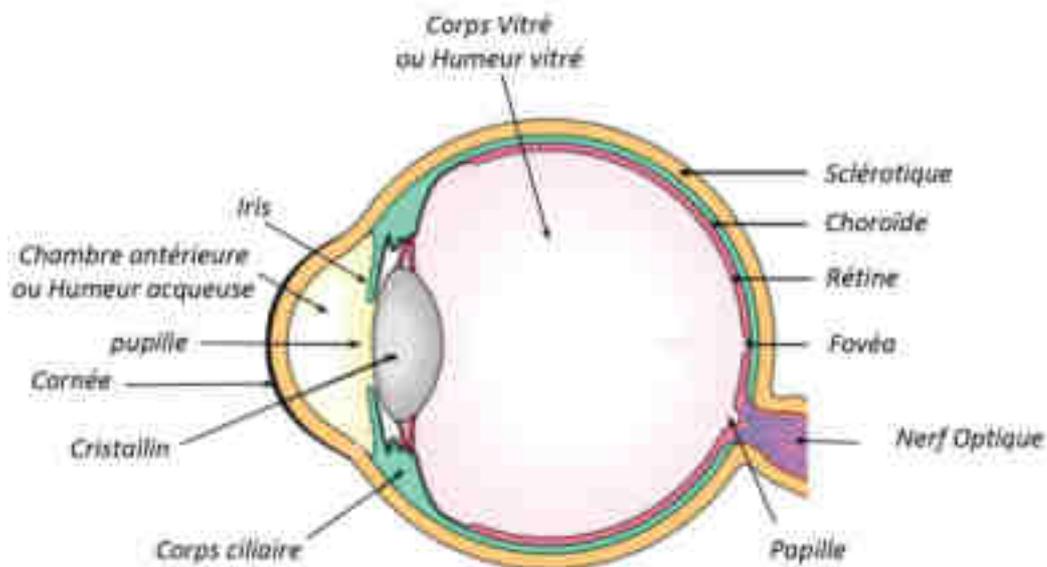


Figure 30 : Schéma de la structure anatomique de l'oeil (61)

L'œil est constitué d'une succession de tuniques et milieux transparents qui vont garantir l'acheminement des rayons lumineux jusqu'à la rétine.

1. Les tuniques (62,63)

L'œil est un organe neuro sensitif intervenant dans le sens de la vision. Il intervient dans la capture, le transfert et le traitement de signaux lumineux. L'œil ou globe oculaire est une structure sphérique d'environ 25 mm de diamètre, schématiquement il est constitué de 3 tuniques :

La tunique externe : la membrane fibreuse

Elle comprend à l'avant la cornée et à l'arrière du globe oculaire la sclérotique opaque. Cette tunique est constituée de tissu conjonctif dense et peu vascularisé elle joue majoritairement un rôle de protection de l'œil. Elle permet de maintenir la forme et le volume du globe oculaire. La sclérotique ou sclère, tissu protecteur, est recouvert d'une fine membrane transparente, la conjonctive, qui couvre la face interne des paupières et la portion antérieure de la sclérotique.

Du côté antérieur de l'œil, la sclérotique est remplacée par la cornée, c'est la partie la plus antérieure de la tunique externe. Elle est entièrement transparente et constitue le premier élément réfractaire de l'œil.

La cornée est transparente : elle est de faible épaisseur et avascularisée. Elle est également fragile et possède un renouvellement cellulaire rapide. Son innervation sensorielle est abondante : de nombreuses fibres nociceptives assurent sa protection via 2 mécanismes. Le contact avec un objet va induire le clignement et la sécrétion lacrymale.

La tunique moyenne : la membrane vasculaire

Cette tunique est composée de 3 éléments. Ainsi, d'avant en arrière on retrouve : l'iris, le corps ciliaire et la choroïde.

L'iris est la portion la plus antérieure de cette tunique. De structure pigmentaire, c'est un diaphragme qui module la quantité de lumière qui rentre dans l'œil en modulant la taille de la pupille via l'activation de muscles.

Le corps ciliaire est un épaissement de l'uvée à l'arrière de l'iris, c'est un anneau formé de muscles lisses. Il est composé du muscle ciliaire intervenant dans le phénomène d'accommodation et du procès ciliaire qui intervient dans la sécrétion de l'humeur aqueuse.

La choroïde est l'élément majoritaire de cette tunique. C'est un tissu richement vascularisé tapissant l'intérieur de l'œil qui apporte les nutriments et oxygène aux autres tuniques et cellules du globe oculaire.

La tunique interne : la membrane nerveuse

La rétine représente la tunique interne de l'œil, elle est composée de 2 couches : une couche externe pigmentaire et une couche interne photoréceptrice. La couche externe empêche la lumière de diffuser dans l'œil. La couche interne est nerveuse et elle est constituée de photorécepteurs : bâtonnets et cônes. Ces cellules via une cascade de réactions chimiques vont transformer l'énergie lumineuse en un influx nerveux. D'autres cellules vont ensuite acheminer l'information visuelle jusqu'au cerveau, plus précisément au niveau de l'air occipital, en passant par le nerf optique. Au niveau de l'air occipital les informations visuelles seront traitées et une image sera créée.

2. Les milieux transparents associés à ces tuniques :

Ces tuniques renferment des milieux transparents indispensables à la vision. Ces milieux sont au nombre de 3 et induisent la transmission et la focalisation des signaux lumineux au niveau de la rétine.

L'humeur aqueuse :

À l'avant du cristallin se trouve une chambre antérieure formée par l'humeur aqueuse qui est constituée majoritairement d'eau, de vitamine C, de glucose, d'acide lactique, et de protéines. Elle remplit l'espace entre la cornée et le cristallin. Elle permet l'acheminement des nutriments à la cornée et au cristallin. De plus, continuellement renouvelée, elle exerce et maintient avec le corps vitré une pression assurant l'intégrité des différentes tuniques d'œil.

Le cristallin :

Le cristallin est une lentille biconvexe et flexible qui permet la mise au point de l'œil par modification de son rayon de courbure. Elle induit la convergence des rayons lumineux sur un point focal au niveau de la rétine. C'est-à-dire qu'elle va pouvoir être plus ou moins épaisse afin de focaliser précisément l'image au niveau de la rétine. C'est ce qu'on appelle le phénomène d'accommodation. Le cristallin maintenu par le zonule ou ligament suspenseur du cristallin divise le globe oculaire en 2 chambres. La chambre antérieure formée par l'humeur aqueuse et la chambre postérieure remplie par le corps vitré.

L'humeur vitrée :

Une chambre postérieure est constituée de l'humeur vitrée ou corps vitré, c'est un gel hydraté transparent qui a pour fonction principale la transmission de la lumière. Il contribue également à maintenir les 2 couches de la rétine collées l'une à l'autre en exerçant une pression intraoculaire.

3. Les annexes de l'oeil (62)

La conjonctive

La conjonctive est une membrane muqueuse transparente qui tapisse la face antérieure de la sclère formant la conjonctive bulbaire et la face interne des paupières formant la conjonctive tarsale. Elle forme ainsi un repli : le sac de la conjonctive ou cul de sac conjonctival dans lequel vient se loger les lentilles de contact et dans lequel on instille les collyres.

La conjonctive est richement vascularisée et intervient dans la protection de l'œil et la prévention du dessèchement oculaire en produisant un mucus lubrifiant.

La conjonctivite est une inflammation de la conjonctive au cours de laquelle l'œil est irrité et devient rouge. L'œil devient rouge puisque la conjonctive recouvre la sclère. La conjonctivite est une affection pouvant être d'origine virale, bactérienne ou allergique. (64)

Souvent très contagieuse lorsqu'elle est d'origine virale ou bactérienne, elle se caractérise par une rougeur du blanc de l'œil, des démangeaisons, une sensation de gêne et une irritation, un larmoiement augmenté avec des écoulements de l'oeil clair et limpide, une vision troublée ou brouillée sans baisse de l'acuité visuelle (la capacité de vision est conservée).

L'appareil lacrymal

L'appareil lacrymal est un constitué d'une glande lacrymale située dans l'angle externe supérieur de l'œil et d'un système d'excrétion lacrymal. Ainsi, la glande lacrymale sécrète le film lacrymal qui est un mélange d'eau de protéines et de graisses. Ce film lacrymal d'environ 8 µm d'épaisseur intervient dans la lubrification et la protection de la surface oculaire. Il assure une humidification constante de la cornée.

Il a un rôle de protection contre les agents extérieurs et un rôle nettoyant.

L'excrétion lacrymal s'effectue au niveau des fosses nasales via le canal lacrymo-nasale à partir des points et des canalicules lacrymaux situés au niveau de l'angle interne des paupières. (65)

1. Absorption oculaire (67) (68)

L'absorption oculaire correspond à la pénétration du principe actif à travers la cornée, la conjonctive ou la sclérotique. Des facteurs pré cornéens comme la sécrétion lacrymal ou le drainage nasolacrymal diminuent nettement l'absorption. La sécrétion lacrymale est continue au niveau de l'œil. Ainsi, le médicament appliqué est soumis à une dilution constante. En parallèle un drainage important du médicament se fait via le cul de sac conjonctival. Ainsi on estime que le flux de drainage naso lacrymal est cent fois plus élevé que celui de l'absorption cornéenne.

Par conséquent, seulement une petite quantité de la dose administrée pénètre réellement la cornée.

Le médicament doit par la suite passer les 3 barrières cornéennes afin d'atteindre la chambre antérieure : l'épithélium, le stroma et l'endothélium.

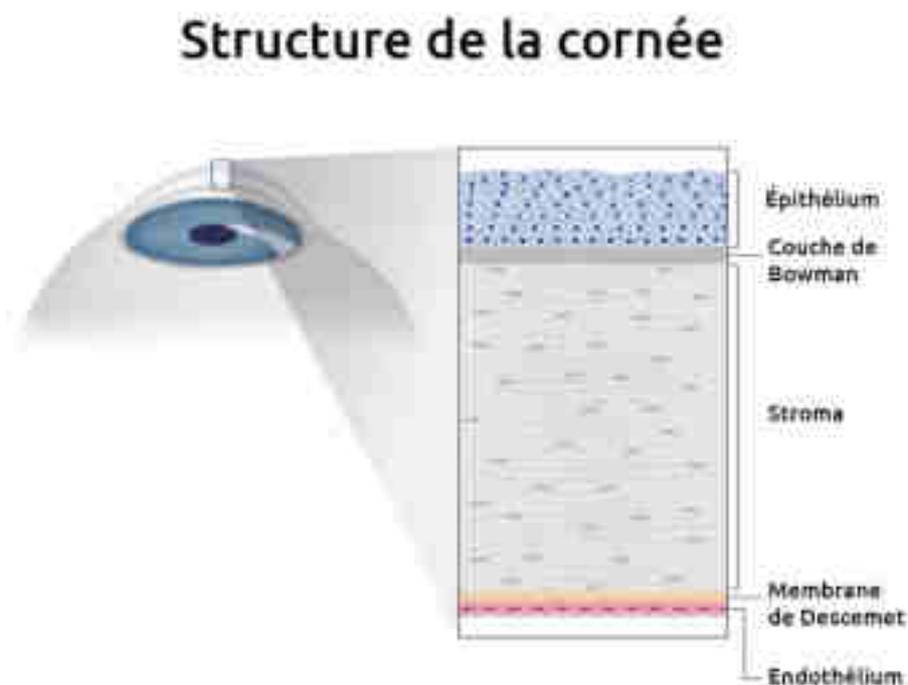


Figure 33 : Structure de la cornée (68)

L'épithélium est formé de nombreuses cellules avec des jonctions serrées, c'est une barrière difficilement franchissable. Le passage des molécules via l'épithélium se réalise via un transport transcellulaire ou

paracellulaire. Ce tissu étant lipophile, la plupart des substances actives suivent un passage transcellulaire. Cependant certaines substances hydrophiles peuvent passer de façon paracellulaire. (68)

Le stroma est constitué majoritairement d'eau. L'endothélium, structure située juste en dessous du stroma, est constituée d'une seule couche de cellules. Ainsi, les principes actifs hydrophiles pénètrent assez facilement ces deux couches.

La cornée est donc une structure fortement hydrophile possédant des barrières cellulaires riche en lipides membranaires au niveau de l'épithélium. Ainsi, afin de traverser la cornée, la formulation active doit être à la fois hydro et liposoluble.

2. Distribution (67)

Une fois absorbé, le principe actif doit atteindre son site d'action. Il s'agit alors de la phase de diffusion. De manière schématique on peut dire que le médicament diffuse du compartiment central, l'humeur aqueuse, vers les compartiments tissulaires périphériques comme l'iris, le corps ciliaire, le cristallin ou le corps vitré.

L'iris est un des seuls tissus vers lequel la diffusion est rapide. En effet, il est richement vascularisé et sa grande surface permet une absorption rapide des principes actifs.

L'accumulation du principe actif dans les autres tissus oculaires est bien plus faible: la consistance gélatineuse importante du corps vitré limite la diffusion des principes actifs.

La structure fibreuse du cristallin induit une faible accumulation de principes actifs.

La pénétration au niveau du corps ciliaire est très lente ce qui constitue un obstacle important car le corps ciliaire est une cible majeure dans le traitement hypotenseur local.

Au niveau de la rétine, on retrouve la barrière hémato-rétinienne qui est très sélective et ne laisse passer uniquement des petites molécules.

3. Métabolisation (67)

L'oeil est un organe qui métabolise faiblement. Il dispose d'un faible appareillage enzymatique. Ces processus de métabolisation et de transformation se déroulent principalement au niveau de l'épithélium et de l'endothélium de la cornée.

Plus profondément, au niveau du corps ciliaire et de la rétine, certaines structures permettent une faible métabolisation.

4. Elimination (67)

Après les phases d'absorption, de diffusion et de métabolisation, l'élimination du principe actif va se faire via deux principaux mécanismes.

En profondeur, par voie systémique après passage de la barrière hémato-oculaire au niveau de l'uvée.

Mais également en surface au niveau de la cornée : le médicament va être éliminé par les larmes vers les fosses nasales.

Le taux de renouvellement de l'humeur aqueuse est également un facteur important influençant l'élimination du principe actif.

Ainsi, la biodisponibilité des principes actifs administrés par voie oculaire est faible. De nombreuses barrières et mécanismes expliquent cette faible biodisponibilité comme les pertes pré cornéennes ou la faible perméabilité de la cornée.

Même si la pénétration du principe actif semble peu importante, la quantité de principe actif administré peut être suffisante pour obtenir l'effet thérapeutique. De plus, de nombreux principes actifs administrés par voie oculaire vont avoir une action locale et ne cherchent pas à être absorbés. C'est le cas de médicaments qui cherchent uniquement à avoir une action en surface comme le sterdex qui est constitué d'anti inflammatoires et antibactériens locaux.

E) Propriétés des médicaments ophtalmiques :

Les médicaments ou préparations ophtalmiques sont décrits par la Pharmacopée Européenne comme des "préparations liquides, semi-solides ou solides stériles destinées à être appliquées sur le globe oculaire et/ou les conjonctives ou à être introduites dans le sac conjonctivale. Plusieurs catégories de préparations ophtalmiques peuvent être distinguées, on retrouve notamment les collyres, les solutions pour lavage oculaire, les poudres pour collyres ou lavage ophtalmique, les préparations ophtalmiques semi-solides et les inserts ophtalmiques."

La voie oculaire représente un véritable challenge pharmaceutique et pharmacologique. Le principe actif délivré par voie ophtalmique aura une faible biodisponibilité oculaire. De plus, de nombreuses contraintes sont associées aux médicaments destinés à être instillés.

Propriétés des médicaments administrés par voie oculaire :

1. Stérilité :

L'œil est une structure anatomique fragile. Afin de garantir le maintien de la stabilité du principe actif ainsi que de garantir la sécurité microbiologique, toute forme ophtalmique doit être stérile.

L'état stérile doit être maintenu durant toute la durée d'utilisation de la préparation. C'est pourquoi dans le cas des conditionnements multidoses, il est obligatoire d'ajouter des conservateurs. Il existe certaines exceptions notamment pour les préparations présentant des propriétés antimicrobiennes ou présentant un conditionnement particulier pouvant garantir la propreté microbiologique.

2. pH :

Le pH du liquide lacrymal est de 6.6 lors de sa synthèse puis, après évaporation du CO₂ se stabilise entre 6.9 et 7.5. Afin de favoriser la tolérance, le pH des préparations ophtalmiques doit se rapprocher de cet intervalle. Si le pH est trop acide ou trop basique, l'administration sera douloureuse et induira une certaine irritation. (69)

Certains principes actifs font exception à cette règle, il s'agit de principes actifs instables ou qui risqueraient de précipiter à un pH neutre. Les larmes jouent alors un rôle de tampon lors de l'administration.

3. Isotonie

Les muqueuses oculaires étant sensibles aux variations de pression osmotique, il est conseillé d'ajuster la tonicité des préparations ophtalmologiques. La tonicité de la préparation doit donc être proche de la tonicité du liquide lacrymal (305 mOsm/kg). L'œil peut néanmoins tolérer des osmolarités comprises entre 250 mOsm/kg et 400 mOsm/kg. (69)

4. Viscosité :

Le liquide lacrymal est un liquide viscoélastique, sa viscosité varie en fonction du clignement de l'œil. Ainsi, une augmentation de la viscosité des préparations ophtalmiques va induire une irritation locale tout en augmentant le temps de résidence et ralentissant l'élimination du principe actif. Le choix de la viscosité de la préparation doit donc être un compromis entre une tolérance adéquate et un temps de résidence optimal.

F) Le Sterdex, un exemple de préparation ophtalmique

1. Les différentes formes pharmaceutiques ophtalmiques :

La voie oculaire représente donc un véritable défi pharmaceutique et pharmacologique. Les défis sont multiples, on cherche à augmenter le temps de résidence tout en maintenant une tolérance acceptable. De plus on cherche à augmenter la perméabilité membranaire tout en visant une diminution des fréquences d'administration pour une meilleure compliance. (70)

Il existe de nombreuses formes pharmaceutiques pour cette voie d'administration. Chaque forme pharmaceutique est adaptée en fonction de la pathologie à traiter et de la localisation de l'action souhaitée.

Ainsi, la figure 34 suivante résume les différentes formes disponibles ainsi que les zones d'actions.

	Formes pharmaceutiques
Traitement de la conjonctive, de la cornée et de la chambre antérieure	Collyre
Pathologies de la paupière et du bord palpébral	Pommade, crème, gel ophtalmique
Maladies intra-oculaire (du corps vitré, de la rétine)	Injection sous-conjonctivale, intravitréenne, administration systémique

Figure 34: Les différentes formes pharmaceutiques ophtalmiques et leurs zones d'actions (70)

2. Focus sur les pommades ophtalmiques (70):

Les pommades ophtalmiques sont des préparations semi-solides et stériles comme doivent l'être toutes les préparations ophtalmologiques. Elles sont destinées à être appliquées sur la conjonctive ou les paupières.

Du fait de leur propriétés intrinsèques elles possèdent plusieurs avantages :

- Forme pharmaceutique adaptée à la pédiatrie
- Usage nocturne possible
- Prolongation du temps de résidence dans le cul de sac conjonctivale : augmentation de la biodisponibilité des principes actifs formulés.

Cependant, du fait de leur importante viscosité, l'application de la dose appropriée est difficile.

3. Le sterdex : un anti-inflammatoire et un antibiotique dans une pommade ophtalmique

Le sterdex est une pommade ophtalmique en récipient unidose. C'est une pommade ophtalmique en capsule molle (forme pharmaceutique). Il est indiqué dans le traitement local Traitement local anti-inflammatoire et antibactérien de l'œil et de ses annexes (71) :

- Dans les suites de la chirurgie ophtalmologique,
- Des infections dues à des germes sensibles à l'oxytétracycline avec composante inflammatoire.

Il est composé d'une association de deux principes actifs :

- Oxytétracycline : antibiotique à large spectre de la famille des tétracyclines.
- Dexaméthasone : antiinflammatoire de la famille des glucocorticoïdes adapté à un usage local.

Concernant les excipients on retrouve de la paraffine liquide et de la vaseline qui servent de véhicule et qui permettent de formuler et de solubiliser les principes actifs en forment une seule phase grasse.

C'est un produit pâteux à forte viscosité, ce contenu est ensuite encapsulé afin de former un récipient unidose. Afin de respecter les contraintes liées à la production des produits ophtalmiques, le produit subit une radiostérilisation avant d'être conditionné dans son conditionnement terminal.

II) Amélioration continue des process / Satisfaction clients :

A) Amélioration du process Sterdex :

1. Sterdex Mapping Process :

Le Sterdex est une pommade ophtalmique encapsulée dans une capsule molle. Ce produit contient un anti inflammatoire de la famille des corticoïdes (Dexaméthasone) et un antibiotique de la famille des cyclines (Oxytétracycline). Cette pommade ophtalmique est utilisée dans la prévention des complications d'opération de l'œil et dans le traitement de certaines infections oculaires.

Ce produit est encapsulé depuis de nombreuses années par Catalent Beinheim.

Il est destiné à la sphère ophtalmique et doit donc être radiostérilisé par la suite. Cette radio stérilisation est réalisée par le client. L'encapsulation se déroule en classe pharmaceutique C afin de limiter le risque de contamination particulière et microbiologique.



Figure 35 : Capsules molles de Sterdex

La problématique associée à ce produit est la suivante : le rendement commercial moyen de ce produit est de 92% alors que son rendement cible défini dans le dossier de lot est de 92,5%. Ce rendement est faible quand on le compare aux autres produits du site. En effet, le rendement moyen est de 96,5 %, tous produits confondus.

Le but principal de ce projet est donc de réaliser une cartographie de l'ensemble du procédé de production du Sterdex, de se focaliser sur les paramètres critiques de production et d'essayer d'identifier les potentiels causes racines qui expliqueraient ce "mauvais" rendement de production afin de mettre en place par la

suite des actions correctives et préventives associées. Un autre objectif est de favoriser l'interaction avec le client pour lui proposer une optimisation du procédé afin d'augmenter le rendement commercial.

L'objectif est de se rapprocher du VSM : Value Stream Mapping, l'objectif est de cartographier l'état actuel du processus de production de Sterdex. Afin de réaliser cette cartographie complète et représentative de la production réelle du Sterdex, 59 dossiers de lots ont été analysés. Ces analyses correspondaient à une compilation de données associées à la production du lot (rejets, rendements, équipements utilisés, date d'encapsulation, délai de stockage, paramètres de lubrification, ...).

La figure 36 ci-dessus reprend le rendement du produit Sterdex sur près de 2 ans. Ainsi on observe un rendement moyen assez faible, souvent en dessous du rendement cible de 92,5 % et proche des spécifications inférieures du dossier de lot. Le dépassement des spécifications inférieures pourrait de plus indiquer une potentielle dérive du process et souligne la nécessité de ce projet.

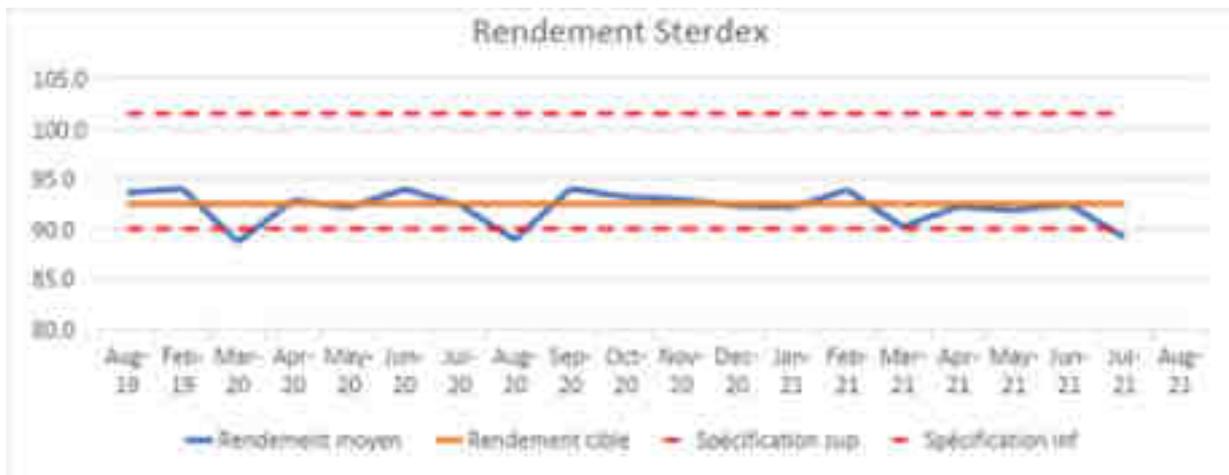


Figure 36 : Rendement Sterdex

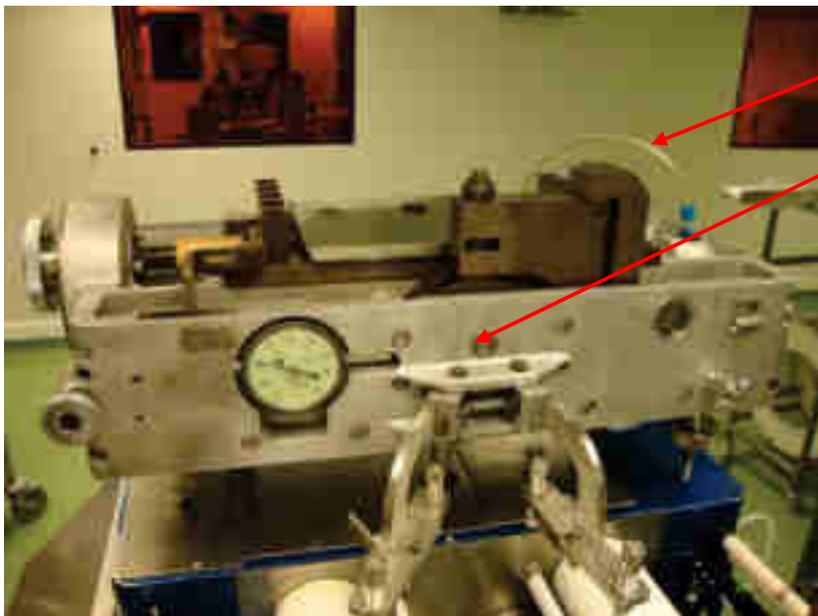
Ainsi, une cartographie des pertes associées à la production du Sterdex a été réalisée. Les résultats de cette cartographie sont résumés sur la figure ci-dessous.

Les rejets majoritaires associées à la production du Sterdex concernent les rejets Becomix (64% des rejets totaux soit près de 5% de perte en termes de quantité totale 78 900 équivalent capsules)

En effet, le contenu du sterdex est un produit pâteux à forte viscosité : les pertes process médecine sont donc importantes, la matière reste sur les parois du Bécomix, sur les pâles de l'agitateur, dans la boucle de recirculation, dans les raccords, flexibles, trémie et dans la cuve médecine.

Une analyse poussée et détaillée des équipements utilisés lors du procédé d'encapsulation a également été réalisée en parallèle sur ces 59 lots de Sterdex. La cartographie consistait ici à analyser chaque équipement utilisé lors du procédé d'encapsulation (SpreaderBox, Bloc Pompe, Segment, Moules, ...) et de voir s'il y avait une corrélation entre un équipement et le rendement de production particulièrement faible du Sterdex. Les figures suivantes illustrent les différents équipements analysés et leur criticité dans le procédé d'encapsulation.

Le bloc pompe est constitué de plusieurs engrenages et roues dentées qui vont actionner le déplacement latéral des pistons de la pompe. La course du déplacement latéral est réglée sur le bloc pompe à l'aide de vis spécifiques de réglages et détermine la quantité de contenu qui sera injectée dans les capsules. Bien que le bloc-pompe soit une pièce entièrement mécanique, il est impératif que chaque pièce le composant soit en bon état pour ne pas créer une dérive dans le processus d'injection du contenu.



Circuit de lubrification
de la pompe
Bloc pompe

Figure 39 : Bloc Pompe

La pompe est constituée d'un bloc central et de plusieurs pistons situés de chaque côté. Le déplacement latéral du chariot mobile du bloc pompe va entraîner les pistons qui vont alternativement aspirer la quantité de contenu requise et la refouler dans les conduites d'injection reliées au segment. L'usure de certaines pièces de la pompe est susceptible d'entraîner des problématiques d'injection pouvant biaiser la quantité de contenu injectée dans les capsules.

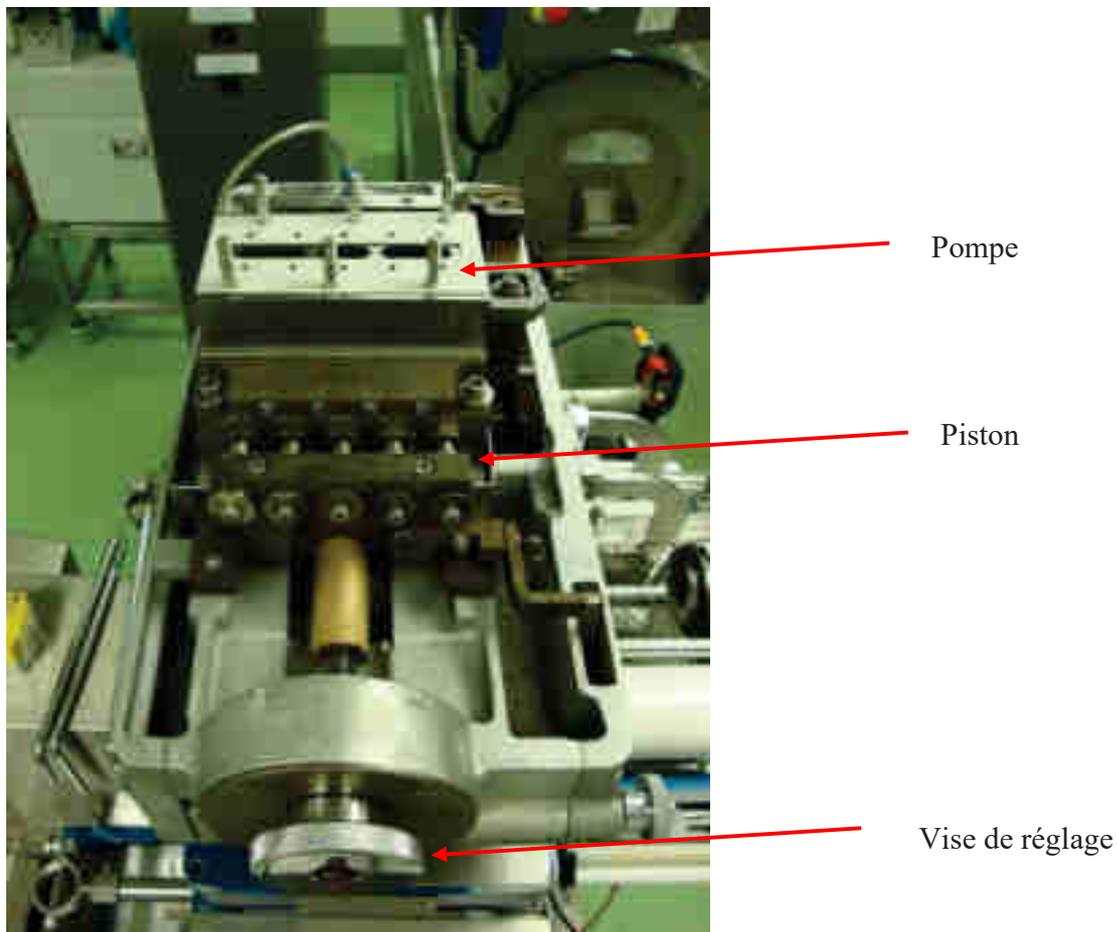


Figure 40 : Ensemble Bloc Pompe et Pompe (vue du dessus)

Le segment d'injection est l'élément qui va injecter le contenu et permettre la soudure des capsules. Les orifices d'injection sont parfaitement alignés avec les alvéoles des moules.

Un réchauffage ponctuel des bandes de gélatine est nécessaire à cet endroit du process pour souder et former les capsules. Le segment est l'élément permettant cette étape grâce à une circulation d'eau en double enveloppe à sa base.

Quant aux moules, ils déterminent l'aspect finale des capsules selon la taille et la forme de leurs alvéoles. La pression exercée entre les deux moules (appelée pression de découpe) permet de souder les capsules et de les découper pour les séparer du reste de la bande de gélatine.

Ces deux équipements sont critiques dans la mesure où ils sont déterminants pour l'aspect final des capsules, leurs formes et la qualité des soudures. Un impact sur les moules ou sur le segment peut

conduire à des capsules ouvertes ou des capsules déformées par exemple qui ne respecteront pas les critères qualité requis par le dossier de lot.

Cependant, après analyse poussée des données, aucune causalité entre équipement et mauvais rendement ne semble émerger.

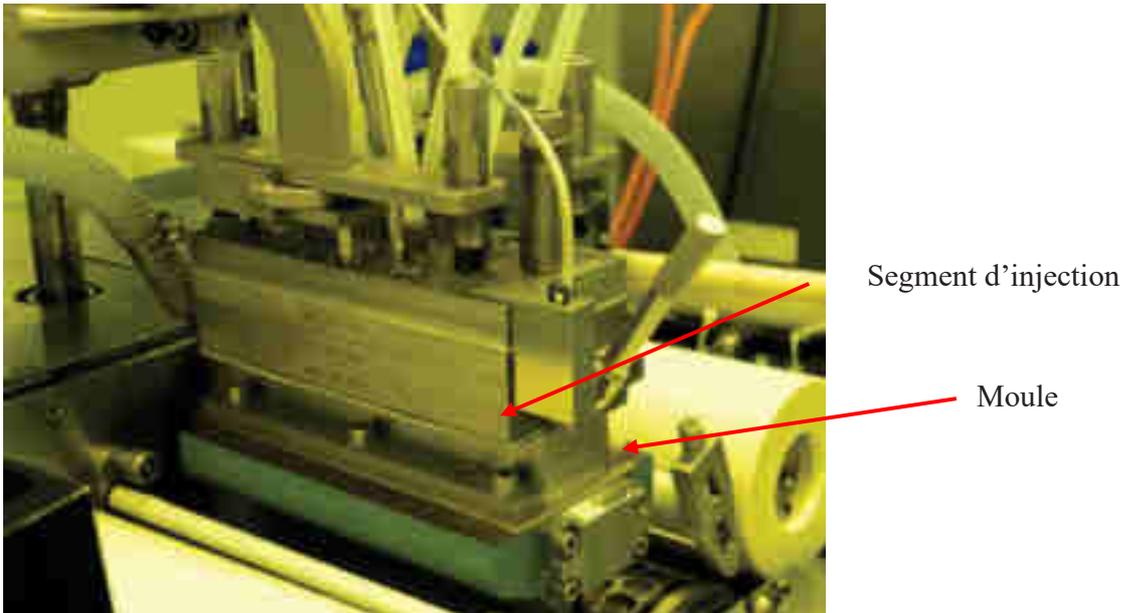


Figure 41 : Segment d'injection

Pour conclure, après une analyse détaillée des données des 59 lots de Sterdex, les rejets associés à la production expliquent majoritairement le faible rendement.

Ces analyses serviront de base afin de présenter au client les arguments qui poussent Catalent à vouloir modifier le procédé de fabrication du Sterdex. En effet, lors de la préparation du contenu, un rejet systématique de 3 kilos de contenu en début et en fin de vidange de la cuve de préparation contenu est réalisé. Ces rejets expliquent en grande partie le rendement moyen de ce produit.

La partie suivante suppression de l'agitation lente et du vieillissement minimal de 24 h des masses de gélatine pour le Sterdex est un exemple des actions réalisées conjointement avec le client afin de simplifier et d'améliorer le procédé de production du Sterdex.

2. Suppression de l'agitation lente et du vieillissement de 24h des masses de gélatine pour le produit Sterdex :

Depuis octobre 2018 le département production du site a été réorganisé pour passer d'un modèle de production continue (5x8) à un modèle semi-continu (3x8) nécessitant un arrêt des opérations pendant le week-end.

L'application d'un vieillissement gélatine avant encapsulation a été identifiée comme étant un point de difficultés générant des contraintes opérationnelles et organisationnelles au niveau de la planification.

Pour le produit Sterdex, un vieillissement de 24 heures de la masse de gélatine avant encapsulation est appliqué. La suppression de ce vieillissement induirait :

- Une augmentation de la capacité opérationnelle en donnant la possibilité de débiter l'encapsulation dès le lundi matin au lieu du lundi après-midi.
- D'optimiser la planification et la fabrication des masses de gélatine
- De réduire significativement les arrêts en cours d'encapsulation d'un lot à la suite d'un problème spécifique lié à une masse gélatine et d'éviter de rejeter du contenu qui atteindrait son temps de stockage maximal (possibilité de refabriquer une nouvelle masse gélatine et de la connecter immédiatement sur machine)

Le processus de vieillissement d'une masse de gélatine est décrit ci-dessous :

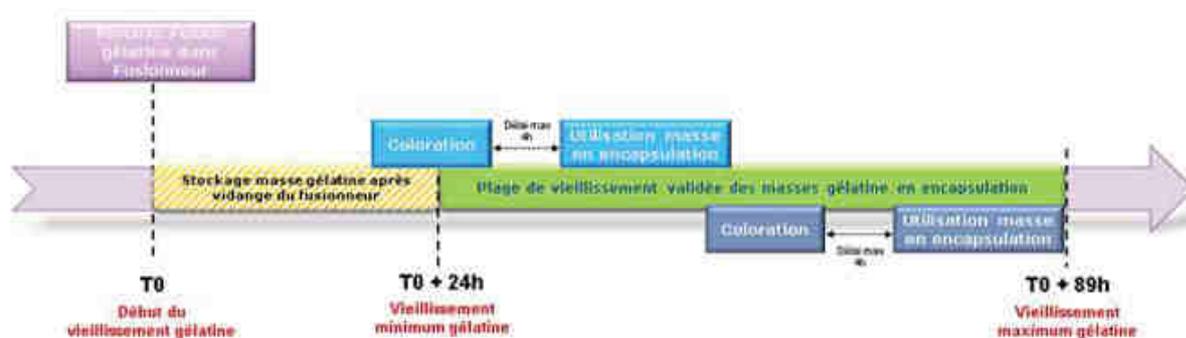


Figure 42 : Processus de vieillissement d'une masse de gélatine

Dès la coloration des masses de gélatine, une agitation lente est mise en place et la masse doit être connectée en encapsulation dans un délai maximum de 4 heures.

Les liaisons inter et intramoléculaires entre les chaînes de gélatine peuvent induire une masse volumique, une viscosité et des propriétés viscoélastiques élevées. Il est alors plus difficile de former la soudure sans augmenter fortement la température du segment. Il y a alors un risque de formation de capsules fuyantes et déformées.

En induisant un vieillissement de la masse de gélatine il est possible de diminuer la masse volumique de celle-ci en induisant une hydrolyse des liaisons intramoléculaires. Ce vieillissement peut induire une meilleure conduite machine lors du processus d'encapsulation et une réduction de la température du segment pour former des capsules molles conformes avec une bonne soudure.

Cette pratique a été historiquement mise en place sur certains produits sans avoir de données démontrant sa nécessité (dont le produit Sterdex).

La plupart des produits fabriqués sur le site de Catalent Beinheim sont aujourd'hui encapsulés sans vieillissement gélatine et ne présentent pas de différence en termes de conduite machine par rapport aux produits où cela est requis. De plus, d'autres études menées récemment par Catalent sur d'autres produits ont démontré l'absence d'impact qualité à la suite de l'utilisation de masses gélatine à vieillissements réduits.

Lors du procédé de fabrication, une homogénéisation complète de la masse de gélatine est réalisée avant sa mise en œuvre en encapsulation. Cette opération permet de garantir l'homogénéité de la masse de gélatine avant son utilisation. Après cette ré-homogénéisation et avant la connexion de la masse de gélatine en encapsulation, une agitation lente est mise en place et maintenue durant toute la durée d'utilisation de la masse gélatine. Cette agitation lente correspond à l'utilisation d'un couvercle moteur placé sur les cuves de gélatine et d'un agitateur. Au regard des caractéristiques techniques de cette agitation : vitesse d'agitation : 23 RPM ; design de l'agitateur ; viscosité de la masse de gélatine, cette agitation lente ne présente pas d'intérêt dans le procédé de fabrication et pour la qualité du produit. Cette pratique correspond à une pratique historique qui a été supprimée pour l'ensemble des produits fabriqués sur le site et qui est résiduelle sur le produit Sterdex.

Par conséquent, l'objectif de ce projet est de réaliser les tests validant la suppression de l'agitation lente et du vieillissement minimum des masses gélatine. Après rédaction du protocole de réalisation des tests et déroulement des tests en production, il y a eu une étape de vérification de la conformité des produits semi-

ouvrés engagés dans la fabrication des lots de validation (fusion gélatine, préparation contenu, documentation type bulletin d'analyses matières premières). A la suite d'une phase de vérification de l'ensemble des paramètres indiqués et dans le rapport de validation, le rapport est envoyé au client pour approbation.

III) Missions associées à la classification grade C/D du site Catalent Beinheim :

A) Harmonisation des pratiques de lecture des manomètres à colonne liquide en production

Au niveau des locaux de production, un système de ventilation HVAC permet de créer et de maintenir une cascade de pression dans l'ensemble des locaux classés. Cette cascade de pression est un prérequis réglementaire et est indispensable pour produire des unités pharmaceutiques.

Cette cascade de pression, et donc la différence de pression, est régulièrement vérifiée afin de s'assurer du bon fonctionnement du système d'aération et de renouvellement d'air.

Lors de chaque changement d'équipe, une vérification des différences de pression est réalisée.

Les différences de pression sont indiquées à l'aide d'un manomètre à colonne liquide. Ces derniers sont situés sur le mur adjacent de deux locaux où une différence de pression doit être respectée.

Cependant, à la suite de plusieurs audits clients, des points concernant les manomètres à colonne liquide ont été relevés : ces derniers manquaient d'homogénéité et d'uniformité, la lecture de la différence de pression pouvait être gênée ou perturbée par des gommettes ou des étiquettes ajoutées par les opérateurs en production.

Le projet s'est déroulé en plusieurs étapes et consistait à harmoniser les pratiques de lecture des manomètres en production. Afin de mener à bien ce projet, la méthodologie PDCA du Lean Six Sigma a été appliquée :

- PLAN : Préparer, Planifier : Prendre le temps de la réflexion et de la construction de l'action que l'on s'apprête à mener.
- D : DO : Déployer, Faire : Mettre en œuvre les actions planifiées précédemment.
- C : CHECH : Mesurer, Vérifier : contrôler les résultats au moyen de différents indicateurs et données objectives.
- A : ACT : Améliorer, Réagir : Adapter et améliorer les différents points identifiés comme améliorables.

Plan : Planifier : La première étape de ce projet consistait en une réflexion et une planification des différentes actions nécessaires au bon déroulement du projet. Ainsi, une réunion avec le service de la maintenance a été nécessaire afin de comprendre les bases techniques du projet et de récupérer les matériaux nécessaires à la réalisation du projet.

Ensuite, une étape de repérage des manomètres en zone de production a été réalisée.

Cette étape consistait à repérer chaque manomètre et à compiler des éléments pour faciliter la suite du projet :

- Type d'échelle de pression associée au manomètre
- Emplacement du manomètre, local adjacent
- Spécifications de pression du manomètre
- Présence / absence d'étiquette de sens de lecture
- Présence / absence de gommettes
- Nettoyage de la réglette de pression nécessaire ou non, nettoyage du manomètre nécessaire ou non
- Branchement conforme ou non : le but du projet est d'harmoniser la lecture de pression en production, cela passe également par l'harmonisation des conditions d'installation du manomètre, le but est de brancher l'ensemble des manomètres de la même manière à droite. Cependant, ce branchement n'est pas réalisable pour les manomètres +50 Pa, en effet le branchement à droite de ces derniers ferait buller le liquide plutôt que d'indiquer la différence de pression.

Do, Déployer : Il s'agit ici de la réalisation concrète du projet. Les manomètres ont été lavés, les gommettes et les étiquettes de sens de lecture ont été supprimées, une bande de conformité visuelle a été ajoutée : cette bande verte placée sur la réglette du manomètre indique rapidement et facilement à l'opérateur si le local se trouve bien dans les spécifications de pression.

Les figures 43 et 44 illustrent le projet d'harmonisation réalisé au niveau de la production.



Figure 43 : Manomètre avant harmonisation :



Figure 44 : Manomètre après harmonisation :

Check, Vérifier : Les manomètres à colonne liquide sont vérifiés à chaque changement d'équipe. Une vérification du bon déroulement du projet a été réalisée en mettant en place un dialogue avec les opérateurs et les différents services impactés par le changement et utilisant quotidiennement ces outils afin d'écouter leurs remarques et prendre en compte leurs observations pertinentes.

Act, Améliorer : La phase d'amélioration du projet est toujours en cours, une amélioration envisageable serait de mettre en place des manomètres automatisés permettant un suivi constant et informatisé des différentielles de pressions au niveau des zones de production.

B) Interlocking et cascade de pression :

A la suite de la classification pharmaceutique C et D des zones de production du site de Catalent Beinheim, de nombreuses actions et interventions ont eu lieu. Une des actions résiduelles était la suivante : définir et documenter via une analyse de risque le délai entre la fermeture et l'ouverture de portes interlockées.

Dans une industrie pharmaceutique, il est nécessaire de contrôler et maîtriser les flux. Ils doivent être le plus possible unidirectionnels et séparés afin d'éviter au maximum les interactions et les croisements, le but étant de limiter le risque de contaminations particulières, microbiologiques et croisées au sein des zones de production.

La gestion des flux fait intervenir des SAS : ces zones constituent un volume de transit des flux entrants et/ou sortants, assurant ainsi l'isolement entre deux zones d'environnement différents ou non. De plus d'après les BPF "Les différentes portes d'un sas ne doivent pas être ouvertes en même temps. Un système de blocage alterné ou une alerte visuelle et/ou sonore doit être utilisé en vue d'empêcher l'ouverture de plus d'une porte à la fois".

L'interlocking ou système d'ouverture alterné des SAS est donc un requis réglementaire.

Ainsi, une des premières étapes du projet consistait à réaliser des recherches bibliographiques.

Il existe 4 classes pharmaceutiques, classées en fonction de la concentration particulaire dans l'air. La classe A est la plus stricte, avec une concentration particulaire dans l'air maximal de 20 particules de $5\mu\text{m}$ par m^3 et de 3520 particules de $0,5\mu\text{m}$ par m^3 .

Récemment Catalent Beinheim a mis en place la classe D dans les locaux au niveau des zones de production. De plus, une ligne d'encapsulation spécifique a été classée C. Cette ligne permet la production de médicament plus sensible comme le sterdex (produit destiné à la sphère ophtalmique, nécessitant une radio stérilisation post encapsulation).

Ainsi afin de vérifier le retour à la classe pharmaceutique il serait nécessaire d'effectuer un comptage particulaire avec un compteur particulaire dans les locaux comportant des portes interlockées. Le mode opératoire serait alors le suivant : ouverture de la porte interlockée, puis fermeture et on réalise une mesure du temps nécessaire afin de revenir aux spécifications particulières.

Cependant, ce mode opératoire est trop chronophage et il n'était pas possible de disposer du compteur particulière.

C'est pourquoi il a été décidé dans un premier temps d'utiliser un chronomètre étalonné et de voir en combien de temps il y avait un retour à l'équilibre de pression au niveau du manomètre à colonne liquide.

Dans un premier temps une mesure du temps de retour à l'équilibre de pression après ouverture d'une porte interlockées a donc été réalisée. Cependant de nombreux inconvénients sont associés à cette méthode : la variabilité entre mesures est très importante, la sensibilité des manomètres est faible, ainsi quand la différence de pression entre les 2 locaux est très faible, la variation au niveau de l'affichage du manomètre est longue et non quantifiable ce qui fausse les mesures.

C'est pourquoi dans la suite du projet une cellule manométrique (voir figure 45 ci-dessous) a été utilisée.



Figure 45 : Mesure du temps de retour à l'équilibre avec une cellule manométrique

Ainsi, pour chaque porte interlockée, le temps de retour aux spécifications de pression a été mesuré, chaque mesure correspond au temps de retour à l'équilibre de pression après fermeture de la porte interlockée. L'utilisation de cette méthode de manière systémique permet d'obtenir des résultats pertinents et

reproductible. La mesure du délai d'interlocking est donc réalisée dans des conditions worse case. De ce fait, en mesurant ce délai au niveau de chaque porte et de chaque SAS interlockées, on détermine le délai entre l'ouverture et la fermeture des portes interlockées.

L'analyse des résultats montre que la valeur maximale pour toutes les mesures de temps de retour à l'équilibre de pression est de 5 secondes. Ainsi, le délai déjà fixé à 5 secondes entre l'ouverture et la fermeture des portes interlockées des locaux classés des zones de production et de prélèvement pour toutes les portes et SAS présentant un système d'interlocking est acceptable.

Conclusion :

Le monde industrielle pharmaceutique, bien que prospère, évolue fortement avec son temps. Actuellement en pleine mutation, ce dernier a de plus en plus recours à la soustraction pharmaceutique. Le développement des médicaments génériques s'intensifie avec la perte de nombreux brevets sur les spécialités, la pression sur les prix s'accroît et la concurrence est de plus en plus importante

Dans un contexte concurrentiel important, l'intérêt d'optimiser le procédé industriel prend donc tout son sens. Cette optimisation trouve ses racines dans l'industrie automobile avec le TPS puis le Lean qui permettent de gagner en flexibilité et en performance.

En effet, ces méthodes d'optimisation, via leurs outils et via leurs philosophies permettent d'améliorer les flux, d'optimiser les temps de production et de diminuer les gaspillages. Elles permettent également l'implication de l'ensemble du personnel de l'entreprise dans une démarche d'amélioration continue permanente.

La cartographie ou mapping réalisée au niveau du procédé de production du Sterdex permet de prendre du recul et donc d'identifier les principaux goulets d'étranglement freinant la productivité. Cette cartographie constitue les prémisses d'une VSM qui permettra par la suite de mettre en place des actions spécifiques dédiées.

La suppression des temps de vieillissement gélatine via la simplification et la rationalisation des procédés permet d'améliorer les délais de production en optimisant la planification et la fabrication des masses de gélatine.

La mise en place d'une démarche basée sur le PDCA au niveau l'harmonisation des pratiques de lectures des manomètres à colonne liquide en production a permis d'optimiser les contrôles de ces manomètres en les rendant plus fiables et plus rapides.

Le contexte de l'industrie pharmaceutique est intéressant et riche pour les méthodes d'optimisation des procédés car il met en lumière toute la richesse de l'amélioration continue disponible. Le Lean Six-Sigma ne doit pas se limiter uniquement à sa boîte à outils, il doit s'inscrire dans une vision à long terme et une véritable philosophie d'entreprise. Il doit être axé sur la satisfaction client et sur l'humain, car l'entreprise doit miser sur l'homme et l'implication de l'ensemble du personnel pour implémenter quotidiennement des améliorations.

Références Bibliographiques :

1. Mémoire DSAA Design d'Espace by Julie L - Issuu [Internet]. 2020 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://issuu.com/julielangrognon/docs/impression_m_moire
2. Perception de l'optimisation en mathématiques et en économie au fil des siècles et l'enseignement du théorème de Lagrange [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://archive.wikiwix.com/cache/index2.php?url=http%3A%2F%2Fwww.apmep.asso.fr%2FIMG%2Fpdf%2FLu-33-Xhonneux-LaRoche.pdf%2Findex.html#federation=archive.wikiwix.com&tab=url>
3. Révolutions Industrielles [Internet]. RPA Conseil. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://rpaconseil.com/rpa-conseil-definition/revolutions-industrielles/>
4. Histoire de l'automobile. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Histoire_de_l%27automobile&oldid=203985077
5. Taylor, F. W. (1911). New York, Harper & Brothers.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: [http://strategy.sjsu.edu/www.stable/pdf/Taylor,%20F.%20W.%20\(1911\).%20New%20York,%20Harper%20&%20Brothers.pdf](http://strategy.sjsu.edu/www.stable/pdf/Taylor,%20F.%20W.%20(1911).%20New%20York,%20Harper%20&%20Brothers.pdf)
6. Taylorisme - Tout savoir sur le Taylorisme [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.henryford.fr/fordisme/taylorisme/>
7. Organisation scientifique du travail. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Organisation_scientifique_du_travail&oldid=193636362
8. Alizon F, Shooter SB, Simpson TW. Henry Ford and the Model T: lessons for product platforming and mass customization. Des Stud. sept 2009;30(5):588-605.
9. Economie fordiste et post-fordiste : quelles différences ? [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: https://www.citego.org/bdf_fiche-document-528_fr.html
10. DCG. La crise du fordisme des années 1960 [Internet]. DCG. 2012 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.droit-compta-gestion.fr/economie/histoire-des-faits-economiques/prosperite-crise-et-mondialisation/crise-et-mutations/la-crise-du-fordisme-annees-1960/>
11. Ōno T. Toyota production system: beyond large-scale production. Cambridge, Mass: Productivity Press; 1988. 143 p.
12. L'histoire de Toyota - Auto-IES.com | Auto-ies [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.auto-ies.com/blog/histoire-auto/histoire-de-toyota>
13. Le système Toyota : le Kaizen - AgoraVox le média citoyen [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.agoravox.fr/actualites/societe/article/le-systeme-toyota-le-kaizen-28654>
14. Toyota Production System [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/les-basiques-du-lean/156-toyota-production-system>
15. Historique de la gestion Lean - de Ford au Lean start-up [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.wevalgo.com/fr/savoir-faire/gestion-lean/histoire-lean-management>

16. La structure de la “ maison” TPS [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.leanmachinesquare.com/2006/09/05/la-structure-de-la-%E2%80%9Cmaison%E2%80%9D-tps>
17. Qu’est-ce que le heijunka ? [Internet]. Kanban Software for Agile Project Management. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://kanbanize.com/fr/flux-continu/heijunka>
18. Méthode Kaizen : Comment s’améliorer en continu ? [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://everlaab.com/methode-kaizen/#:~:text=La%20m%C3%A9thode%20Kaizen%20est%20une%20m%C3%A9thode%20d%E2%80%99am%C3%A9lioration%20continue,d%E2%80%99am%C3%A9liorer%20significativement%20nos%20performances%20sur%20le%20long%20terme>
19. Qu’est-ce que le Jidoka en Lean Management ? | Toyota [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://blog.toyota-forklifts.fr/comprendre-tps-jidoka/#:~:text=La%20m%C3%A9thode%20Jidoka%20consiste%20%C3%A0,les%20anomalies%20dans%20le%20processus%20%C2%BB>
20. En quoi consiste l’Andon en Lean Management ? | Toyota [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://blog.toyota-forklifts.fr/tps-lean-andon>
21. Histoire et origine du Lean management - Skills4All [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.skills4all.com/histoire-et-origine-du-lean-management/>
22. Jean. Quelle différence entre lean management et lean manufacturing ? [Internet]. Blog Actualité comptable, fiscalité, RH. 2021 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.controledigestion.org/management/lean-management-vs-lean-manufacturing/>
23. Le Lean au service du client par Womack et Jones – Better, faster, together [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://blog.operaepartners.fr/2016/05/03/le-lean-au-service-du-client-par-womack-et-jones/>
24. Définition et Histoire du Lean Manufacturing [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <http://leleanmanufacturing.com/definition-du-lean-manufacturing/>
25. Lean, quelle définition ? [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/les-basiques-du-lean/73-lean-quelle-definition-#def_var
26. Lemonnier M. Les 5 principes clés du Lean management selon Womack et Jones [Internet]. Excellence Opérationnelle. 2011 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.excellence-operationnelle.tv/voici-les-5-principes-du-lean-selon-womack-et-jones/>
27. De l’intérêt de la cartographie VSM [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/lean-entreprise/value-stream-mapping/462-de-linteret-de-la-cartographie-vsm>
28. La trousse à outils du Lean: La VSM (Value Stream Mapping) - Logistique pour tous.fr [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <http://logistique-pour-tous.fr/la-trousse-a-outils-du-lean-110-la-vsm-value-stream-mapping/>

29. Lead Time, Takt Time et Cycle Time : définition, calcul, exemple [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.picomto.com/comprendre-le-lead-time-takt-time-et-cycle-time/>
30. Conduire une VSM et mettre en place un flux au plus juste [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.bluelean.fr/blog/outils-lean/la-vsm-et-la-mise-en-place-d-un-flux-au-plus-juste.html>
31. Explication du taux de rendement synthétique (TRS) [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.bluelean.fr/blog/production/le-taux-de-rendement-synthetique-trs.html>
32. Leveugle F. TRS (Taux de Rendement Synthétique) [Internet]. FL Consultants. 2017 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://flconsultants.fr/lean-manufacturing/trs-taux-de-rendement-synthetique/>
33. Les 5 pourquoi : l'outil ultime d'analyse des causes profondes [Internet]. Kanban Software for Agile Project Management. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://kanbanize.com/fr/amelioration-continue/5-pourquoi-outil-analyse>
34. Diagramme d'Ishikawa en exemple - LeanSixSigmaFrance.com [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://leansixsigmafrance.com/blog/recherche-des-causes-potentielles-les-6-ms-du-diagramme-dishikawa/>
35. Diagramme d'Ishikawa [Internet]. Lean Pour Tous. 2016 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://leanpourtous.wordpress.com/2016/11/02/diagramme-dishikawa/>
36. Définitions : Six M - Six M (6M) [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <http://www.definition-qualite.com/six-m.htm>
37. Adonnante. Loi de Pareto : Pourquoi et comment l'utiliser dans l'entreprise [Internet]. Adonnante conseil et formation. 2023 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.adonnante.fr/loi-de-pareto/>
38. Le diagramme de Pareto permet de prioriser les actions à mener [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.leanenligne.com/blog/diagramme-de-pareto>
39. La loi de Pareto expliquée à la 7-Shapes School - 7-Shapes [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.7-shapes.com/diagramme-pareto-utilite/>
40. Pourquoi votre entreprise doit utiliser le Management visuel - The Lean Six Sigma Company [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.theleansixsigma.com/fr/blog/general/pourquoi-votre-entreprise-doit-utiliser-le-management-visuel/>
41. Préault F. Le management visuel Lean est une boussole [Internet]. Institut Lean France. 2016 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.institut-lean-france.fr/transformer-outils-management-visuel-lean/>
42. Méthode 5S → Explications et exemple des 5S - LEAN [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.sesa-systems.com/methode-5s-demarche-pour-un-environnement-organise>
43. La méthode 5S est un incontournable du Lean management [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.leanenligne.com/blog/5s>
44. Qu'est-ce que le Kanban en Lean Management ? | Toyota [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://blog.toyota-forklifts.fr/tps-kanban-lean>

45. Qu'est-ce que Kanban ? Guide du Débutant. [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://kanbanize.com/fr/ressources/debuter-avec/methode-kanban#:~:text=Kanban%20est%20une%20m%C3%A9thode%20de%20gestion%20Lean%20des%20flux%20de,%27atteindre%20l%27am%C3%A9lioration%20continue>
46. Kanban Systems; Design, Types and Implementation [Internet]. 2016 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://leanmanufacturingtools.org/kanban/>
47. La maîtrise statistique des procédés : la clé de la fabrication zéro défaut [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://mapex.io/fr/news/maitrise-statistique-des-procedes-definition-et-avantages/>
48. 6_sigmas.pdf [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: http://mbaudin.free.fr/management/6_sigmas/6_sigmas.pdf
49. Olivier F. L'approche Lean: méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique.
50. cc LSSFL. Qu'est-ce que le Six Sigma ? La définition et le calcul. [Internet]. LeanSixSigmaFrance.com. 2016 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://leansixsigmafrance.com/blog/quest-ce-que-le-six-sigma-definition-chapitre-5-0-le-six-sigma/>
51. Rousseau C. Maîtrise Statistique des Procédés (MSP).
52. BAZIN H. Hubert BAZIN, Consultant en management de la qualité [Internet]. bazin-conseil.fr. 2013 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://bazin-conseil.fr/sixsigma.html>
53. S99-223 GPF de Q• E dispositifs médicaux et gestion des risques • A norme X. Validation des procédés : Cp,Cpk, écart type... les méthodes statistiques [Internet]. Qualitiso. 2019 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/cpk-capacite-fiabilite-process/>
54. La démarche DMAIC (Six Sigma sans statistiques... ou presque !) - Skills4All [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.skills4all.com/la-demarche-dmaic/>
55. cc LSSFL. 2. Le DMAIC : une méthode Six Sigma pour résoudre des problèmes complexes [Internet]. LeanSixSigmaFrance.com. 2023 [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://leansixsigmafrance.com/blog/le-dmaics-une-methode-six-sigma-pour-mieux-gerer-vos-projets/>
56. Philippe D. Lean Six Sigma : des méthodes complémentaires au service de l'excellence [Internet]. Damien Philippe. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.leanenligne.com/blog/lean-six-sigma>
57. Marché français | Leem [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-francais>
58. Godefroy Torlotin. Amélioration continue et optimisation des processus de sous-traitance, dans le cadre de la production de médicaments expérimentaux [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02937699>
59. Anatomie, fonctionnement et physiologie de l'œil | Dossier [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-oeil-vision-dela-vision-667/page/4/>
60. Anatomie et fonctionnement de l'œil | Dr Leininger [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://dr-leininger.fr/loeil-et-la-vision/anatomie-de-loeil>

61. Anatomie de l'oeil humain [Internet]. GMIO. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://gmio.fr/informations-grand-public/anatomie-de-loeil-humain/>
62. Bruban. Physiologie - La Vision.
63. Lucile Pinon. Étude de la stabilité microbiologique de trois collyres renforcés en antibiotiques (Amikacine, Ceftazidime et Vancomycine) [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019637>
64. Reconnaître une conjonctivite [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/conjonctivite/reconnaitre-conjonctivite>
65. L'appareil lacrymal - Pôle Vision Val d'Ouest - Centre spécialiste de l'ophtalmologie à Lyon [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: [https://www.polevision.fr/Anatomie_oeil_normal_1_appareil_lacrymal_ophtalmologie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php#:~:text=Le%20film%20lacrymal%20lubrifie%20et,de%20graisse%20\(phase%20lipidique\)](https://www.polevision.fr/Anatomie_oeil_normal_1_appareil_lacrymal_ophtalmologie_Centre_Pole_Vision_Lyon.php#:~:text=Le%20film%20lacrymal%20lubrifie%20et,de%20graisse%20(phase%20lipidique))
66. Laurie Le van Gong. Les collyres : intérêts et application en officine [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01551870>
67. Bänninger PB, Becht CN. Comment un médicament atteint-il son site d'action dans l'œil?
68. La cornée | C.C.K. Paris - Centre de la Cornée et du Kératocône [Internet]. [cité 10 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.centre-cornee-keratocone.com/content/la-corn%C3%A9e>
69. Brossard D. Formulation des formes ophtalmiques hospitalières.
70. Vandamme Thierry. Nouvelle approche de la biogalénique - Voie Oculaire.
71. STERDEX [Internet]. VIDAL. [cité 12 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/sterdex-9730.html>