

ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS

UNIVERSITE DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe Maupas »

Année 2021/2022

N° 8

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Tiberiu-Andrei STEFANOVICI

Né le 12 Juin 1995 à Lugoj (99)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/02/2022

Gestion des contaminations dans un atelier de production de
formes sèches pharmaceutiques à destination du marché
japonais

JURY

Président : Dr. Emilie ALLARD-VANNIER, Pharmacien, Maître de Conférences
Faculté de Pharmacie - Tours

Membres : Dr. Arnaud DUGOU, Pharmacien-Ingénieur, Responsable Validation et
Amélioration des Procédés Pharmaceutiques – Merck Santé - Semoy

Dr. Hervé MARCHAIS, Pharmacien, Maître de Conférences,
Faculté de Pharmacie - Tours

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBault	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

37 MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

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

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

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 25 février 2022

*L'étudiant
M STEFANOVICI Tiberiu-Andrei*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Véronique Maupoil*

REMERCIEMENTS

A mon maître d’alternance et co-responsable de thèse Dr. Arnaud DUIGOU

Pour toute la confiance accordée dans les missions confiées à plusieurs reprises et pour me faire l’honneur de co-diriger ma thèse. Merci pour tout le temps que vous m’avez consacré et tous les conseils avisés prodigués.

A mon co-responsable universitaire de thèse Dr. Hervé MARCHAIS

Merci de me faire l’honneur de co-diriger ma thèse. Et pour tous les cours prodigués qui m’ont donné les bases de mon activité actuelle.

Au président de Jury de soutenance de thèse Dr. Emilie ALLARD-VANNIER

Remerciements pour l’honneur que vous me faites de présider le Jury lors de la soutenance.

Au Dr. Amélie BOCHOT - Responsable du Master 2 TMPP

Merci de m’avoir offert l’opportunité d’étudier dans ce master ce qui m’a permis de commencer ma vie professionnelle avec des bases très solides.

A mes professeurs de la faculté de Pharmacie de Tours

Merci pour toutes les connaissances transmises au fil des années et d’avoir cru en moi.

A mes professeurs du Master 2 TMPP de la faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry

Merci pour les connaissances et l’expérience transmises qui m’ont permis d’être opérationnel.

A mes parents et ma famille

Merci pour le soutien, l’amour de tout instant et d’avoir été les piliers de mon développement. Je ne pourrai jamais assez vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A mes amis

Maxime C, Fabio E, Cindy R, Valentin M, Jean-Jacques M, Léa A... Merci pour avoir été là durant toutes ces années, vous m’avez tous tant apporté et j’espère être digne de votre amitié.

A tous les autres...

Une page de remerciements ne saurait suffire à nommer toutes celles et ceux qui ont compté et comptent pour moi. Je remercie tous ceux qui ont contribué au développement de la personne que je suis aujourd’hui.

TABLE DES MATIERES

1. Introduction.....	6
2. Spécificités du marché Japonais	7
2.1. Le marché japonais	7
2.1.1. Démographie	7
2.1.2. Economie.....	8
2.1.3. Profil de consommation	8
2.2. Aspect culturel du client Japonais	8
2.2.1. Attente d'image	8
2.2.2. Attente de qualité	9
2.3. Exigences du marché japonais.....	9
2.3.1. Différence qualitative du marché japonais	9
2.3.2. Attentes dans les produits et services de la vie quotidienne	10
2.4. Caractéristiques du marché pharmaceutique japonais	12
2.4.1. Attentes dans le milieu pharmaceutique.....	14
2.5. Importance du contrôle visuel pour les médicaments.....	14
2.5.1. Conclusion des attentes de qualité pour les produits.....	16
2.6. Concepts de travail avec le client japonais.....	17
2.6.1. Personnalisation des spécialités pour les patients Japonais.....	17
2.6.2. Amélioration continue du processus de production	18
2.6.3. Communication : partage de l'information	19
2.6.4. Conclusion.....	20
2.7. Qualité du service client	20
2.7.1. Activités pour améliorer le service client.....	21
2.7.2. Appliquer les concepts	26
2.7.3. Donner plus d'importance au détail	26
2.7.4. Conclusion.....	26
2.8. Comparaison des niveaux de qualité acceptable (NQA)	28
3. Fonctionnement de l'atelier et spécificités.....	29
3.1. Présentation de l'entreprise Merck.....	29
3.1.1. Situation du groupe Merck [23]	29
3.1.2. Les trois activités principales du groupe	29
3.1.3. Site Merck de Semoy	30
3.1.4. Familles de spécialités pharmaceutiques.....	31
3.1.5. Produits pour le marché Japonais.....	31
3.2. Atelier formes sèches Japon.....	33
3.2.1. Acheminement des matières premières	34
3.2.2. Granulation.....	34
3.2.3. Mélange	36
3.2.4. Compression.....	36
3.2.5. Pelliculage	39
3.2.6. Contrôle visuel à 100%	40
3.3. Conclusion	42

4. Gestion de contaminants type fibres	43
4.1. Positionnement du problème	43
4.1.1. Détermination du périmètre de travail.....	44
4.1.2. Origine de la demande de maîtrise du défaut « fibre »	44
4.2. Méthodologie de résolution des problèmes	46
4.2.1. Aspect qualitatif et quantitatif des contaminants	46
4.3. Actions réalisées et résultats obtenus	48
4.3.1. Analyse de l'occurrence du défaut	48
4.3.2. Cartographie de la contamination de l'atelier par des fibres.....	49
4.3.3. Plan d'action à l'issue des observations initiales	52
4.4. Identification du défaut fibre.....	54
4.4.1. Identification	54
4.4.2. Spectrométrie infra-rouge.....	54
4.4.3. Microscopie optique	56
4.4.4. Exigences du matériel utilisé.....	57
4.4.5. Logigramme décisionnel d'analyse des fibres	59
4.4.6. Sauvegarde des données	62
4.5. Analyse de la nature des fibres identifiées par le diagramme de Pareto.....	63
4.5.1. Environnement	63
4.5.2. Tenues	65
4.5.3. Soufflets de poinçons	68
4.6. Actions préventives et correctives	69
4.6.1. Actions liées à la tenue de production.....	69
4.6.2. Actions liées aux soufflets de poinçons	69
4.6.3. Action préventive : environnement - couvercle conteneur 240L.....	69
4.6.4. Action corrective : fiche réflexe fibres pelliculage	71
4.6.5. Action préventive et corrective : sensibilisation et formation du personnel	73
4.6.6. Conclusion.....	75
5. Conclusion.....	76
Références bibliographiques.....	78

Liste des abréviations

AMDEC : Analyse des modes de défaillance, de leurs effets et de leur criticité

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AQ : Assurance qualité

BPF : Bonnes pratiques de fabrication

CAPA : Action corrective action préventive (Corrective action preventive action)

CF : Conforme

CQ : Contrôle qualité

DPM : Détecteur de particules métalliques

EPI : Equipement de protection individuelle

HSE : Hygiène, sécurité, environnement

IPC : Contrôles en cours de fabrication (In-process control)

IR : Infra-rouge

KPI : Indicateur clé de performance (Key performance indicator)

LAF : Lit d'air fluidisé

MP : Matières premières

NA : Non applicable

NCF : Non conforme

NQA : Niveau de qualité acceptable

PVP : Polyvinylpyrrolidone

SA : Substance active

TUP : Particule techniquement inévitable (Technically unavoidable particule)

XR : Libération prolongée (Extended Release)

ZAC : Zone à atmosphère contrôlée

Liste des figures

Figure 1 : Carte du Japon - Régions et villes principales [1].	7
Figure 2 : Différences de qualité des produits frais vendus en Europe (a) et au Japon (b). [2]	10
Figure 3 : Les clients japonais ne payent pas seulement pour le gout mais aussi pour l'apparence (a). Les trains s'arrêtent à des emplacements précis (b). [2]	11
Figure 4 : Enveloppes contenant de l'argent - Cadeau habituel au Japon [2]	12
Figure 5 : Défauts esthétiques typiques rédhibitoires au Japon : différences de couleur et d'épaisseur des anneaux de marquage des ampoules médicales (a) et bavures d'encre sur des comprimés (b) [2]	14
Figure 6 : Vente à l'unité des médicaments [3]	15
Figure 7 : Vue aérienne du site de Semoy en 2016	30
Figure 8 : Boîte de Metgluco 250mg commercialisé au Japon	32
Figure 9 : Blister de Metgluco 250mg	32
Figure 10 : Blister de comprimés de Metgluco 500mg	33
Figure 11 : Tenue de production	33
Figure 12 : Granulateur à haut cisaillement	35
Figure 13: Schéma du système de mouillage	37
Figure 14 : Presse à comprimés FETTE Compacting® (Modèle 2200i)	38
Figure 15 : Schéma du fonctionnement d'une turbine de pelliculage pour comprimés	39
Figure 16 : Machine d'inspection automatique (Visitab®)	40
Figure 17 : Défauts pouvant être retrouvés sur les comprimés	41
Figure 18 : Présence de différentes fibres textiles sur des comprimés	43
Figure 19 : Fibre textile incrustée dans le film de pelliculage d'un comprimé de metformine Japon 500mg. Même comprimé observé à 2 grossissements différents.	45
Figure 20 : Diagramme d'Ishikawa type – 6M et exemples	47
Figure 21 : Déroulement des sujets à inclure dans le plan d'action	47
Figure 22 : Pyramide de la proportion de défauts à différentes étapes	48
Figure 23 : Diagramme de Pareto de la charge absolue en fibres de divers éléments de l'atelier de production	51
Figure 24 : Carte mentale simplifiée récapitulant les trois axes de travail	52
Figure 25 : Spectres d'analyse Infra-Rouge de fibres de coton de couleur identique mais obtenues avec des teintures différentes	55

Figure 26 : Fibres de laine observées en microscopie optique (x400).....	56
Figure 27 : Microscope avec enregistrement numérique.....	57
Figure 28 : Mode opératoire créé pour l'utilisation du microscope	58
Figure 29 : Logigramme décisionnel pour l'identification des fibres.....	59
Figure 30 : Base de données dynamique	62
Figure 31 : Formulaire d'aide à la saisie dans la base de données.....	62
Figure 32 : Prélèvement de fibres sur le sol de l'atelier sur surface étendue	63
Figure 33 : Prélèvement de fibres sur le sol (x400).	64
Figure 34 : Prélèvement de fibres sur les bouches d'aération.....	64
Figure 35 : Prélèvement de fibres sur bouche d'aération (x400)	65
Figure 36 : Tenue utilisée en production : Polyester à 98%.....	66
Figure 37 : Prélèvement effectué sur une tenue : fibres de coton	66
Figure 38 : Fibres de la tenue de production observées à la caméra grossissante	67
Figure 39 : Fibres de polyester de la tenue de production.....	67
Figure 40 : Soufflet de poinçon sur support de fixation aimanté.....	68
Figure 41 : Couvercle de protection en position fermée	70
Figure 42 : Couvercle de protection en position ouverte	70
Figure 43 : Fiche réflexe pour la gestion des fibres à l'étape de pelliculage	72
Figure 44 : Deux types de comprimés pour le marché japonais : comprimé oblong présentant une tache noire (a) et comprimé rond présentant un éclat (b).	73

Liste des tableaux

Tableau I : Comparaison des NQA selon les marchés vs normes internes	28
Tableau II : Produits du site de Semoy	31
Tableau III : Exemple d'analyse de risque réalisée sur les étapes de production.....	49

1. Introduction

Dans le contexte de la production pharmaceutique où les exigences de sécurité, qualité et efficacité doivent être assurées dans un cadre de performance et rentabilité financière, il apparaît que la maîtrise des processus de production et l'innovation sont des nécessités incontournables.

La production des spécialités pharmaceutiques pour le marché japonais présente des particularités bien spécifiques. La qualité des produits qui y sont destinés doit respecter des normes plus strictes en comparaison de celles pour les marchés européen ou nord-américain dont les attendus sont déjà considérés comme élevés. Il apparaît que les spécificités du marché japonais sont liées à de nombreux aspects qui sont culturels, démographiques et sociétaux.

Le non-respect des exigences du marché des produits de santé expose le fournisseur à un risque économique non-négligeable. En effet, un rappel de produits de ce pays peut entraîner une mise en quarantaine et une perte du marché Asie-Pacifique. Sur le marché japonais, la qualité est une notion visible : en plus du respect des spécifications, les produits se doivent d'être « beaux ». L'esthétique est un aspect primordial et le soin pris afin de présenter des produits conformes sur ce plan est une source de qualité visible et de bien-être pour le consommateur. La prise en considération de cet enjeu dès la fabrication des produits est donc un aspect primordial de la qualité et le fait de l'assurer tout au long de la vie du produit est un défi multidisciplinaire. La notion du service client revêt ici un aspect important dans la construction et la pérennité de la relation fournisseur-client dans ce contexte précis.

Cette thèse s'attache donc à expliquer la manière d'assurer la qualité des produits tout au long du processus de production industriel dans un atelier spécialisé dans la fabrication de comprimés de chlorhydrate de metformine destinés au marché japonais sur un point précis : la contamination par des fibres textiles ou bien par des fragments de cheveux ou de poils, qui pour ces derniers, sont des défauts rédhibitoires pour le patient japonais.

Dans une première partie sont exposées les attentes du client japonais, autant sur un aspect culturel que sur un aspect des normes pharmaceutiques puis dans une seconde partie est présenté l'atelier de production des comprimés destinés au Japon ainsi que ses spécificités. Enfin, dans la dernière partie est présenté le plan d'action dans la gestion des contaminants de type fibres. Le plan est détaillé depuis la création de la méthode d'identification jusqu'aux actions mises en place afin d'éviter ces défauts.

2. Spécificités du marché Japonais

Dans l'évolution des sociétés, des aspects culturels, sociétaux et économiques guident la préférence des consommateurs envers certains produits bien spécifiques. Il est nécessaire de comprendre la spécificité japonaise sur le choix des produits et selon quels critères sont définies les attentes dans le domaine de la qualité produit et notamment dans le domaine pharmaceutique.

2.1. Le marché japonais

Il convient de présenter le marché pharmaceutique japonais et ses caractéristiques chiffrées qui permettent d'identifier des concepts pour la compréhension de son potentiel ainsi que ses demandes particulières [1].

2.1.1. Démographie

Pays insulaire, le Japon est un archipel s'étendant sur plus de 3000km. Les Japonais occupent un tiers de leur territoire, les régions du Kantô (en rouge sur la carte) et celle du Kansai (en vert clair) comportent respectivement 42 millions et 22 millions d'habitants sur un total 126 millions, soit la moitié des habitants dans ces deux régions fortement urbanisées (*Figure 1*).

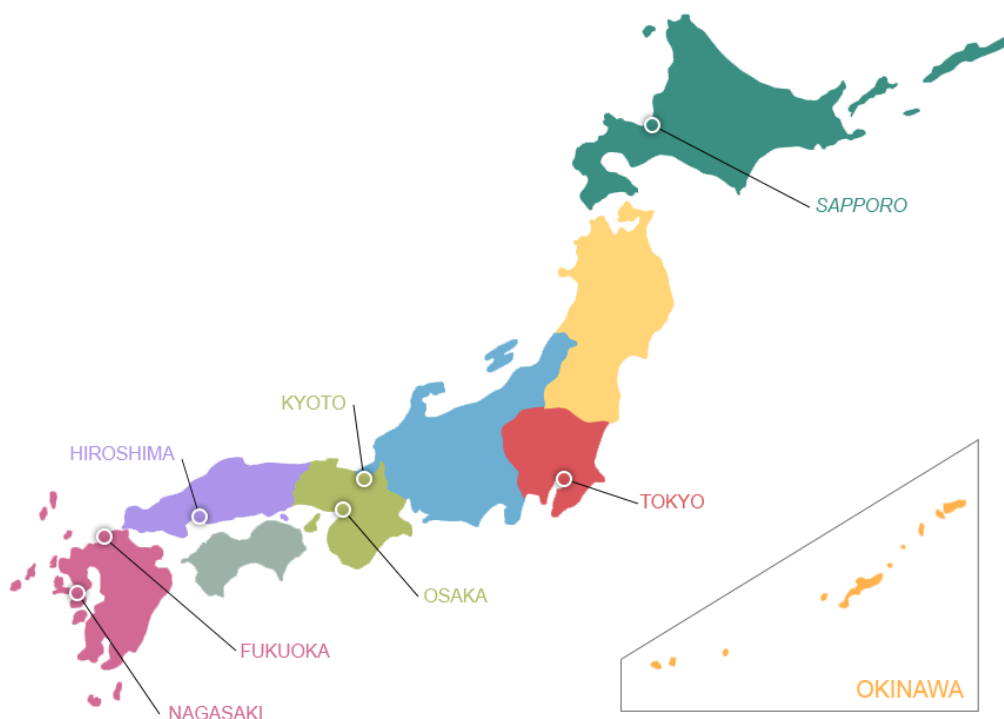


Figure 1 : Carte du Japon - Régions et villes principales [1].

La densité de population y est très importante et représente trois fois celle de la France. Ainsi à Tokyo, la densité de population dépasse les 6000 habitants au kilomètre carré.

Environ 80% de la population s'étend de Tokyo à Hiroshima sur une vaste étendue urbaine. Une telle population présente un mode de vie urbain et sédentaire très propice aux maladies chroniques cardio-respiratoires et circulatoires.

2.1.2. Economie

La population japonaise présente un fort développement (19^e pays au monde en Indice de développement humain) et un fort pouvoir d'achat : il s'agit de la troisième économie mondiale en termes de produit intérieur brut.

La population présente un fort taux d'emploi avec un taux de chômage faible qui s'établit autour de 3%. Cela indique un marché mature avec des consommateurs ayant un pouvoir d'achat élevé et concentré sur la tranche d'âge des 40-65 ans.

2.1.3. Profil de consommation

La population japonaise vieillit et s'urbanise. Les études démographiques montrent qu'environ 28% de la population active est composée de seniors en 2020. Il est aussi à noter que l'espérance de vie est de 84 ans, ce qui fait du Japon le pays avec la plus grande longévité de sa population au monde.

Ces seniors consommateurs, mais aussi patients souffrant de maladies chroniques, sont en recherche de confort et de bien-être dans leur consommation de produits de santé mais aussi dans l'attente de soins de qualité. Ils ont donc une sensibilité aux marques et à la confiance historique qui leur est accordée car durement gagnée au fil du temps et à travers de nombreuses améliorations.

2.2. Aspect culturel du client Japonais

2.2.1. Attente d'image

Les consommateurs japonais attachent beaucoup d'importance à la présentation visuelle, à l'emballage et à la qualité perçue du produit car ils sont prêts à payer le prix pour de la haute qualité que ce soit dans le marché des produits ou celui des services.

Il est à noter qu'au Japon, les produits français bénéficient d'une excellente image. Celle-ci renvoie au domaine du luxe et du savoir vivre à la française. Les Japonais n'hésitent pas à

nommer des produits de consommation avec des mots français afin de profiter de cette image positive [1].

2.2.2. Attente de qualité

L'exigence du client japonais est considérée comme étant la plus élevée au monde. L'attente d'une qualité optimale ainsi qu'un respect des délais sont des critères primordiaux à prendre en compte pour la pénétration de ce marché.

Un investissement de départ important est nécessaire pour atteindre le niveau d'exigences demandées, cependant le retour sur investissement est à la hauteur de l'effort et les liens commerciaux sont forts quand la confiance est établie et la présence sur le marché assurée.

Adapter les produits au marché est important mais il est aussi nécessaire d'avoir de fortes connaissances sur les spécificités culturelles ainsi que les différences linguistiques.

2.3. Exigences du marché japonais

Il est nécessaire de connaître les spécificités du marché japonais afin de comprendre les principales attentes et surtout de qualité par rapport au marché occidental.

2.3.1. Différence qualitative du marché japonais

Le lancement des produits commerciaux sur le marché japonais demande de prendre en compte de nombreuses caractéristiques qui sont expliquées dans cette partie avec la présentation des sources des attentes qualité des clients japonais [2, 3].

En tant que troisième économie au monde se vantant d'avoir l'espérance de vie la plus longue, le Japon est un marché très lucratif dans le domaine des produits de santé mais qui présente aussi des exigences importantes sur la qualité apportée aux produits, aux services et à la relation commerciale : cela s'appelle la « Qualité Japon ». Les fabricants européens connaissent des expériences infructueuses en proposant des produits et plus particulièrement des médicaments qui malgré ce respect des normes des pays d'origine sont rejetés par les contrôles visuels japonais.

Le premier élément à prendre en compte dans le but d'éviter d'importantes pertes est d'identifier les différences culturelles notables qui expliquent ces exigences et apporter les réponses adéquates afin de satisfaire le client. Un grand nombre d'études sont disponibles et sont orientées principalement vers l'industrie automobile, notamment les travaux sur la « Toyota Way » [4] tandis que le domaine de l'industrie pharmaceutique est moins étudié malgré le fort intérêt pour la qualité japonaise [5].

2.3.2. Attentes dans les produits et services de la vie quotidienne

Les attentes qualité des clients japonais prennent comme source leur vie quotidienne. Un haut niveau de maîtrise et d'uniformité est souhaité pour tous les produits et services. A titre d'exemple, en Europe, les produits du quotidien, comme les légumes frais, disponibles dans les commerces courants, sont en général recherchés pour leur aspect le plus naturel possible. Ils peuvent être différents en taille, forme et aspect (*Figure 2a*). Le fait d'avoir une racine résiduelle de carotte n'est pas du tout rédhibitoire alors que ce n'est pas acceptable pour un client japonais.

Les produits japonais doivent être homogènes et standardisés (*Figure 2b*), la couleur des produits est homogène, leurs dimensions sont calibrées et le soin apporté à leur apparence sont des caractéristiques essentielles et attendues. Un produit esthétiquement conforme et harmonieux est synonyme de bon.

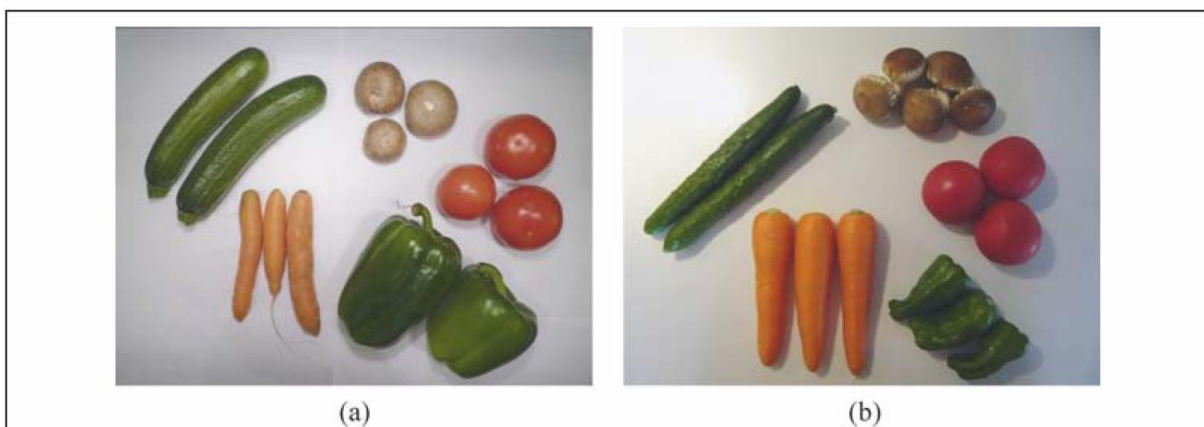


Figure 2 : Différences de qualité des produits frais vendus en Europe (a) et au Japon (b).
[2]

Ainsi l'exigence d'uniformité peut inciter les clients japonais à dépenser plus de 25 000 Yens, soit environ 230€, pour l'achat d'une paire de melons en tant que cadeaux de luxe. Ce n'est pas seul le goût qui compte pour un tel prix, mais aussi l'apparence du produit qui doit être de forme parfaitement ronde et présenter une surface nette de peau.

L'uniformité des produits ainsi que leur perfection les éloignent de la condition naturelle qui quant à elle présente des variations normales et des défauts non nuisibles à la fonction ou au goût. Le consommateur japonais développe donc une vision déformée du produit, il attend un produit naturel mais standardisé et ne supporte pas la dérive (*Figure 3a*).

Le même degré de perfection est aussi rencontré dans d'autres secteurs comme celui des transports ferrés de Tokyo. Les trains s'arrêtent exactement à l'endroit prévu sur le quai et cela est symbolisé par une marque bleue au sol qui doit coïncider avec les portes du train en face de celles-ci (*Figure 3b*). Un tel niveau de précision est attendu et celui-ci est maintenu même durant les heures de pointe.

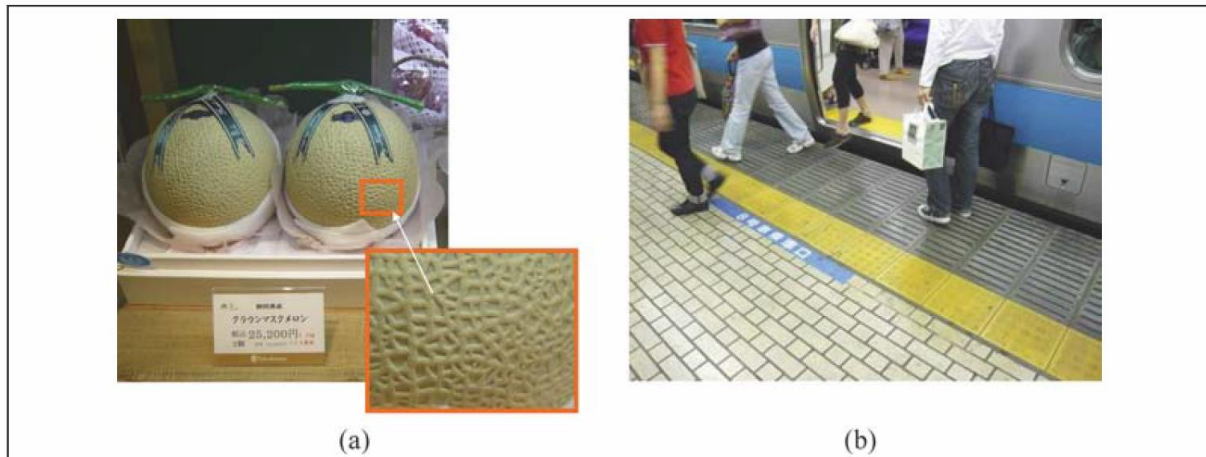


Figure 3 : Les clients japonais ne payent pas seulement pour le goût mais aussi pour l'apparence (a). Les trains s'arrêtent à des emplacements précis (b). [2]

L'exemple des enveloppes contenant des billets de banque, montre un aspect caractéristique du comportement des japonais : ces enveloppes sont habituellement offertes par les convives lors d'événements comme un mariage par exemple. Celles-ci sont, par tradition, entourées d'un papier décoré. De plus le ruban doit être sélectionné attentivement car sa symbolique est primordiale : pour les occasions heureuses, une naissance ou une promotion au travail, un nœud ouvert avec de larges boucles est choisi car il symbolise la répétabilité et donc le souhait que ces événements heureux se répètent souvent. A l'inverse, des nœuds fermés sont choisis pour les événements que les gens ne souhaitent pas vivre plusieurs fois dans une vie, comme des funérailles par exemple (*Figure 4*). Le même respect des traditions formelles peut être observé dans les arts martiaux comme le judo et sa forte discipline ou encore la cérémonie du thé, très codifiée. Le but n'est pas seulement de vaincre son adversaire ou bien d'apprécier le thé, mais tout le code et la gestuelle qui accompagnent ces moments ont leur importance.

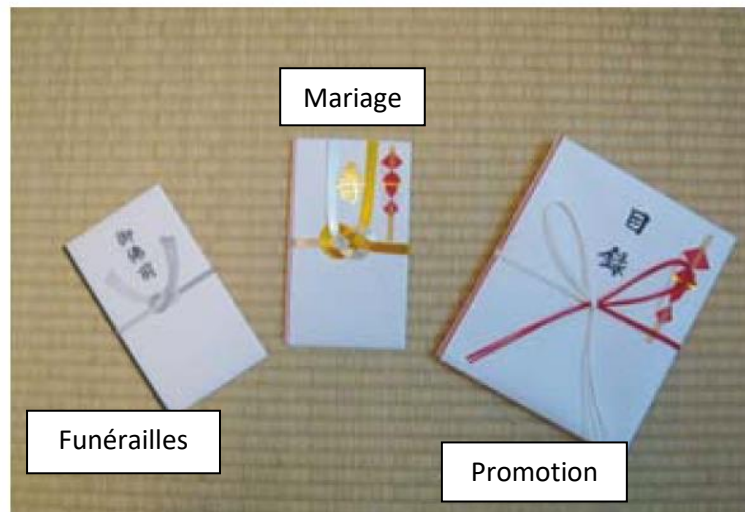


Figure 4 : Enveloppes contenant de l'argent - Cadeau habituel au Japon [2]

Tous ces traits culturels entraînent les conséquences suivantes sur les consommateurs, les fabricants de biens de consommation et les fournisseurs de services :

Le marché se retrouve saturé de produits uniformes et de services efficaces. La concurrence se fait sur la valeur ajoutée au produit.

Les consommateurs développent un œil très pointu pour discerner les produits très attractifs sur le point de vue esthétique mais aussi pour rechercher les potentiels défauts d'aspect.

La population respecte les procédures, le formalisme et la discipline avec rigueur. Dans un tel environnement, l'apparence des produits devient un critère de choix pour le consommateur qui devient très attentif au risque de déviation.

Les entreprises font très attention non seulement à la substance du produit mais aussi à sa présentation : par exemple, les produits cosmétiques ont des emballages très soignés et leur livraison est délicate et respecte les temps d'acheminement annoncés.

2.4. Caractéristiques du marché pharmaceutique japonais

Ce qui précède est également appliqué pour les médicaments et produits de santé. Avant d'examiner les impacts spécifiques de ces caractéristiques qualitatives sur le marché pharmaceutique, sont présentées ici les informations clés le caractérisant.

- Taille du marché : il s'agit d'un marché représentant plus de 77 millions de dollars US de chiffre d'affaires en 2008 [6]. Cela représente 10% du marché pharmaceutique mondial, et c'est le second marché après les Etats-Unis à l'échelle des pays producteur et consommateur et le 3^{ème} marché régional après les USA et l'UE.

- Espérance de vie : le Japon est le pays avec l'espérance de vie la plus longue au monde. En 2007, l'espérance était de 79 ans pour les hommes et de presque 86 ans pour les femmes. Les femmes japonaises ont l'espérance de vie la plus longue depuis 1985 [7]. Cette espérance de vie allongée est aussi synonyme de prédominance de pathologies liées au vieillissement.
- Baisse du taux de fécondité et vieillissement de la population : tout comme dans d'autres environnements économiques semblables, la combinaison de ces deux facteurs exerce une pression économique forte sur le domaine de la santé.
- Prédominance des médicaments princeps : les génériques ont une part de marché d'environ 20%, ce qui est significativement plus faible que les proportions retrouvées aux USA ou en UE (50%) [8]. Le gouvernement japonais promeut activement le secteur des génériques afin d'améliorer la confiance des praticiens envers ces produits mais aussi d'augmenter leur part auprès des patients.
- Prédominance des compagnies pharmaceutiques locales : les compagnies pharmaceutiques japonaises représentent environ 75% du total des ventes de médicaments entre 2003 et 2007. La compagnie japonaise leader du marché est Takeda. Celle-ci est classée 9^{ème} au monde en 2019 et se retrouve régulièrement dans le top 20 ces dernières années.
- Un temps d'approbation plus long pour les nouvelles molécules : une étude réalisée par l'association des producteurs pharmaceutiques japonais en 2004 a montré que seulement 60 des 88 spécialités les plus vendues au monde l'étaient aussi au Japon [9]. L'étude a pu montrer que le Japon autorise les produits médicamenteux en moyenne 2,5 ans après leur autorisation aux USA ou au Royaume-Uni. Ce retard qui peut être préjudiciable pour le patient est en passe d'être atténué par la mise en place d'actions par l'état japonais. Ces actions ont pour but de simplifier les démarches réglementaires afin d'accélérer les processus d'approbation [10, 11].

2.4.1. Attentes dans le milieu pharmaceutique

Malgré cette situation particulière du marché pharmaceutique japonais, des demandes rigoureuses sont appliquées aux produits de santé. Ces demandes sont analogues aux exigences de qualité observées sur les produits de consommation courante.

Par exemple, deux ampoules de solution de deux lots différents du même produit présentent des différences d'épaisseur et de coloration dans les anneaux de marquage ainsi que dans la position du point de coupure (*Figure 5a*). (Note : l'ampoule de gauche n'est pas encore scellée).

Les comprimés qui présentent des bavures d'encre noire sur leur surface blanche sont refusés (*Figure 5b*). Dans une perspective européenne, ces problèmes n'ont aucun impact sur l'acceptation du produit car ils ne mettent pas en cause leur efficacité. De plus, si le produit peut être engagé dans la suite de son processus comme le conditionnement par exemple, il est possible de l'accepter. Cette considération n'est pas suffisante pour un client japonais qui souhaite un aspect esthétique uniforme et exempt de défaut visible à l'œil nu.



Figure 5 : Défauts esthétiques typiques rédhibitoires au Japon : différences de couleur et d'épaisseur des anneaux de marquage des ampoules médicales (a) et bavures d'encre sur des comprimés (b) [2]

2.5. Importance du contrôle visuel pour les médicaments

Dans le but d'atteindre la conformité requise, le contrôle visuel est une étape primordiale pour les produits à destination du marché japonais.

Les médicaments, comme n'importe quel autre produit sur le marché japonais sont sujets à des inspections esthétiques sévères. En accord avec la pharmacopée japonaise 17^e édition, ces

produits se doivent d'être issus de processus de fabrication maîtrisés, avec un niveau d'impuretés réduit au maximum et avec un risque mesuré. L'observation des produits se fait sans aide d'agrandissement optique et avec un éclairage adéquat d'environ 1000lux. La traduction de ces critères vagues permet donc de se baser sur les moyennes de perception de l'œil humain soit la détection de particules de taille supérieure ou égale à 50µm. Ces spécifications sont des exigences que les fabricants japonais appliquent dans leurs contrôles qualité.

En plus de tous les contrôles réalisés par le fabricant, les produits sont soumis à de nombreuses vérifications avant d'atteindre le patient. Au Japon, les pharmaciens jouent un rôle important dans ce sens car ils déconditionnent les médicaments tels que les comprimés et les gélules afin de les délivrer dans des contenants personnalisés selon la durée du traitement. Dans cette opération, le contenant originel est remplacé par un autre personnalisé (*Figure 6*). Sur celui-ci se trouvent des informations sur la posologie, la durée du traitement et toutes les informations liées au traitement. Cette pratique est considérée comme aidante envers le patient car il ne reçoit que les doses nécessaires et suffisantes pour son traitement ce qui lui évite de reprendre la lecture de son ordonnance ou bien de lire les notices dont le texte est en général en petits caractères favorisant le risque d'erreur. Durant le processus de déconditionnement, les médicaments sont inspectés par l'œil entraîné du Pharmacien qui perçoit les défauts et peut réaliser des rappels.



Figure 6 : Vente à l'unité des médicaments
[3]

A l'hôpital, les médecins et infirmiers jouent un rôle primordial dans le circuit du médicament car ils partagent la responsabilité de la logistique interne et du stockage des produits de santé. Lors de la dispensation, le personnel peut être amené à retirer les spécialités de leur emballage et c'est à cette étape que les éventuels défauts peuvent être observés par ces professionnels. Ces non-conformités peuvent être communiquées de manière nationale à travers de nombreux médias comme les journaux, internet ou bien la télévision. Ces informations ont un potentiel très négatif sur l'image de marque du laboratoire avec une forte perte de confiance avec des rappels potentiels et des interdictions entraînant un fort risque économique pour le fabricant.

Le fait d'investir dans la qualité esthétique du produit permet de réduire ce risque. Les stratégies peuvent être correctives comme un contrôle final qui repère et élimine les défauts des produits ou bien préventives en éliminant ou en maîtrisant mieux les sources des défauts.

2.5.1. Conclusion des attentes de qualité pour les produits

La compréhension de la valeur accordée à l'esthétique du produit est la clé pour répondre aux nombreux défis posés par la « Qualité Japon ». La base des demandes de qualité est le fait que les Japonais ont un appétit marqué envers les services disciplinés et les produits uniformes et homogènes. Il en va aussi bien de la formalité qui accompagne les actes de vente ou de dispensation qui sont vécus comme des rituels codifiés.

Dans le cas des produits pharmaceutiques, dès que le conditionnement secondaire apparaît même légèrement endommagé, les clients sont à même de questionner la qualité et l'intégrité du produit contenu et même aller jusqu'à questionner la maîtrise du processus de fabrication.

Afin de construire une relation commerciale durable, les fabricants doivent prêter une grande attention à la qualité et à l'apparence des produits en plus des caractéristiques habituellement requises sur le marché pharmaceutique.

Les conséquences d'un effort sur l'esthétique des produits sont une forte réduction du risque économique ainsi que l'opportunité d'améliorer la réputation autant pour le produit commercialisé que pour l'entreprise. L'excellence esthétique est un investissement qui trouve donc tout son sens.

2.6. Concepts de travail avec le client japonais

Afin d'appréhender au mieux le travail sur le marché japonais, les entreprises pharmaceutiques peuvent suivre une conduite précise durant le développement ou dans la production afin d'améliorer la qualité des produits. Cela permet de combler l'écart de qualité entre les produits proposés et les attentes des clients japonais.

Trois principaux piliers sont identifiés afin d'améliorer la performance d'une entreprise : la personnalisation du produit, l'amélioration continue et la communication pro-active.

2.6.1. Personnalisation des spécialités pour les patients Japonais

Les préférences et les attentes varient entre les clients japonais et occidentaux. Les éléments suivants sont primordiaux afin de commercialiser un produit correspondant aux attentes des clients au Japon :

- Le dosage : il doit refléter la taille et le poids d'un client japonais moyen. Il est donc possible de voir sur ce marché des dosages plus petits que sur les marchés de comprimés occidentaux. Dans la partie II, l'atelier présenté produit une référence de comprimé de metformine de 250mg pour le marché japonais. Il s'agit du plus petit dosage de comprimé de metformine sur le marché mondial. Dans le reste du monde, les dosages utilisés sont supérieurs ou égaux à 500mg.
- La forme galénique : le japon préfère, à l'instar du reste du monde, les formes orales aux formes injectables pour leur facilité d'administration principalement. Cependant les caractéristiques des comprimés sont à considérer :
 - Les comprimés sont principalement ronds, plutôt que oblongs.
 - La couleur est préférentiellement blanche ou très claire et uniforme car cela symbolise la propreté et la santé.
 - L'aspect doit être préférentiellement lisse.
 - Le goût et le parfum doivent être finement choisis afin de correspondre aux sensibilités culturelles nipponnes.
 - Les comprimés des différentes spécialités et de différents dosages sont tous différents (forme, gravure...) afin d'éviter les erreurs médicamenteuses.

Les clients recherchent la perfection dans les caractéristiques autant internes, qu'externes du produit. Le conditionnement primaire doit être simple à utiliser : par exemple pour une ampoule, la force nécessaire pour casser celle-ci doit être inférieure par rapport à ce qui est

habituel en Europe car au Japon, les praticiens de santé les ouvrent habituellement à une main en utilisant leur pouce. Le conditionnement primaire doit aussi être visuellement attractif, par son uniformité et le soin qui y est apporté. Quant au conditionnement secondaire, l'espace économisé par celui-ci est primordial du fait de l'espace limité de stockage dans les hôpitaux, les pharmacies et les foyers japonais. Enfin, le nom commercial des produits doit être choisi avec soin en fonction de leur consonance locale.

2.6.2. Amélioration continue du processus de production

Afin de répondre à ces demandes de spécifications particulières, les laboratoires doivent améliorer leur outil de production et le moderniser. L'industrie pharmaceutique, de base, est plus complexe que de nombreux autres domaines et suit un ensemble de « Bonnes Pratiques ». De ce fait, des modifications même modestes des procédés de fabrication demandent de lourdes négociations dans la manière de mener le changement nécessaire ainsi que les éventuels procédés mis à jour.

Pour répondre à ces défis, deux attitudes principales sont à adopter vis-à-vis du client Japonais afin de pérenniser les relations :

- Apprendre à partir des remarques du client : en général le client japonais est acteur de la qualité qu'il requiert. Il lui appartient donc de définir ses critères de qualité et non au fabricant de se satisfaire d'un strict minimum. De ce fait, les fabricants occidentaux doivent être à l'écoute des attentes spécifiques d'un client japonais dans ses goûts et dans les caractéristiques qu'il considère comme attractives dans les produits proposés. Ce concept est nommé en Anglais, « Voice of the Client » (VOC).
- Maîtriser le processus de production : de plus, une esthétique soignée des produits est une confirmation d'un processus de production maîtrisé. Des produits sans particules étrangères sont une preuve d'un travail poussé sur la prise en compte de tous les aspects de la production, de la fabrication des matières premières jusqu'à l'envoi du produit fini.

Essayer d'atteindre la perfection esthétique apporte au fabricant de nombreuses connaissances sur les éléments de son procédé de fabrication. Ces éléments n'auraient pas pu être mis en lumière autrement et se révèlent profitables sur le long terme. Le résultat de ces efforts est gagnant-gagnant avec un gain non négligeable pour le fabricant dans le fait d'apprendre de l'exigence de son client.

Ces changements d'attitudes peuvent être apportés par des approches de type « Lean Six Sigma » [12] ou bien « Kaizen »[13] qui signifie en japonais « Kai » = Changer et « Zen » = Meilleur ou Mieux. Ces concepts sont applicables en production et permettent par un ensemble d'outils statistiques, méthodologiques et techniques de réduire le nombre de déviations et d'actions à non-valeur ajoutée tout en augmentant la capacité des processus. Développé aux USA durant les années 1980, le « Lean » est maintenant décliné de la production au marché des services ce qui montre son succès et son efficacité.

2.6.3. Communication : partage de l'information

Même quand les produits et les procédés sont en correspondance avec les attentes du client, le succès peut se trouver compromis par une communication inadéquate. En plus de la barrière de la langue, des typicités culturelles et de comportement sont à prendre en compte avec soin.

Comme dans la société occidentale, les premières impressions sont primordiales. Par exemple au Japon, les cartes de visite sont échangées de manière très formelle avec un geste accompagné par une courte présentation de l'interlocuteur alors que dans les sociétés occidentales cela est fait sans rituel et de manière relativement impersonnelle [14].

D'autres exemples de spécificités japonaises sont à prendre en compte :

- Ecrire sur les cartes de visite est impoli : elles se doivent d'être d'emblée à jour et en adéquation avec la culture. Du fait d'un fort sentiment d'appartenance aux entreprises, l'employé japonais est sensible à l'image qu'il véhicule de son employeur.
- L'écriture est faite avec soin : une forte attention est prêtée aux symboles à risque d'erreur comme le 1 et le 7.
- Le symbole « O » est perçu comme un vide dans le monde occidental alors qu'il est vu comme un entier au Japon.
- L'attention au format des dates est importante : en Europe le format de date est écrit JJ/MM/AAAA alors qu'au Japon le format est AAAA/MM/JJ. Ce détail est important à prendre en compte lors des échanges pour éviter les confusions.
- Le goût prononcé pour un passage de l'information de manière informelle. Par exemple les moments passés entre collègues après le travail dans des lieux de détente afin de partager des informations.

Cela mène au sujet de la communication qui présente des particularités entre les cultures japonaise et occidentale. Tout d'abord, les Japonais apprécient de recevoir régulièrement des informations sur les points importants rencontrés dans la vie du produit avant sa vente. Les

conférences, vidéo ou audio sont aussi fort appréciées afin de faciliter l'échange d'informations.

Le but ici n'est pas de changer de rôle culturel au risque de marquer un décalage par rapport à ce qui est attendu d'un fournisseur occidental, mais il est important d'être attentif et sensible aux spécificités culturelles du client dans le but de forger une relation solide.

2.6.4. Conclusion

Les entreprises occidentales peuvent relever le défi de la « Qualité Japon » en écoutant les remarques de leurs clients japonais et les axes d'amélioration construits ensemble. Cela passe par l'amélioration du développement des produits ainsi que l'amélioration des procédés industriels. Il est important d'intégrer les concepts présentés ici et de les maintenir sur le long terme de manière rigoureuse.

2.7. Qualité du service client

Une fois les spécificités des attentes du client intégrées, il est primordial de construire cette relation et de la maintenir. Ceci est illustré par les concepts issus des travaux sur la culture japonaise par D.Turpin [15]. Ces travaux montrent l'importance du service client dans la construction de la relation commerciale et de la compréhension du cheminement des entreprises japonaises pour s'adapter à leurs attentes.

Dans la vision japonaise, afin de contrer le ralentissement économique, la compétitivité s'est construite durant les années 1980 sur la qualité des produits, la rapidité de mise à disposition et la fiabilité du service. Cela s'est accompagné par la performance industrielle afin de pouvoir inonder le marché par des produits d'un bon niveau de qualité et dans des gammes variées dont les séries sont à géométrie variable et personnalisées pour le client. Cependant il a été observé à l'issue de cette période que la spécialisation des produits a conduit à une confusion des clients sur l'utilisation des produits devenant de plus en plus complexes [16]. Par la suite dans les années 1990 et 2000, l'orientation s'est faite sur la priorisation de la satisfaction client. Il y a eu passage du paradigme de la qualité produit, qui est considéré comme atteint, à celui « d'excellence du service ». Les entreprises japonaises sont sensibles au fait d'être des leaders dans le domaine de la satisfaction client [17]. Il est donc important de gagner la confiance des clients et de les conserver [18].

Les entreprises cherchent donc à être les plus compétitives possible et celles japonaises ont déjà une culture qualité très développée. Elles ont de ce fait tourné leur attention vers la satisfaction client depuis les années 1990 qui cependant n'est pas une exclusivité de ce pays.

Des entreprises occidentales ont déjà misé sur le sujet de la satisfaction client (British Airways, FedEx, ClubMed ont été des pionniers dans ce domaine). Il semble donc que les entreprises japonaises ont adopté les pratiques d'entreprises du même domaine comme elles ont pu faire à partir de 1950 pour les notions de qualité et de contrôle qualité des produits. Ainsi, les entreprises japonaises rattrapent leur retard initial dans le domaine de la satisfaction client. Par exemple, Toyota possède depuis 1986 un service satisfaction client très performant.

2.7.1. Activités pour améliorer le service client

Plusieurs concepts sont essentiels pour comprendre la vision japonaise de la satisfaction client [19].

- Elle doit être le premier objectif du management : il s'agit de définir cela en tant qu'objectif principal des décisions qui sont prises par la direction d'une entreprise. Cela oriente le pilotage dans cette direction.
- Elle doit être un élément de stratégie dans les relations client. La relation est à redéfinir, tout d'abord dans une étape de compréhension de l'attente client puis de déploiement d'actions afin d'améliorer la relation.
- Elle doit être mesurée et communiquée régulièrement : il est nécessaire de mesurer la satisfaction client afin d'adapter le pilotage en conséquence.
- Elle doit faire l'objet d'un effort constant à travers l'amélioration continue et la dynamique des actions mises en œuvre

Ces concepts ne diffèrent que peu de ceux développés sur les marchés occidentaux, cependant ils sont mis en œuvre de manière bien plus rigoureuse et énergique comme cela a pu être fait dans les politiques de gestion de la qualité dans les années 1980. Ces activités constituent des orientations fondamentales dans l'amélioration du service client [15].

Cependant, les précisions sur les concepts suivants apportent des axes d'amélioration primordiaux sur la manière d'améliorer la satisfaction client. Cela permet de gagner une attention supplémentaire sur le détail comme font les entreprises japonaises.

2.7.1.1. Définir les missions de l'entreprise en termes de bénéfices client

Beaucoup d'entreprises japonaises pensent que le but principal de leur activité, outre le fait d'assurer des profits, est la satisfaction du client. Déjà à partir des années 1950, K. Matsushita tient les propos suivants : « Si vous prenez soin de vos produits, les profits prendront soin d'eux-mêmes » [15]. Les entreprises appliquent encore cette politique dans leur pilotage. Un autre exemple est celui de l'entreprise KAO (Leader des articles ménagers et de cosmétiques

au Japon) qui signale en préambule de son rapport annuel : « La confiance du client est notre atout le plus important. Chez KAO nous pensons que notre premier objectif n'est ni le profit, ni le positionnement compétitif. Celui-ci est d'augmenter la satisfaction du consommateur par la création de produits utiles et innovants qui atteignent les vraies attentes du marché. Un engagement envers le consommateur continuera de nous guider dans nos décisions entreprise » [15]. De telles politiques sont présentes dans beaucoup d'autres entreprises japonaises.

Définir les missions de l'entreprise à travers le prisme du service client revêt un sens fort pour les dirigeants japonais. La stratégie détermine la séquence des actions managériales dans le but d'atteindre les objectifs de l'entreprise. Il a été observé que lorsque les entreprises définissent en objectifs principaux la quantité des ventes ou les résultats pour les actionnaires, ceux-ci sont atteints sur un court terme. Cependant, sur le long terme, le fait de ne pas mettre la satisfaction du client au premier plan peut provoquer un sentiment de délaissement de son avis, de ses besoins et cela se manifeste par l'annulation de contrats et une évolution défavorable du nombre de clients.

En outre, une entreprise qui met en avant sa politique de service clients et qui se donne les moyens de mener à bien cette politique va bénéficier sur le long terme d'avantages sur ses résultats.

2.7.1.2. Favoriser l'engagement à long terme de la direction

Ecrire « Satisfaction client » dans les missions de l'entreprise n'est pas suffisant pour transformer celle-ci en une organisation orientée vers le client. Les entreprises leader du marché japonais montrent que l'investissement de la direction dans ce sens est un impératif aussi important qu'il l'a été dans les politiques d'amélioration de la qualité. Yotaro Kobayashi (ancien dirigeant de Fuji-Xerox) croyait en l'importance de fixer un exemple personnel et partageait lui-même la moitié de son temps pour résoudre des problématiques client et qualité [15]. Un autre exemple est la différence de la mentalité entre le Japon et les USA ou un dirigeant n'aura pas la même demande lors de la reprise d'une activité. Le dirigeant US voudra considérer les résultats alors que le dirigeant japonais souhaitera voir les produits et l'opérationnel [15]. Les exécutifs japonais évoquent l'importance de l'engagement à long terme de la direction dans ce domaine. Il est cependant nécessaire de ne pas changer les priorités et les orientations du management trop régulièrement sous peine d'observer une désorganisation de l'entreprise. Orienter la politique de l'entreprise vers la satisfaction client puis sur les résultats financiers peut créer cette confusion et donner l'impression que ces

domaines sont contradictoires et ne peuvent donner lieu à de vrais axes d'amélioration de l'entreprise. Il va donc de soi que le soutien de la politique de satisfaction client est un objectif sur le long terme.

2.7.1.3. Sélectionner le bon personnel

Les entreprises japonaises mettent un point d'honneur à recruter des personnes qui ont la bonne attitude et la bonne approche auprès du client. A l'instar du succès des « cercles de qualité » qui sont des groupes de travail réunissant divers corps de métier orientés sur le thème de la qualité dans les compagnies japonaises, l'implémentation d'actions dirigées vers la satisfaction du client ne peut être faite avec succès que si des personnes motivées les composent. Les entreprises leaders non seulement recrutent à partir des meilleures écoles mais elles examinent les attitudes de manière très attentive par des entretiens personnels. Etant donné que des examens rigoureux d'entrée à l'université sont réalisés au Japon, les entreprises se focalisent sur les résultats de ces concours afin de juger du potentiel de leurs candidats. A travers les entretiens, les entreprises notent l'état d'esprit, la courtoisie et humilité du candidat. Comme il a été noté par Vladimir Pucik : « Les critères basiques de sélection, excepté le potentiel et les compétences, sont une personnalité équilibrée et des opinions modérées » [20]. En tant que point général, il est prêté une plus grande attention à la personnalité et au comportement de l'employé plutôt qu'à sa formation universitaire à niveau égal dans le but d'avoir une bonne adaptation à la politique de la compagnie.

2.7.1.4. Former et reformer le personnel

En appliquant les concepts de Kaizen (amélioration continue), la satisfaction du client est une démarche positive qui débute avec une formation rigoureuse des employés. Une bonne formation donne lieu à une attitude positive de service et de ce fait, des employés motivés vont contribuer à la diminution de leur rotation. Cela favorise un meilleur savoir-faire et une meilleure qualité de service avec pour effet final davantage de clients satisfaits. Par exemple la communication de l'entreprise Matsushita explique : « Nous mettons les gens au premier plan, en plus de cela nous produisons aussi des équipements électroniques »[21]. Autre exemple, chez Canon, chaque nouvel employé reçoit une formation intensive à l'arrivée. Celui-ci met l'accent sur l'histoire, les valeurs et la mentalité de l'entreprise. Ce type de formation est réalisé par la plupart des grandes entreprises et cela dans tous les corps de métiers existants. D'autres entreprises pratiquent une reformation en envoyant les managers et les employés dans des branches différentes de leur service initial afin de découvrir d'autres aspects de l'entreprise. Cette reformation est souvent réalisée dans les services au contact du

client. En général, dans les entreprises japonaises, la plupart des interactions et réactions du client sont anticipées et enseignées dans les guides de formation et reformation dans les entreprises.

Une telle attention au détail peut sembler excessive pour un européen, mais ces mesures sont payantes : le fait de donner du sens au travail des employés de l'entreprise ainsi que de les rapprocher des clients va améliorer la rotation du personnel. Elle est inférieure à celle des entreprises européennes. Par exemple, Toyota qui applique ces mesures montre un taux de contrats à durée indéterminée de plus de 60% alors que les constructeurs automobiles européens peinent à stabiliser 50% de contrats stables [15].

2.7.1.5. Mesurer et communiquer sur les standards qualité

Dans beaucoup de situations en entreprise, les interactions avec le client sont primordiales. Les employés font-ils bonne impression, la compagnie est-elle perçue comme à l'écoute et proactive ? Il est important pour les employés de connaître ce qui est attendu d'eux mais aussi de connaître les attentes du client. Les actions pesant plus lourd que les mots, l'image d'une entreprise sera plus influencée par les interactions et les produits proposés au client que par toute campagne de publicité de l'entreprise.

La nécessité de mesurer et de réagir aux perceptions, attentes et réactions du client sont des priorités dans tout programme client. Etant donné que les attentes des clients évoluent dans le temps, leur satisfaction doit être mesurée et considérée régulièrement. La culture de la direction doit faciliter l'acceptation et la diffusion des opinions des clients.

2.7.1.6. Utiliser la technologie pour améliorer la satisfaction client

La plupart des entreprises se servent de la technologie afin de travailler au mieux avec leurs clients. Par exemple, l'entreprise japonaise KAO est un pionnier dans le service client depuis 1934 [15]. Son système « Echo » était, dans le passé, considéré comme le plus avancé car il a été mis en place dans le but de répondre de la manière la plus précise la plus et rapide aux requêtes des clients et pour que les problèmes soient résolus dans 100% des cas. Ce système donne l'accès pour chaque opérateur à une base de données de plus de 8000 pages d'informations sur les produits proposés par l'entreprise. Le système est relié à des terminaux dans l'ensemble des services de la compagnie, permettant aux services recherche et développement, production, planning, ventes et marketing d'apporter une expérience multicentrique.

Sur un autre exemple, il est possible d'observer que les clients ont souvent des demandes réalistes. Le fait de proposer une expérience client personnalisée a permis à la Fabrique Nationale de Bicyclettes du Japon d'enrichir son catalogue de plus de 11 millions de combinaisons possibles et tout cela livrable en moins de 24h. Cependant, l'enquête client a pu montrer que ce délai était meilleur que celui espéré par le client [15]. De ce fait, une standardisation du délai de livraison à 2 semaines a permis à l'entreprise de travailler de manière profitable mais sans urgence tout en préservant la satisfaction des clients car ce délai est considéré comme raisonnable pour ceux-ci.

2.7.1.7. Dépasser les attentes du client avec créativité

Donner au consommateur plus qu'il n'a anticipé est une manière intéressante de renforcer leur fidélité dans le futur. Il a même été observé, et cela paraît contre-intuitif, que des clients d'IBM Japon qui ont connu un problème réglé rapidement et poliment, ont un niveau de satisfaction supérieur que ceux qui n'ont jamais connu aucun problème avec les produits.

Une entreprise ne peut dépasser les attentes du client que si elle les a comprises en premier lieu. Il est donc nécessaire de comprendre les clients mais il ne faut pas que le dépassement de leurs attentes soit fait au détriment de la rentabilité de l'entreprise. Il pourrait sembler que les attentes du client sont irréalisables et qu'elles sont à même de mener l'entreprise vers la faillite, mais comme l'ont noté les dirigeants de Mazda Motors, les attentes du client sont la plupart du temps « raisonnables » : le fait de livrer une voiture neuve en une semaine n'est pas une attente directe mais cette possibilité est tout de même réalisable [15].

Etant donné que les demandes du client sont en perpétuelle évolution, leur satisfaction doit être régulièrement évaluée et interprétée. Les ignorer ou manquer de compréhension vis-à-vis du marché peut causer de coûteuses pertes autant par la surestimation des attentes que la sous-estimation de celles-ci. Et il est nécessaire de noter que, pour les entreprises, le concept de « valeur » n'est pas toujours le même en fonction du service et que ce n'est pas forcément le même que celui considéré par le consommateur.

Comprendre comment utiliser et mettre en place une interface efficace avec le consommateur est le véritable défi pour transformer une entreprise en une organisation orientée vers le client. Il est en effet nécessaire de réaliser des changements forts dans ce sens pour améliorer la communication entre le marché et l'entreprise.

2.7.2. Appliquer les concepts

L'association Japonaise du Management (JMA) mesure régulièrement le service client au niveau national. Il apparaît de manière surprenante que les compagnies les mieux classées ne sont pas forcément celles qui ont les politiques les plus performantes en termes de service client. Cependant, elles se trouvent talonnées par des entreprises qui sont réellement performantes dans ce domaine et il est possible de poser comme hypothèse que les entreprises les plus proches de leurs clients auront une évolution sur le long terme plus favorable. Le point critique est de dépasser les attentes des clients tout en réalisant du profit. C'est sur cet élément que la compétition entre les entreprises se joue.

2.7.3. Donner plus d'importance au détail

Pendant une longue période, les entreprises européennes et américaines ont ignoré leurs concurrents Japonais. Aujourd'hui cela n'est plus le cas car les entreprises japonaises ont atteint des positions majeures dans de nombreux domaines.

Après un travail intense dans l'amélioration de la qualité des produits, les entreprises japonaises ont cherché la valeur ajoutée qu'il était possible d'apporter et de concentrer leurs efforts dans le service client. Cela est possible en concentrant l'attention dans le détail et c'est l'élément qui départage les entreprises. En effet, pour beaucoup de domaines et notamment pour l'industrie des services qui ne possède pas la possibilité de rappeler ce qui a été vendu et utilisé, le détail est un élément primordial et il est donc nécessaire que tout soit le plus proche possible de la perfection. Les entreprises japonaises sont très performantes sur cet aspect de par leur attention au détail.

2.7.4. Conclusion

Les entreprises occidentales ne sont pas désavantagées lorsqu'il est nécessaire d'entrer en compétition avec celles Japonaises. En effet, British Airways, Club Med et Nestlé sont déjà des leaders du service client et dans l'attention portée au détail [22]. D'autres entreprises, comme General Electric, Xerox ou Ford ont utilisé leurs filiales japonaises afin d'évaluer, de noter et d'améliorer le reste de leur réseau mondial. Il apparaît donc que l'état d'esprit japonais est un véritable atout qui s'exporte et s'adapte très bien. La plupart du temps les coopérations entre entreprises occidentales et japonaises ont permis à celles occidentales d'apprendre et de s'améliorer à partir de l'exemple de leur homologue japonais. Des exemples remarquables sont GE Plastics avec Toshiba, Ford avec Mazda ainsi que Xerox avec Fuji.

Ce qui semble distinguer les entreprises japonaises de leurs homologues occidentales est leur continuelle soif d'apprendre et leur humilité qui leur est propre. Dans la recherche continue de donner au client davantage de valeur par rapport au prix payé, les entreprises japonaises utilisent des outils simples et pratiques qui sont inspirés des meilleures autres entreprises de secteurs identiques à travers le monde : une sélection fine des employés, une formation rigoureuse et des opérations de communication efficaces. La différence majeure des entreprises japonaises par rapport aux occidentales demeure dans l'investissement du personnel, que ce soient des managers ou des managés, dans le sujet de la satisfaction du client et sur l'attention portée au détail. Etant donné que de plus en plus d'entreprises appliquent les mêmes techniques marketing, il est important de chercher de nouvelles techniques pour se différencier des autres dans le but d'obtenir un avantage compétitif. Ces améliorations sont importantes dans l'environnement hautement concurrentiel dans lequel les consommateurs ont pris pour habitude de devenir de plus en plus sélectifs et demandeurs. Ces aspects sont là pour les retenir et les fidéliser.

Ces méthodes d'amélioration du service client des entreprises japonaises permettent d'apporter les notions spécifiques nécessaires afin d'aborder le contact avec ce client très exigeant et d'appréhender ses attentes particulières dans la relation commerciale. Cela montre ce à quoi est habitué un client Japonais et la réactivité des entreprises du marché domestique. Il est donc attendu de la part des entreprises occidentales un effort pour répondre aux attentes habituelles des clients japonais tout en apportant une touche « occidentale » à la relation commerciale.

2.8. Comparaison des niveaux de qualité acceptable (NQA)

Les NQA sont les niveaux de qualité acceptables pour un produit. Ces niveaux définissent la quantité d'éléments défectueux autorisés sur un échantillon représentatif mais aussi la criticité des défauts. Par exemple, il est défini des limites acceptables du nombre de comprimés défectueux dans un échantillon représentatif d'un lot.

Ainsi il est possible d'observer que le marché japonais requiert des produits avec des taux d'éléments défectueux plus bas que des marchés occidentaux comme la France, l'Allemagne ou bien les USA. Cela s'applique sur tous les niveaux de criticité, de mineur à critique. Les normes présentées sont celles communiquées par les clients de l'entreprise d'étude et sont représentatives de celles habituellement pratiquées dans l'industrie des comprimés pharmaceutiques (*Tableau I*).

Tableau I : Comparaison des NQA selon les marchés vs normes internes

	<u>USA</u>	<u>Allemagne</u>	<u>France</u>	<u>Japon</u>	<u>Norme Merck</u>
Taux de défauts critiques	0,1%	0,4%	0,1-0,4%	0,1%	0,01%
Taux de défauts majeurs	0,25%-1%	1%	1%-4%	0,15-0,25%	0,1%
Taux de défauts mineurs	2,5%-4%	NA	NA	1%	1%

Sur la partie droite du *tableau I*, une des normes internes de l'entreprise d'étude est présentée. Il s'agit d'un taux de défauts d'aspect acceptables lors de contrôles d'aspect sur les comprimés destinés au marché japonais. Les contrôles d'aspect statistiques sont réalisés avec une sévérité plus importante que les normes requises des différents marchés.

Cette stratégie garantit un produit conforme livré au client et diminue drastiquement la probabilité de réclamation client sur un potentiel défaut.

3. Fonctionnement de l'atelier et spécificités

Les méthodes de travail avec les clients japonais étant explicitées il convient de présenter le site de production concerné par l'étude, l'atelier spécifique des produits destinés au marché japonais ainsi que ses spécificités. Dans cette présentation, les risques de contamination du produit sont détaillés aux différentes étapes de production des comprimés pharmaceutiques.

Tout d'abord est présenté le site de Merck à Semoy, son outil de production ainsi que le circuit du produit de son état de matière première jusqu'à l'expédition des produits finis au client industriel japonais détenteur de l'AMM puis à l'utilisation par le patient.

3.1. Présentation de l'entreprise Merck

Cette étude est réalisée sur le site de production pharmaceutique du laboratoire Merck KGaA à Semoy (Loiret). Merck qui est un groupe de premier plan au niveau mondial dans la santé et les technologies et a étendu ses activités dans plus 66 pays à travers le monde.

3.1.1. Situation du groupe Merck [23]

- Plus de 55 000 collaborateurs
- 1.7€ milliards investis en Recherche et Développement en 2016
- 16€ milliards de chiffre d'affaires en 2016
- En France, se trouvent 10 sites dont 7 de production où y travaillent plus de 3300 collaborateurs.

3.1.2. Les trois activités principales du groupe

- Santé : Division santé qui traite des produits de prescription, spécialités innovantes et produits d'automédication de leur recherche jusqu'à leur distribution.
- Sciences de laboratoire : Matériel, technologies et services innovants pour laboratoires afin de simplifier et d'accélérer la recherche et la production.
- Matériaux synthétiques : Gamme de produits chimiques spécialisés tels que les cristaux liquides, pigments à effets ou des matériaux de haute technologie pour l'industrie chimique.

3.1.3. Site Merck de Semoy

Le site de production de Semoy est dédié à la production de produits pharmaceutiques avec une section formes sèches et une section formes stériles. Les produits, à hauteur de 90% de la production, sont destinés à l'export à travers le monde (*Figure 7*).



Figure 7 : Vue aérienne du site de Semoy en 2016

Les destinations des produits fabriqués sont diverses et couvrent des marchés comme l'Amérique du Sud, l'Europe, le Moyen-Orient ainsi que l'Asie. Cela implique le respect de normes et de spécificités locales bien précises. Ces marchés ont été remportés en profitant de l'expérience acquise par un site inauguré en 1974.

Considéré comme site d'excellence de niveau mondial dans le domaine du diabète, l'usine est en constante évolution dans le but de répondre au mieux aux impératifs de productivité, de sécurité, d'environnement et aux normes de plus en plus strictes de l'industrie pharmaceutique.

3.1.4. Familles de spécialités pharmaceutiques

Différentes familles de produits sont fabriquées sur le site de Semoy (Tableau II).

Tableau II : Produits du site de Semoy

<u>Formes sèches - Comprimés</u>	
<u>Famille « Gluco » : Traitement diabète de Type 2</u>	<u>Traitement contre l'alcoololo dépendance</u>
Glucophage (Metformine)	Campral (Acamprosate)
Glucovance (Metformine + Glibenclamide)	Aotal (Acamprosate)
Gluco XR (Metformine)	
<u>Formes stériles (Flacons de lyophilisat)</u>	
Cyanokit (Antidote intoxication au cyanure)	

Chaque produit est décliné en de nombreux dosages, tailles, formes et gravures pour les différents marchés sur lesquels ils sont proposés. Les produits inclus cette étude sont des produits de la famille Glucophage Japon qui sont des spécialités de metformine présentées sous deux dosages : une forme en comprimé rond de 250mg et une autre en comprimé oblong de 500mg.

3.1.5. Produits pour le marché Japonais

Un aspect particulier du marché japonais est la personnalisation des produits en fonction des préférences locales et des caractéristiques biologiques de la population. En effet, afin de correspondre à la taille et au poids plus réduits de la population japonaise par rapport à celle occidentale et donc de permettre une adaptation posologique plus précise, de nombreuses spécialités sont disponibles dans des dosages plus faibles. Ainsi le dosage en 250mg de metformine n'est présent que sur le marché japonais.

La fabrication des références de metformine à Semoy pour le marché japonais est soumise à une relation commerciale : les références de Metgluco 250mg et 500mg ont des autorisations de mise sur le marché (AMM) détenues par un laboratoire japonais qui sous-traite une partie de sa production à Semoy. Cette volonté est liée à la capacité de production du site et son savoir-faire dans la production de comprimés de metformine.

Le Metgluco 250 mg est la référence de metformine en comprimés dosés à 250 mg et distribuée sur le marché japonais (*Figure 8*). Dans un souci de clarté et de compréhension, l'identification des médicaments est écrite sur l'emballage secondaire et primaire en symboles japonais et en alphabet latin en anglais. Le dosage est aussi affiché de manière très visible en bas à droite de l'emballage afin de facilement différencier les différents dosages. Un travail poussé sur l'identification des spécialités pharmaceutiques est fait au Japon, cela a pour but d'éviter les erreurs médicamenteuses.



Figure 8 : Boîte de Metgluco 250mg commercialisé au Japon

Un blister de Metgluco 250mg comporte un marquage individuel complet et présent sur chaque alvéole (*Figure 9*). Cela est prévu en cas de découpage individuel de chaque alvéole pour une dispensation personnalisée avec une quantité nécessaire et suffisante pour le traitement prescrit. L'unité de prise du Metgluco 250mg est un comprimé rond, blanc et sécable avec des gravures spécifiques sur sa surface pour son identification.



Figure 9 : Blister de Metgluco 250mg

Les comprimés de Metgluco 500mg sont quant à eux oblongs, blancs, sécables et avec des gravures spécifiques permettant leur identification (*Figure 10*).



Figure 10 : Blister de comprimés de Metgluco 500mg

3.2. Atelier formes sèches Japon

Sur le site de Semoy, un atelier de formes sèches est dédié aux produits pour le Japon. Ses spécificités ont été négociées et mises en place en partenariat avec le client japonais. Cet atelier comprend des équipements qui, pour certains, sont exclusivement dédiés à ce flux de produits et regroupe un personnel formé et équipé en conséquence (*Figure 11*). La présentation de l'outil de production suit les grandes étapes du produit en précisant les risques de contamination associés et les solutions mises en place. Il est intéressant de noter que cet atelier utilise des moyens et des outils de production relativement répandus et standards, cela est donc une manière d'observer l'importance de l'usage de l'équipement et les procédés mis en place afin de produire avec une haute qualité et cela tout en conservant une productivité intéressante.



Figure 11 : Tenue de production

3.2.1. Acheminement des matières premières

Tout d'abord, les matières premières (MP) employées pour ces références sont principalement le chlorhydrate de metformine, l'eau purifiée, la polyvinylpyrrolidone (PVP), le stéarate de magnésium et le talc. La qualité de ces MP est assurée par leur certification par rapport à la pharmacopée japonaise et les tests d'identité et de pureté réalisés sur chaque lot de MP utilisé.

Concernant la metformine, principe actif et constituant principal de la formulation, son approvisionnement est interne au groupe Merck et celle utilisée pour les produits Japon est la même que celle utilisée pour les autres références des autres marchés. Par souci d'homogénéité, ses niveaux de pureté sont uniformes et au-dessus des normes requises par le marché le plus exigeant. Elles sont par conséquent utilisables sur tous les marchés.

La metformine est approvisionnée en fûts d'environ 85kg/unité et un lot est constitué de 10 fûts. Le principal risque ici est la confusion et la contamination de la matière première. Cela est maîtrisé dans le sens où cette matière première suit les précautions suivantes :

- Provient d'un site monoproduit du groupe Merck – Production en circuit fermé.
- Production réalisée en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC).
- Conditionnement réalisé en double sachet et fût en ZAC.
- Transport réalisé sans modification des lots envoyés ni réouverture possible.
- Mise en œuvre réalisée sur le site utilisateur en ZAC.
- Prélèvement réalisé à l'ouverture et analyse d'identité et de pureté.
- Mise en œuvre immédiate après prélèvement.
- Pas d'attente à l'air libre.

De plus, cette matière est la seule à être conditionnée sous ce conditionnement particulier. Ces méthodes permettent d'avoir un contrôle poussé du produit et une traçabilité de sa production à la sortie du comprimé de l'usine.

3.2.2. Granulation

La granulation est le procédé par lequel une poudre est transformée en grain, ou granulés, dans le but d'améliorer certaines propriétés et notamment la machinabilité de la poudre. Lors de cette opération les étapes sont les suivantes dans l'ordre chronologique :

- Ouverture, identification et prélèvement des fûts de metformine
- Vidange semi-automatique des fûts dans un granulateur à haut cisaillement (*Figure 12*). Il est possible de visualiser le placement des principaux composants en mouvement et en contact avec le produit.
- Granulation de la metformine avec une solution liante de PVP. La solution est produite de manière anticipée afin d'assurer un temps de repos suffisant et une descente en température pour la rendre utilisable.
- Déchargement du grain dans une cuve à tamis et engagement en sécheur à Lit d'Air Fluidisé (LAF).
- Séchage du grain en LAF.
- Sortie de la cuve à tamis du LAF et engagement dans un calibre oscillant.
- Calibrage du grain avec transfert gravitaire directement dans un conteneur de 2000L.
- Ajout de stéarate de magnésium dans le conteneur de 2000L

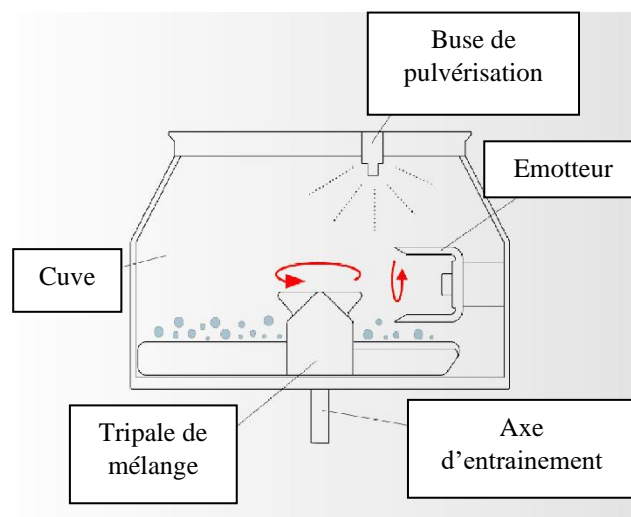


Figure 12 : Granulateur à haut cisaillement

Lors de son passage dans cet atelier, le lot de metformine composé au départ de dix fûts peut se trouver contaminé de différentes manières : par les opérateurs lors des interventions sur le produit et par les équipements à cause des nombreuses pièces en mouvement :

Les contamination par les opérateurs proviennent soit des parties exposées (principalement le visage, les cils, sourcils), soit par leur tenue qui peut être un médiateur de contaminants récupérés dans l'environnement et qui peuvent tomber dans le produit lors des manipulations. C'est pour éviter cela qu'un passage d'une brosse adhésive est à réaliser sur la tenue à chaque entrée dans l'atelier.

Contamination par les équipements. Celle-ci est plutôt liée à leur usure plutôt qu'à une contamination croisée étant donné que la ligne est mono-produit. L'usure des équipements pouvant donner lieu principalement à des résidus métalliques et caoutchouteux (joints d'étanchéité par exemple), ces contaminations sont traitées de deux manières principales :

- Si la contamination est jugée inévitable et normale par l'usure normale des composants du système, l'analyse de risque permet de les classer en particules techniquement inévitables (Technically Unavoidable Particle ou TUP). Ces TUP sont donc sans danger pour le patient autant sur le plan toxicologique que neutres sur leur devenir pharmacologique.
- Une destruction de la fraction de production impactée est décidée si la contamination est considérée anormale ou dépassant les limites acceptables car pouvant présenter un risque pour le patient ou bien exposer à une réclamation. Par exemple un fragment de métal dans un comprimé peut avoir un risque pour le patient alors qu'un fragment de caoutchouc de joint d'étanchéité n'aura pas de risque pour le patient mais peut mettre en jeu l'aspect esthétique d'un comprimé et par conséquent causer une perte de confiance envers le produit et donc le fabricant.

3.2.3. Mélange

Le conteneur de 2000L est ensuite porté à l'étape du mélange. Sa forme cubique permet lors de sa mise en mouvement circulaire dans un mélangeur de réaliser une homogénéisation du grain de metformine avec le stéarate de magnésium ajouté en fin d'étape de granulation. Cette étape a pour objectif d'homogénéiser le grain de metformine avec le stéarate de magnésium et de réaliser une lubrification du grain afin de faciliter sa compression.

Sur le plan des contaminations, cette étape est relativement épargnée du fait qu'elle ne demande que peu d'interventions sur le produit mais aussi que la contamination par le conteneur vers le produit est maîtrisée du fait des nettoyages validés et inspectés avant utilisation. Il est à rappeler que le conteneur de 2000L reste hermétiquement clos lors du déroulement de cette opération de mélange.

3.2.4. Compression

Par la suite, le grain mélangé est envoyé en étape de compression. Pour cela le conteneur de 2000L est placé au-dessus de l'enceinte de la presse à comprimés et le grain va s'écouler de manière gravitaire pour entrer dans le système de mouillage. Le grain étant séché en excès à

l'étape précédente, son humidité est ici corrigée pour présenter de bonnes caractéristiques de comprimabilité. Cela se réalise par le système de mouillage.

Le système de mouillage est formé par plusieurs éléments dont une vis sans fin qui achemine la poudre sèche vers une trémie intermédiaire (*Figure 13*). Puis une seconde vis achemine la poudre à un calibreur oscillant en passant par un pistolet de mouillage en continu à l'eau purifiée. Le grain humide est recalibré et alimente en continu la presse rotative de type Fette 2200i (*Figure 14*)

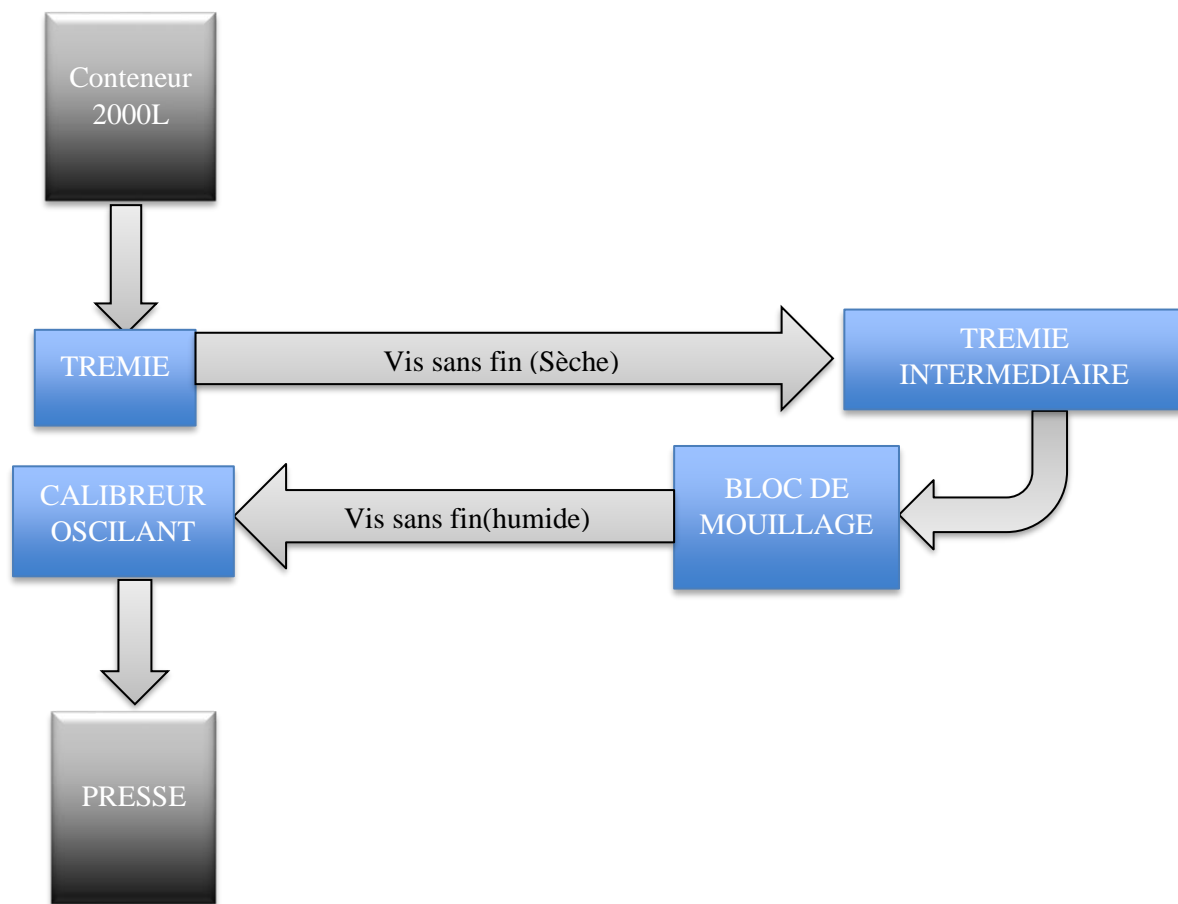


Figure 13: Schéma du système de mouillage

Les étapes de compression des presses utilisées sur site sont :

- Remplissage des matrices par le distributeur grâce aux roues à ailettes
- Phase de pré-compression du grain
- Compression du grain et formation des comprimés
- Ejection des comprimés hors de la presse

Puis les comprimés formés sont transportés par un dépoussiéreur et traversent un détecteur de particules métalliques qui élimine dans le compartiment « déchet » tout comprimé ou élément

comportant un matériau métallique, qu'il soit ferreux ou non. Les déchets sont conservés et observés afin d'analyser la tendance des rejets et prévenir une panne, un dysfonctionnement ou une contamination.



Figure 14 : Presse à comprimés FETTE Compacting® (Modèle 2200i)

A la suite de ces étapes, les comprimés nus que l'on appelle noyaux sont conservés dans des conteneurs 240L ; 6 conteneurs sont nécessaires pour un lot standard.

Au vu du nombre de composants en mouvement et des forces exercées, l'étape de compression est une étape sensible au niveau de la contamination du produit. En effet pendant son circuit, la poudre est soumise aux contaminants de différentes natures :

- Résidus de frottement métallique
- Traces de lubrifiants utilisés dans la presse à comprimés
- Particules plastiques

Afin de maîtriser cette étape, les nettoyages réalisés ainsi que les révisions de maintenance préventive sur ces machines vont permettre de limiter leur usure et par conséquent le relargage de contaminants.

Les contaminants en eux-mêmes sont recherchés par des tests d'inspection visuelle réalisés fréquemment et à intervalles de temps précis et sur des échantillons définis du produit.

3.2.5. Pelliculage

Cette étape permet d'enrober les noyaux par pulvérisation de polymère cellulosique afin de réaliser une protection mécanique, un masquage de goût et la modulation de la libération du principe actif.

Les noyaux obtenus à l'étape de compression sont chargés dans une turbine de pelliculage à partir des conteneurs de 240L. De manière standard, deux conteneurs de 240L sont utilisés pour une turbine de pelliculage et trois turbines composent un lot de comprimés.

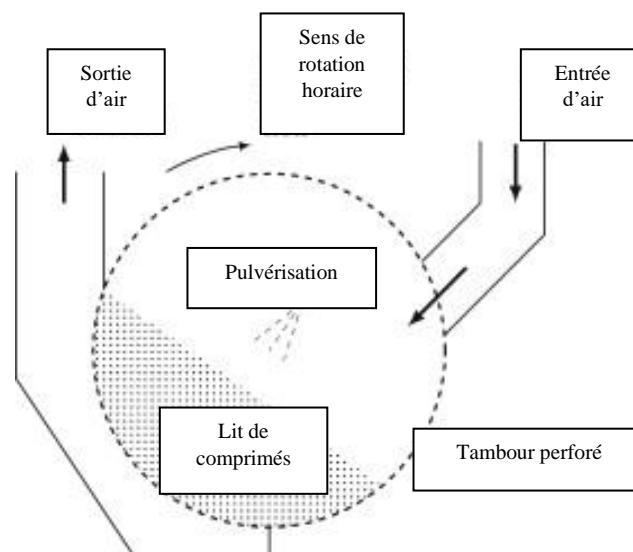


Figure 15 : Schéma du fonctionnement d'une turbine de pelliculage pour comprimés

L'étape se déroule avec les opérations suivantes :

- Préparation de la turbine de pelliculage : nettoyage, séchage.
- Préparation de la solution de pelliculage dans une cuve dédiée séparée.
- Chargement des noyaux dans la turbine de pelliculage (*Figure 15*).
- Mise en rotation du lit de comprimés et pulvérisation du polymère de pelliculage.
- Soufflage d'air chaud dans l'ensemble de la turbine qui traverse le lit de comprimés puis la turbine perforée. Cet air est repris dans le plénum pour être évacué à l'extérieur. Le flux d'air est perpendiculaire au lit de comprimés et aide à la bonne pulvérisation de la solution de pelliculage et au séchage du film de polymère sur les noyaux.
- Une fois la pulvérisation réalisée, les comprimés pelliculés sont déchargés par une rotation antihoraire du tambour afin de les déverser dans des saches d'environ 300kg chacune. Trois saches sont nécessaires pour un lot classique.

Il s'agit d'une étape sensible car tout contaminant présent sur les noyaux est fixé sur les comprimés finaux par le pelliculage et apparaît par transparence, car le film de polymère n'est ni opaque, ni coloré. Il est donc primordial que toutes les étapes en amont soient maîtrisées, que les manipulations soient réduites et que les prélèvements réalisés en cours d'étape soient les plus précautionneux possibles afin d'éviter toute contamination induite par les opérations sur le produit.

3.2.6. Contrôle visuel à 100%



Figure 16 : Machine d'inspection automatique (Visitab®)

L'aspect esthétique est primordial sur les produits fabriqués. Comme il s'agit d'une condition obligatoire pour le marché japonais, les comprimés finis subissent une inspection visuelle automatisée à 100%. C'est-à-dire que tous les comprimés sont inspectés afin de séparer les conformes des non-conformes selon des critères d'acceptation stricts.

Les comprimés après pelliculage sont acheminés et les saches sont placées au-dessus de la machine d'inspection automatique (*Figure 16*). Cette opération permet un déchargement des comprimés dans l'enceinte de la machine via un bol vibrant. Cette étape est importante pour l'espacement correct des comprimés sur les bandes de transport afin de ne pas générer de faux rejets par leur rapprochement excessif.

Les comprimés passent sur une bande avec un dispositif de retournement. Ils sont scrutés sur chaque face par des caméras afin de rechercher des défauts esthétiques du type tâche, point coloré, fibres, éclats ou gravures illisibles. Les défauts sont caractérisés par un algorithme qui applique des « masques numériques » prédéfinis sur les comprimés afin de mesurer la

quantité de pixels sur l'image générée. La correspondance des pixels de l'image avec le masque permet une caractérisation des défauts du comprimé et donc de leur acceptabilité.

Les défauts sont définis, inspectés et caractérisés afin d'investiguer sur les événements ayant pu survenir sur le lot et donc résoudre les causes des défaillances. La connaissance du procédé de fabrication est primordiale dans la maîtrise de l'esthétique du produit car les critères d'acceptation sont stricts et même des sources faibles de défauts peuvent compromettre une production entière.

Trois exemples de défauts sont visibles (*Figure 17*). Des comprimés non conformes ont été sélectionnés dans les rejets et observés à la caméra grossissante afin de pouvoir mettre en évidence de gauche à droite respectivement un point noir, une fibre textile et un éclat. Ces défauts sont repérés, caractérisés et rejetés par la Visitab.



Figure 17 : Défauts pouvant être retrouvés sur les comprimés

Par la suite, les comprimés sont conditionnés en seaux scellés. Il est en général nécessaire d'utiliser une cinquantaine de seaux pour un lot classique. Ceux-ci sont mis sur palettes par douzaines et expédiés chez le client par transport aérien. Aucune intervention n'est réalisée sur le produit entre le scellage des seaux et la réception par le client japonais. A réception, le client réalise une réinspection automatique des produits.

3.3. Conclusion

Les attentes des clients japonais sont spécifiquement liées à leur culture et leur marché et doivent donc être prises en compte dans les étapes de production. Dans la présentation de l'atelier dédié à la production des références japonaises, l'outil de production est composé d'équipements courants dans la production pharmaceutique mais qui sont optimisés afin d'obtenir un résultat satisfaisant en termes de sécurité, de qualité et d'esthétique. Ces contraintes doivent être maîtrisées afin de produire ces références avec efficience et garder une compétitivité économique dans ces processus exigeants. De plus, la maîtrise des contaminants est un impératif car même des particules inoffensives et acceptables au niveau de la santé des patients sont rédhibitoires sur l'aspect esthétique des comprimés qu'attend le client japonais.

L'optimisation des équipements, la cartographie de la nature et des zones de contamination ainsi que la maîtrise des contaminants sont nécessaires afin de répondre aux défis de la « qualité Japon ». Comprendre pourquoi le client japonais est si sensible à ces aspects de la production et quels sont les aspects culturels mis en jeu est un prérequis nécessaire afin de prioriser les sujets qui ont le plus d'importance dans son référentiel.

4. Gestion de contaminants type fibres

Travailler avec un client japonais peut présenter des défis sur certains aspects de la qualité des produits. Par exemple, certains défauts qui ne sont pas pris en compte par certains clients revêtent une importance primordiale au Japon.

Un cas pratique est celui des fibres textiles et des cheveux pouvant se retrouver dans le produit, c'est-à-dire pris dans les comprimés ou bien posés sur ceux-ci. Il est possible d'affirmer que ce défaut n'a aucun risque pour la santé humaine car ce sont des éléments absorbés en toute innocuité au quotidien et par tout le monde. Cependant, pour un client japonais, il s'agit de l'aspect esthétique et du risque biologique de ce défaut qui vont lui faire revêtir un caractère rédhibitoire.

Dans cette étude les concepts présentés précédemment sont intégrés dans la construction de la relation avec le client japonais. Ces concepts sont abordés au fil de l'explication de la construction du projet de maîtrise de la contamination par les fibres.

4.1. Positionnement du problème

Dans le contrat avec le client japonais, ont été présentés des défauts classés comme rédhibitoires. Ces défauts doivent être maîtrisés donc absents des produits finis. Par ailleurs, il est demandé la mise en place de toutes les pratiques et méthodes adéquates dans le but de réaliser un état des lieux des contaminations possibles dans l'atelier et sur les équipements de production. Il est aussi nécessaire de mettre en place les actions adéquates pour l'identification des défauts ainsi que la limitation des ceux-ci.

Les défauts évoqués sont principalement des fibres d'origine textile ou bien des cheveux ou des poils qui se retrouvent incrustés dans la masse du comprimé ou bien dans le pelliculage (*Figure 18*). L'aspect esthétique des comprimés est problématique et le défaut doit être éliminé avant la livraison du produit.

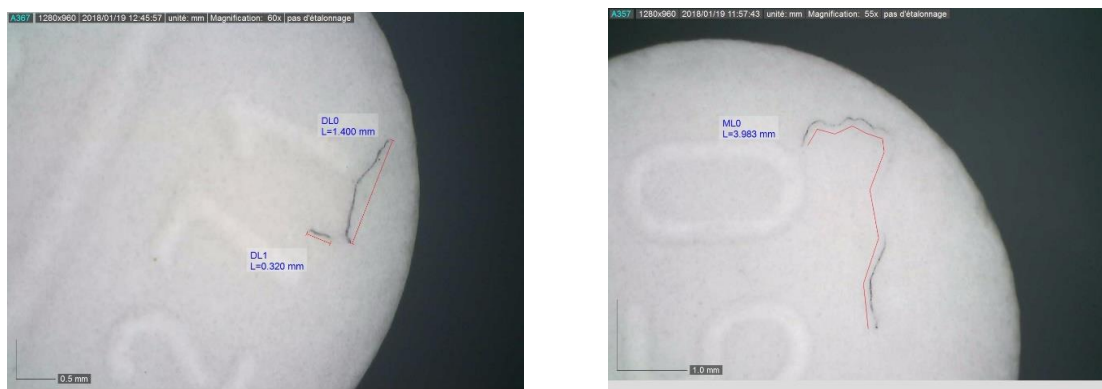


Figure 18 : Présence de différentes fibres textiles sur des comprimés

Par rapport aux préférences du client, ce type de défaut esthétique est rédhibitoire. Il entre en pleine contradiction avec l'aspect parfait recherché pour les comprimés pharmaceutiques. Cette perfection est liée au concept de « Anshin » c'est-à-dire de sérénité que doit inspirer le produit pharmaceutique dans sa perfection esthétique.

4.1.1. Détermination du périmètre de travail

Une fibre est définie comme étant : « une formation élémentaire, végétale ou animale, d'aspect filamenteux, se présentant généralement sous forme de faisceaux. On emploie également ce terme par extension pour désigner certains matériaux minéraux ou synthétiques ayant le même aspect » [24].

Il existe plusieurs manières de classer les fibres, par origine, par catégorie ou bien par criticité. Ce qui est retenu est la criticité car elle détermine l'issue de la partie de production impactée. Les fibres d'origine animale : les cheveux et les poils ont une criticité maximale et sont donc considérées rédhibitoires. Les fibres textiles, qu'elles soient végétales ou synthétiques ont une criticité moindre et sont donc considérées comme un défaut à maîtriser au mieux mais non rédhibitoire. Il subsiste le cas de la laine qui est une fibre animale, cependant, au vu des étapes de traitement qu'elle subit lors de la fabrication textile, son classement est fait comme fibre textile.

Le secteur de fabrication des formes sèches est le terrain d'étude pour la maîtrise des contaminations car il est admis que les matières premières conformes ne présentent pas ce type de contaminants. C'est un travail d'amélioration continue qui doit prendre en compte les notions de qualité, sécurité et productivité.

Les actions sont, dans un premier temps, orientées sur les produits pour les clients Japonais car le niveau d'exigence est beaucoup plus élevé comparativement à d'autres marchés avec des mesures plus strictes sur l'aspect du produit et les contaminations. Par la suite, les actions ayant fait leurs preuves sont étendues sur l'ensemble de la production où cela est jugé judicieux.

4.1.2. Origine de la demande de maîtrise du défaut « fibre »

La contamination par les fibres représente un véritable enjeu dans les « industries du propre ». En effet, que ce soit dans l'électronique ou dans l'industrie pharmaceutique, la maîtrise de ce type de contaminants est essentielle afin de garantir la qualité et la sécurité des produits.

Dans l'industrie pharmaceutique, les bonnes pratiques de fabrication stipulent qu'il est nécessaire d'identifier, de mesurer et d'écarter les contaminations pouvant apparaître sur les produits. Avant cette étude, le laboratoire et le service de fabrication ne proposait pas de moyen de caractérisation des fibres. Le défaut était constaté, enregistré et les produits impactés écartés. Il a donc été nécessaire de créer un moyen d'identification des fibres apparaissant sur les produits et les moyens de contrôle de cette contamination car il s'agit d'un défaut critique pour le marché japonais. La réalisation de cet objectif apparaît donc comme un enjeu essentiel dans la maîtrise de la qualité et des coûts.

La difficulté de la maîtrise des fibres se définit par leur criticité qui est due à leur fréquence (sources multifactorielles de contamination) et leur type (natures diverses des fibres). De plus, leur propension à facilement se déplacer dans le milieu notamment grâce aux courants (air, eau, flux de personnel, déplacements du personnel et des équipements, interventions...) représente une difficulté supplémentaire.

Un exemple type de la présence du défaut fibre sur un comprimé de metformine 500mg destiné au marché japonais est présenté (*Figure 19*).

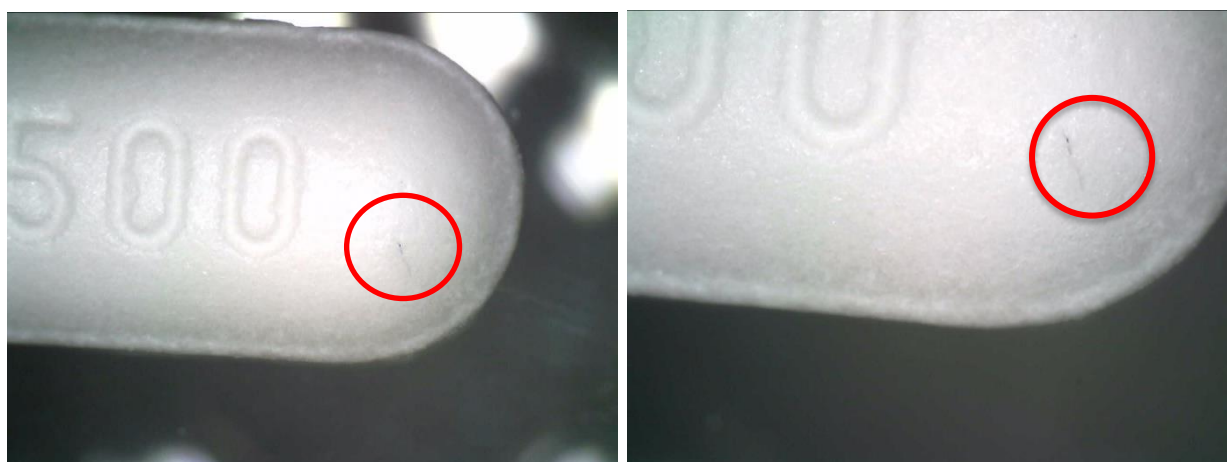


Figure 19 : Fibre textile incrustée dans le film de pelliculage d'un comprimé de metformine Japon 500mg. Même comprimé observé à 2 grossissements différents.

C'est un défaut visible à l'œil nu qui peut être observé par le patient ou un personnel de santé. Etant donné que l'aspect du comprimé sort de la normalité et que cela n'est pas forcément identifiable par une personne non entraînée, il peut donc y avoir un risque de réclamation.

Ce défaut est classé critique et cela peut par conséquent entraîner un refus du lot livré, sa destruction ou le rappel du lot. Il apparaît donc, un risque économique non négligeable au vu du coût de production élevé des produits.

Le risque de pénurie est aussi à prendre en compte pour certains marchés lorsque les lots sont mis en quarantaine pour ce type de défaut. Il est donc souhaitable d'éviter cela afin d'assurer la continuité des traitements de patients chroniques.

4.2. Méthodologie de résolution des problèmes

La problématique principale concernant la contamination par les fibres, il est nécessaire de caractériser de manière quantitative et qualitative cette contamination et d'orienter vers des actions adaptées afin de la réduire au maximum.

4.2.1. Aspect qualitatif et quantitatif des contaminants

Afin d'identifier les causes possibles de contaminations, on utilise un diagramme des causes et des effets ou encore diagramme d'Ishikawa. Ce diagramme a une forme en arêtes de poisson où sont retrouvés l'effet, c'est-à-dire le problème rencontré, le défaut et les causes possibles représentées par des arrêtes. Ces causes, représentent chacune une composante du procédé qui peut faillir.

Dans cette étude, six causes possibles de contamination sont prises en compte (*Figure 20*):

- Matière : Il s'agit des matières premières utilisées, les produits intermédiaires et les produits finis. La metformine et le stéarate de magnésium utilisés sont des exemples.
- Milieu : Il s'agit de l'influence du milieu sur le procédé de fabrication et donc sa contribution dans les contaminations. Le milieu dans l'atelier est la zone à atmosphère contrôlée.
- Main d'œuvre : Cela concerne toutes les personnes qui interviennent dans la fabrication du produit.
- Matériel : Il s'agit des équipements utilisés dans le procédé de fabrication.
- Méthodes : Il s'agit des procédures, modes opératoires et actions mises en place dans le procédé de fabrication.
- Mesure : Cela concerne les outils et méthodes de mesure utilisés dans la fabrication du produit

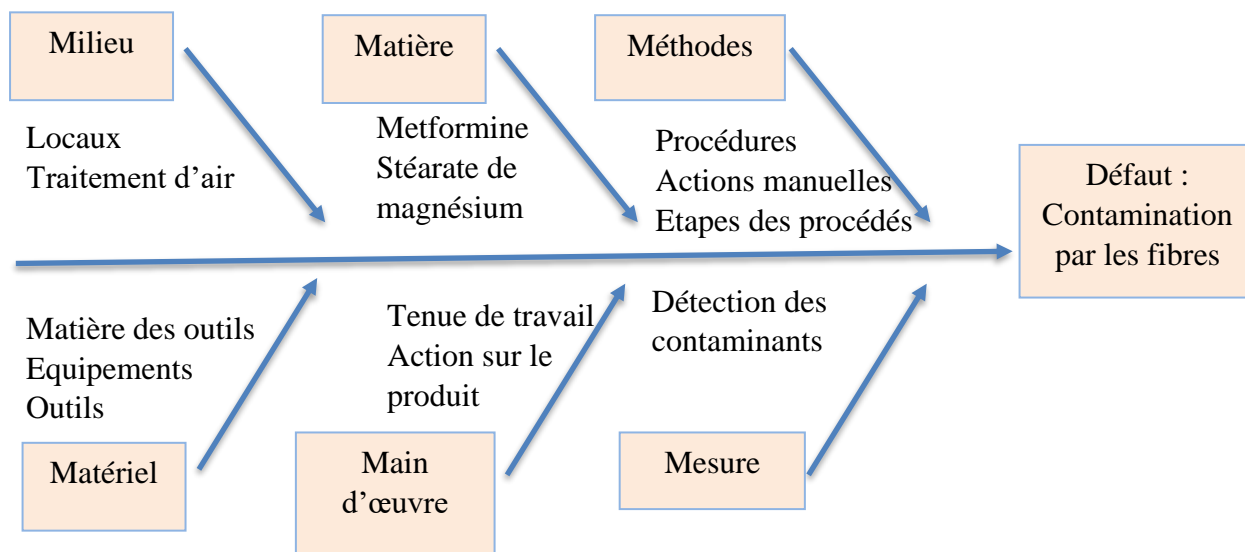


Figure 20 : Diagramme d'Ishikawa type – 6M et exemples

Une fois les causes identifiées, des actions de remédiation sont recherchées. Ces actions sont soit correctives, c'est-à-dire appliquées une fois la contamination détectée et identifiée soit préventives ce qui signifie que les actions permettent d'éviter la contamination.

Lorsqu'une cause est identifiée, il faut qualifier son impact sur le produit selon les résultats obtenus. Des actions sont mises en place et des indicateurs de suivi définis afin de mesurer l'efficacité de ces actions. Si l'évaluation est positive, l'action est ajoutée au plan d'actions de réduction des contaminants fibres (Figure 21).



Figure 21 : Déroutement des sujets à inclure dans le plan d'action

4.3. Actions réalisées et résultats obtenus

4.3.1. Analyse de l'occurrence du défaut

Avant l'état des lieux détaillé, certains paramètres ont été suivis et des prélèvements effectués à différents endroits de l'espace de production afin de délimiter le périmètre d'action concerné.

Lors d'une enquête réalisée en 2017, il a été relevé (*Figure 22*) :

- Plus de 800 déchets unitaires comportant le défaut fibre lors du passage sur la Visitab.
- Pour ce type de défaut, 14 déviations ont été ouvertes à la suite de contrôles d'aspect non conformes durant les étapes de production.
- Deux réclamations du client ont été ouvertes à l'issue du contrôle d'aspect non conforme lors de l'inspection automatique chez le client au Japon.

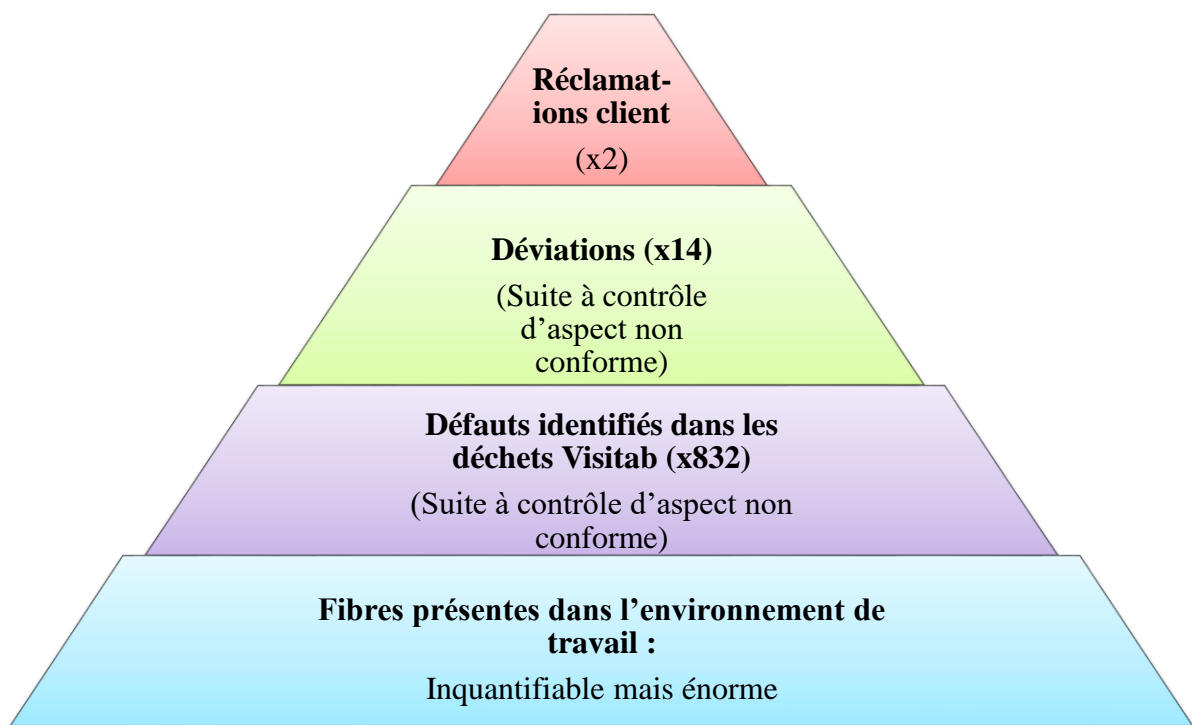


Figure 22 : Pyramide de la proportion de défauts à différentes étapes

Il apparaît donc nécessaire de mettre en place des actions pour réduire ce type de défaut, mieux tracer les déviations associées et mieux les traiter lorsqu'elles apparaissent. La finalité de ces actions est d'éviter toute réclamation client qui peut être suivie de mesures strictes appliquées à toute la gamme de produits du fournisseur.

4.3.2. Cartographie de la contamination de l'atelier par des fibres

Le début du projet est issu d'une constatation : des défauts d'aspect apparaissent de manière aléatoire, ils sont rédhibitoires pour le client et posent les défis suivants :









- Etendue : les prélèvements doivent pouvoir montrer toutes les sources possibles des fibres dans l'espace de production.
- Identification : il est nécessaire de connaître la nature exacte des défauts trouvés par des méthodes appropriées.
- Criticité : détermination de la criticité des défauts trouvés selon une analyse de risque. L'impact sur le patient est pris en compte.

Une fois ces actions réalisées, il est nécessaire de définir les actions préventives et correctives adéquates :

- Actions préventives : toutes les actions permettant d'éviter la contamination du milieu de travail et par conséquent celle du produit par les fibres.
- Actions correctives : toutes les actions mises en place lorsque la contamination est détectée dans le but de limiter son impact.

Une analyse de risque a été effectuée au préalable afin de quantifier la contamination sur le flux de production et ainsi définir les zones et les étapes du procédé de fabrication les plus à même de contaminer le produit (*Tableau III*).

Tableau III : Exemple d'analyse de risque réalisée sur les étapes de production

STATUT PRODUCTION									
Etape du process	Intitulé	Matériel utilisé	Contact Produit:	Evaluation des risques			Evaluation	Collecte terrain, passage Sticky Après utilisation	Evaluation quantitative Sticky /Intitulé Vert = 0 Orange de 1 à 4 Rouge > 4
				Manipulation	Exposition	Attente			
Démontage	Prélèvement	Cuillère	OUI	OUI	OUI	NON		 Cuillère	Cuillère : 2
	Rompres la couche superficielle à l'aide du pic	Pic	OUI	OUI	OUI	NON		 Pic	Pic fût :3
	Fermeture de la sache plastique et dépose du couvercle	N/A	OUI	OUI	OUI	NON		 La sache et le couvercle	Couvercle + sache : 3
Changement Lodige	Introduction de la matière dans le granulateur	Lève fût	OUI	OUI	OUI	NON		 Lève-fût +Paroi entrée granulateur	Lève fût : 13 / Entrée granulateur :2

Afin d'être le plus exhaustif possible, l'analyse de risque comporte les étapes suivantes :

- Décomposition des procédés de production : chaque procédé doit être décomposé afin de mesurer l'impact de chaque étape sur la contamination finale du produit. Il est nécessaire pour cela de réaliser des prélèvements sur les équipements, matériels et personnels intervenants à chaque étape (*Tableau III*).
- Définition de critères aggravant la contamination : chaque étape se voit associer des critères favorisant la contamination. Cela permet d'avoir un jugement avec des critères objectifs et mesurables :
 - La manipulation : correspond au fait d'avoir une action directe sur le produit avec un contact manuel ou à l'aide d'un outil. Cela constitue un risque de contamination par dépôt de fibres.
 - L'exposition : correspond au fait de laisser le produit exposé à l'environnement de l'atelier et non confiné dans un contenant ou dans un équipement.
 - L'attente : correspond aux étapes pendant lesquelles le produit est en attente dans des conditions favorisant sa contamination.

Plus ces critères se voient attribuer des « Oui » et plus il est possible d'affirmer que l'opération est à risque.

Cette démarche permet donc d'orienter les actions à réaliser sur les étapes les plus critiques, c'est-à-dire celles qui présentent le plus d'impact sur le produit et une exposition potentiellement longue à l'environnement de l'atelier de production.

Une fois les actions à risque identifiées, la démarche est poursuivie sur un comptage des fibres présentes sur les objets entrant dans le processus de fabrication lors de ces étapes critiques. Cette démarche est illustrée sur un diagramme de Pareto qui permet de concentrer les efforts sur les objets des opérations critiques (*Figure 23*).

Dans la quantification des fibres présentes dans l'environnement, une méthodologie est réalisée selon un prélèvement systématique des composants du procédé de fabrication : Le comptage du nombre de fibres par élément est réalisé comme suit :

- Une brosse adhésive avec un rouleau est passée sur l'élément à prélever
- La bande de la brosse est retirée à la fin du prélèvement
- Cette bande est recouverte d'un film plastique transparent afin d'isoler la partie collante de la brosse.

- Un comptage est réalisé à l'aide d'une caméra numérique sur la bande prélevée.
- Les comptages de fibres sont donc la quantité de fibres présentes sur une bande de prélèvement d'une surface de 150cm² (15cm de longueur par 10cm de largeur).

Les composants utilisés dans la production sont ainsi prélevés pour déterminer la charge en fibres et donc définir les actions potentielles suivantes :

- Remplacement des composants les plus à-même de répandre des fibres
- Mise en place de méthodes de protection mécanique contre la contamination
- Déploiement de méthodes de nettoyage adéquates
- Modification des modes opératoires en les orientant vers la favorisation de la protection contre les fibres

On peut ainsi déterminer les éléments ayant une charge très élevée en fibres dans la zone de travail (*Figure 23*).

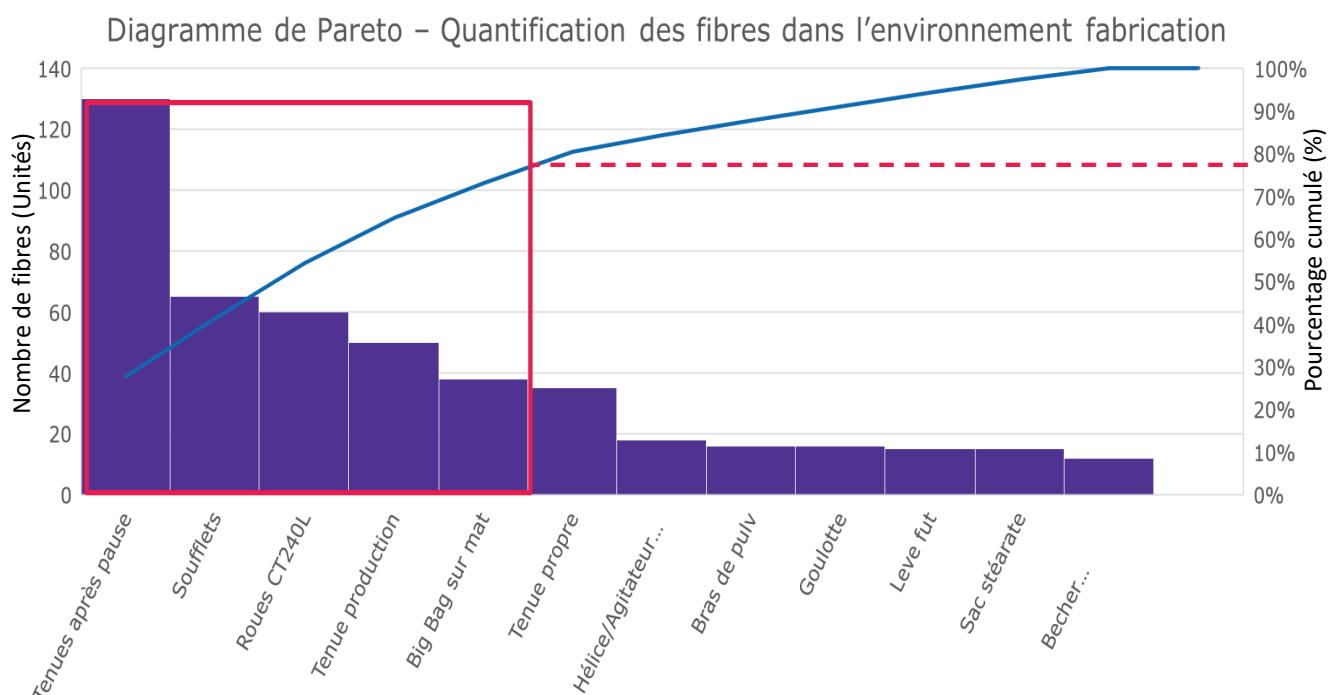


Figure 23 : Diagramme de Pareto de la charge absolue en fibres de divers éléments de l'atelier de production

- La tenue de travail : On observe une forte présence de fibres sur la tenue de travail selon les différentes situations testées. Plus la tenue est utilisée longtemps et plus les prélèvements montrent une forte présence de fibres.

- Les soufflets des poinçons de la presse à comprimés : à cause de leur nature caoutchouteuse et adhérente, ils ont tendance à récupérer les fibres présentes dans l'environnement.
- Les roues des conteneurs : le contact avec le sol les charge en fibres. Il s'agit d'un point de vigilance lorsque des opérations ont lieu avec le conteneur en hauteur. Cela est par exemple valable lors de son déchargement. Ce point est traité immédiatement par l'ajout de charlottes sur les roues des conteneurs.
- Big bag sur mât de levage : la sache présente une surface électrostatique et adhérente. Elle a donc tendance à être contaminée par les fibres de l'environnement.

4.3.3. Plan d'action à l'issue des observations initiales

A l'aide des résultats obtenus précédemment, c'est-à-dire le classement de la contamination du matériel et la proportion entre les défauts existants et ceux trouvés chez le client, il est établi un plan d'action qui présente les trois axes de travail menées en parallèle dans le but d'avoir des actions qui s'auto-alimentent avec leurs résultats respectifs (*Figure 24*) :

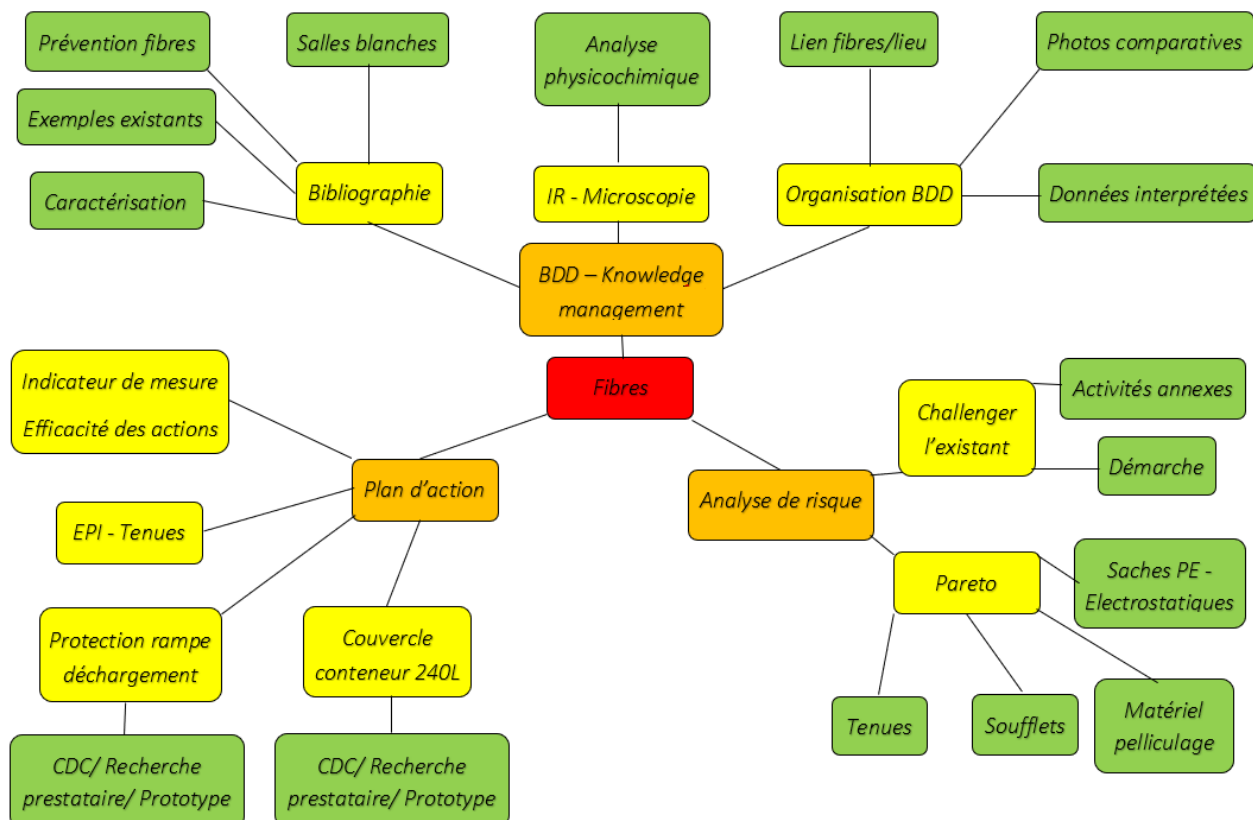


Figure 24 : Carte mentale simplifiée récapitulant les trois axes de travail

Les trois axes sont les suivants :

- Management des connaissances et état de l'art de la gestion des contaminations fibres :

On réalise un état des lieux des connaissances sur le sujet des fibres. Les techniques d'identification sont répertoriées afin de cibler les méthodes de test les plus adéquates. Il est nécessaire de développer une méthode d'identification assez robuste pour fournir des résultats fiables mais aussi assez simple et rapide pour être utilisée en routine. Deux types d'analyses sont sélectionnées : la microscopie optique et la spectrométrie infra-rouge. Par la suite, à partir des prélèvements et des résultats obtenus, une base de données est réalisée, ce qui permet d'observer si une récurrence est notable mais aussi de comparer les échantillons trouvés avec les témoins enregistrés. Cette démarche est en accord avec l'ICH Q12 qui a pour but de renforcer la connaissance des produits et la compréhension des procédés, de stimuler l'amélioration de la performance des procédés, d'améliorer la mise à disposition des médicaments et d'encourager l'innovation [25].

- Analyse de risque de l'existant :

Réalisée en parallèle, l'analyse de risque vise à mesurer l'existant, c'est-à-dire toutes les démarches actuelles de maîtrise de la contamination. En parallèle, l'étude des éléments du diagramme de Pareto est à compléter (*Figure 23*). Il est aussi nécessaire de trouver des méthodes de prévention de la contamination par les fibres dans les techniques récentes de maîtrise de la contamination des salles blanches.

- Plan d'action matériel :

A la suite de la compilation d'informations, les améliorations déployées sur le terrain concernent les équipements de protection individuelle (EPI) et des objets ou des procédés destinés à la protection contre les fibres (Tenue de production, soufflets des poinçons, roues des conteneurs...).

Les autres sources de contamination du diagramme de Pareto ne sont pas abandonnées mais sont traitées en parallèle.

Etant donné que le sujet est multifactoriel, il est important de traiter le maximum de sources de contamination pour éviter le transfert des fibres d'un objet à un autre.

4.4. Identification du défaut fibre

4.4.1. Identification

Tout d'abord il est nécessaire de rechercher, étudier et compiler des données sur l'état de l'art de l'analyse des fibres. Les recommandations de l'industrie pharmaceutique ne présentent pas de techniques particulières pour la reconnaissance des fibres mais il est demandé que tout corps étranger soit être écarté, prélevé, identifié et maîtrisé. Ce type de défaut est classée sous la catégorie « cheveux et matériaux apparentés aux fibres ».

Les principaux documents et référentiels d'analyse de fibres sont retrouvés dans les guides de sciences forensiques appliquées aux méthodes de la police scientifique. En effet, les fibres sont étudiées et comparées sur les scènes de crime afin de confondre un éventuel suspect sur des critères de port vestimentaire confondant ou alors sur des prélèvements de cheveux ou poils. Les techniques sont très poussées et permettent des analyses extrêmement discriminantes. Cependant des techniques existent aussi dans l'univers de l'habillement [26] et de la restauration d'art [27] : l'analyse des fibres relève d'une grande pluridisciplinarité au vu des domaines qui s'y intéressent et des nombreuses techniques employées.

La difficulté de la méthode réside dans la multiplicité des techniques employées et de l'expertise nécessaire dans la reconnaissance des différents types de fibres [28]. Est présenté le fait que la reconnaissance des fibres nécessite aussi une grande part de formation et d'expérience.

4.4.2. Spectrométrie infra-rouge

Une des techniques évoquées dans les référentiels est la spectrométrie infra-rouge (IR). Cette méthode exploite le fait que les molécules possèdent des fréquences spécifiques pour lesquelles elles tournent ou vibrent en correspondance avec des niveaux d'énergie discrets. Ces vibrations sont induites et mesurées. Des spectres infra-rouge sont obtenus et sont caractéristiques des groupements chimiques des molécules composant l'échantillon étudié. Le spectre IR obtenu présente donc des pics directement liés à la nature de l'échantillon. C'est une méthode très discriminante qui permet d'identifier les contaminants de manière précise en comparant les spectres obtenus à des spectres témoins enregistrés dans des bases de données. Cependant, avec cette méthode, il est possible de se heurter à plusieurs problèmes :

- La majorité des fibres trouvées sont de dimensions extrêmement modestes (de 0,2 à 2mm) ce qui complique la préparation de l'échantillon et nécessite davantage de matière pour des analyses fiables et simples en routine.

- Les traitements des tissus et les teintures textiles employées peuvent influencer le spectre. Ainsi, deux fibres de coton sont présentées, leur couleur perçue est identique mais leur spectre est différent à cause des teintures différentes employées (Dye 1 et Dye 2) bien qu'elles soient en apparence de la même couleur (*Figure 25*).

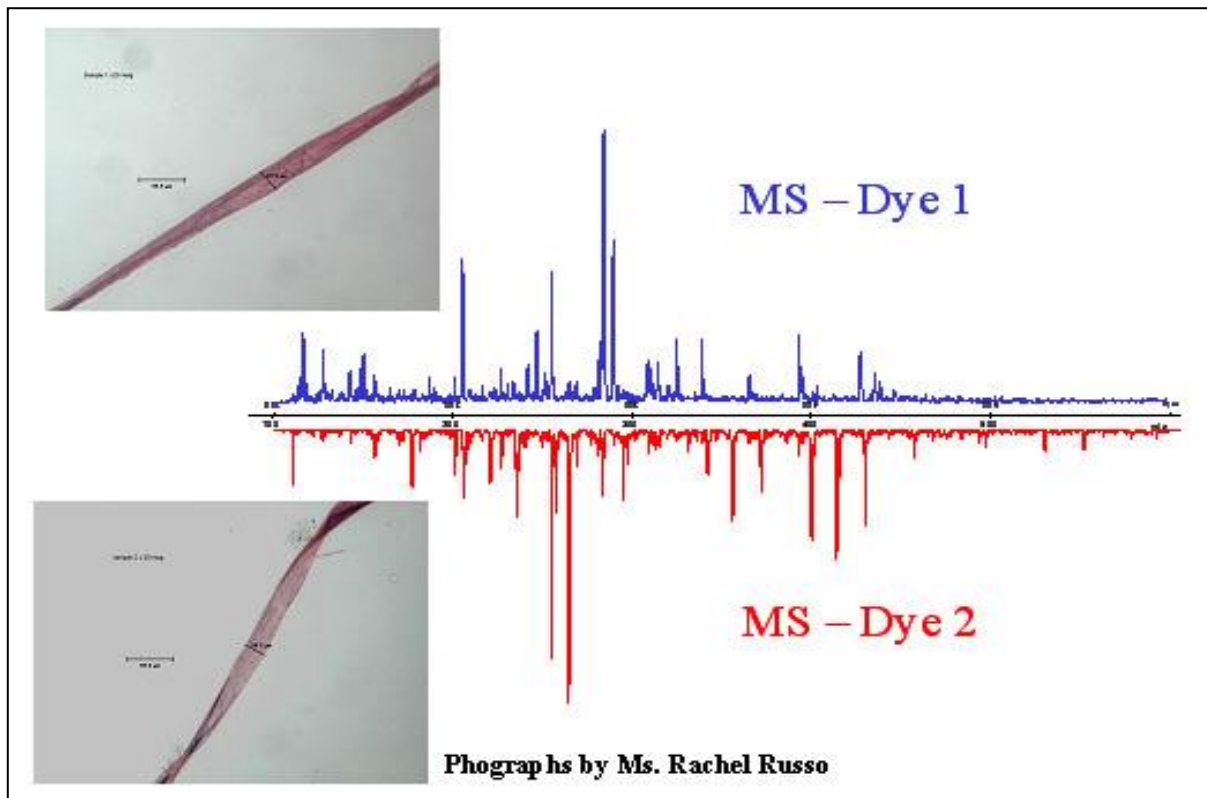


Figure 25 : Spectres d'analyse Infra-Rouge de fibres de coton de couleur identique mais obtenues avec des teintures différentes

La spectrométrie infra-rouge est de par sa complexité réservée pour les cas nécessitant de savoir si deux fragments de fibre ont exactement la même source.

Comme les tests nécessaires sont plutôt d'identité que de correspondance, c'est-à-dire d'identifier la nature de la fibre plutôt que de savoir si deux fibres sont de même source, cette méthode n'est pas retenue pour une utilisation en routine.

4.4.3. Microscopie optique

Dans un but d'identification, une des techniques les plus employées est la microscopie optique. Cette technique est utile pour déterminer la nature d'une fibre sans forcément avoir besoin de connaître si deux fibres distinctes ont exactement la même source. En effet, les fibres possèdent des caractères observables assez discriminants. Que ce soit un bulbe, des écailles de kératine, ou bien une section torsadée, il est possible de déterminer la nature d'une fibre et ainsi pouvoir prendre une décision en conséquence.

Cette technique n'existait pas en interne, il a été nécessaire de créer une méthode appropriée permettant de tester des échantillons et de former le personnel afin d'établir les meilleures pratiques en routine. Les tests d'identification ont été menés sur un microscope optique du laboratoire de contrôles.

Un prélèvement provient d'une pièce d'habillement en laine et sert de témoin (*Figure 26*). Il est possible d'observer de manière claire et discriminante des fibres de laine de couleur jaune, orangée comme le tissu d'origine. Etant donné que la laine est du poil d'animal, la structure est celle de tous les poils et cheveux de mammifères. Il est donc observé une section relativement cylindrique avec une texture de surface composée d'écailles de kératine, composant majoritaire des phanères.

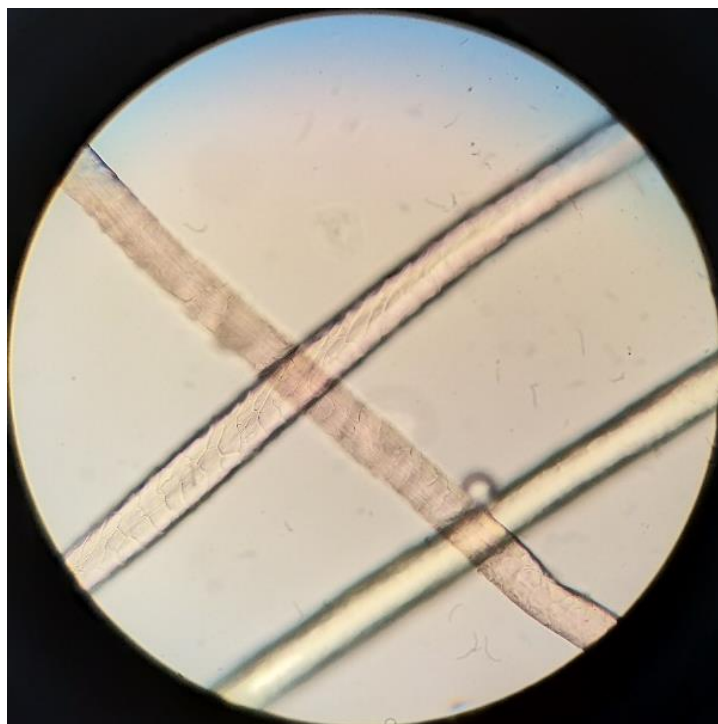


Figure 26 : Fibres de laine observées en microscopie optique (x400)

De nombreux prélèvements et tests sont menés et les principales fibres textiles trouvées dans la vie courante sont étudiées et enregistrés comme témoin dans une base de données qui repose sur des critères observables et discriminants.

4.4.4. Exigences du matériel utilisé

Une méthode de préparation des échantillons facilement utilisable en routine avec une formation de base est développée :

- Prélèvement de l'échantillon avec des instruments simples (pince et spatule)
- Mise entre lame et lamelle avec de l'eau distillée
- Observation à différents grossissement (x40, x100 et x400)
- Enregistrement des photographies d'observation

Pour l'analyse de routine, un microscope avec des grossissements de x40 à x400 est le choix le plus adapté. L'utilisation du grossissement x40 permet d'observer grossièrement l'échantillon et de faire des mesures d'ensemble. Avec les grossissements x100 et x400, on obtient plus d'informations précises sur la structure de la fibre. Ceci permet de différencier plusieurs familles et types de fibres sur de très petits détails.

Afin de répondre à des critères de simplicité d'utilisation et de possibilité de sauvegarde des données, le choix s'est orienté vers un modèle de microscope optique possédant des capacités de mesure et d'enregistrement numériques. En vue d'une utilisation en routine, la fiabilité est un critère primordial pour garantir des mesures fiables de manière rapide avec un nombre réduit de réglages. Ce microscope peut aussi être utilisé pour d'autres analyses (*Figure 27*).



Figure 27 : Microscope avec enregistrement numérique

La mise en service de ce nouveau matériel implique la rédaction d'un mode opératoire (Figure 28).

Mode opératoire
N° FGEN 15220 MOP

MERCK

MODE OPERATOIRE

UTILISATION MICROSCOPE OPTIQUE MOTIC PANTHERA
ET PREPARATION D'ECHANTILLON ASSOCIE

Secteur(s) d'application : Pôle qualité FAB et responsables

MODIFICATIONS

Version	Modification	Demandeur	Nécessite signature document prise de connaissance
01	Création à la suite de l'installation du nouveau matériel	T-A.STEFANOVICI	Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Figure 28 : Mode opératoire créé pour l'utilisation du microscope

Ce mode opératoire explique pas à pas du réglage du microscope à la préparation des échantillons dans le but de permettre de manière standardisée une analyse par toutes les personnes pouvant la réaliser.

Enfin, il est nécessaire de former l'équipe d'investigation à l'usage du microscope et ce type d'analyse. Des démonstrations pratiques et des études de cas d'investigation sont réalisées pour cette formation.

4.4.5. Logigramme décisionnel d'analyse des fibres

Une fois la méthode d'analyse définie, un logigramme décisionnel permettant l'identification des fibres est réalisé (Figure 29).

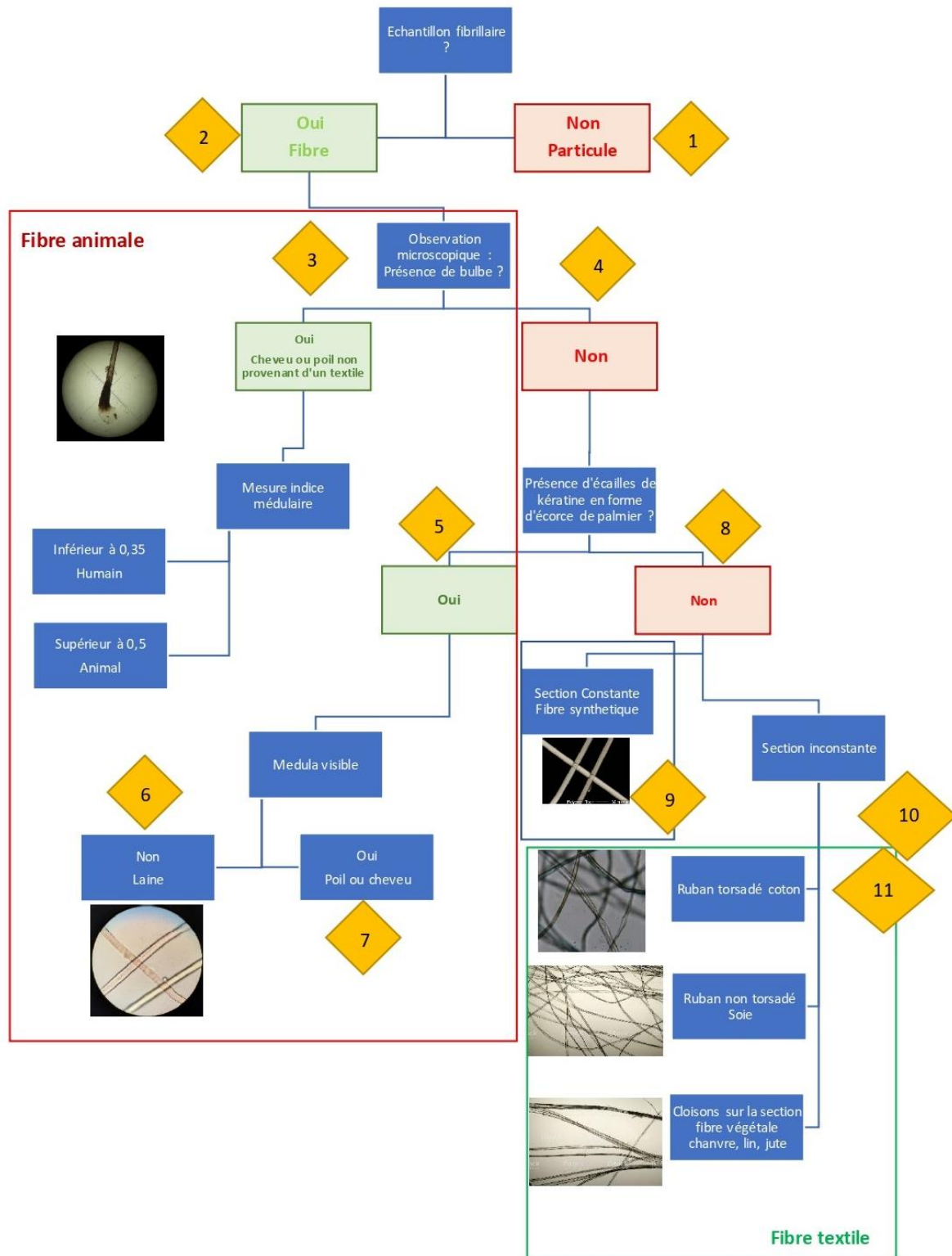


Figure 29 : Logigramme décisionnel pour l'identification des fibres

A l'issue de recherches bibliographiques de cas standards, d'analyses au microscope de fibres témoins ainsi que de cas concrets, le logigramme d'analyse est construit selon des critères décisionnels observables. Les critères choisis donnent lieu à des embranchements numérotés renvoyant à des phrases types déjà prêtes. L'utilisateur suit le cheminement adéquat et sélectionne les phrases du script correspondantes aux critères visualisés. Cela permet une analyse standardisée entre les différents intervenants.

Le logigramme est illustré afin de faciliter l'orientation sur les caractères observables. De plus, l'analyse se fait par criticité décroissante, c'est-à-dire que l'on démarre avec les caractères les plus critiques pour aller vers les moins critiques. Cela permet même en cas d'analyse incomplète d'écarter ou de confirmer les cas les plus critiques pour le produit.

Il est possible d'observer sur le logigramme des jalons décisionnels représentés par des losanges jaunes numérotés. Le cheminement est représenté ci-dessous. Point de vigilance, les phrases de construction de l'investigation standardisée ne sont pas dans l'ordre, il s'agit de construire son code type en fonction des observations.

Les phrases types à choisir pour construire une investigation sont les suivantes :

1. L'analyse en microscopie optique de l'échantillon ne confirme pas sa nature fibre. Il semble que le contaminant est d'une nature autre.
2. L'analyse en microscopie optique de l'échantillon confirme sa nature fibre. C'est une fibre qui mesure XX μm et de couleur Y.
3. La fibre présente un bulbe capillaire à son extrémité. Il s'agit d'une fibre de nature animale (humain, animal). Il s'agit d'un cheveu ou d'un poil.
4. La fibre ne présente pas de bulbe capillaire.
5. La fibre présente des écailles de kératine sur sa surface. On peut donc affirmer qu'il s'agit d'une fibre de nature animale (humain, animal). Il peut s'agir de cheveu, poil, ou bien de textile animal d'habillement comme de la laine par exemple.
6. La médulla, c'est-à-dire la section centrale de la fibre est présente : il est alors possible de suspecter la nature poil ou cheveu.
7. La médulla, c'est-à-dire la section centrale de la fibre n'est pas présente : il est alors possible de suspecter une fibre animale textile de type laine.
8. La fibre ne présente pas d'écailles de kératine à sa surface ni de bulbe capillaire. Il est donc possible d'exclure la source animale que ce soit un poil ou un cheveu, mais aussi une fibre animale d'habillement type laine ou fourrure.

9. La fibre présente une section constante et n'est pas en forme de ruban. Il est alors possible d'identifier une fibre de type synthétique.
10. La section de l'échantillon semble de type (sélectionner selon observation) :
 - Torsadée
 - Cylindrique
11. La nature torsadée de la section de la fibre peut indiquer que sa nature est de type coton.

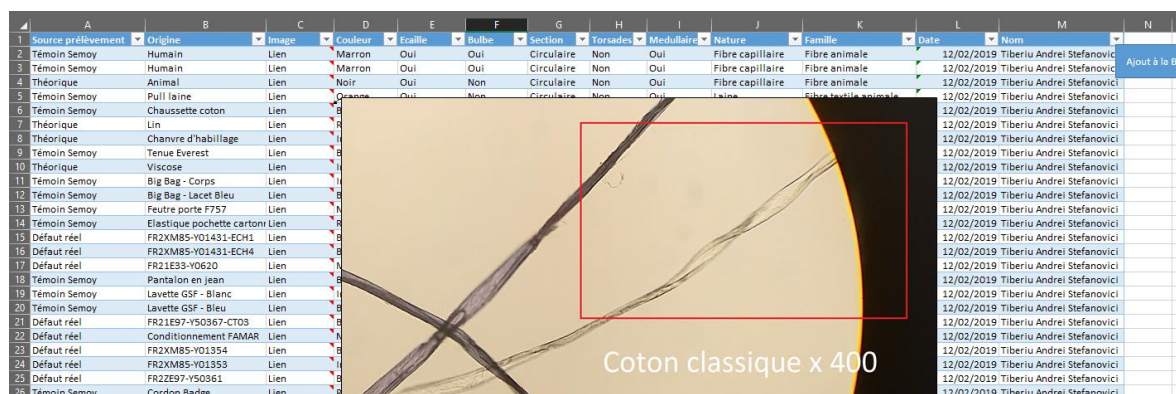
Par exemple, pour identifier une fibre de coton, le cheminement est le suivant : 2-4-8-10-11. Il s'agit de sélectionner ces phrases afin de construire une investigation standardisée sur ce cas.

Il est à noter que les fibres de laine et les fibres textiles végétales ne sont pas employées dans les tenues et dans les processus de production. La contamination de cette nature n'est donc pas imputable aux matériaux entrant normalement dans le processus de fabrication. De plus d'après les éléments observés, la fibre ne provient pas de la tenue de production (Tenue Everest 98% Polyester – 2% fibre de carbone). Les fibres de la tenue ont une section lisse et circulaire, une couleur bleutée très pâle et de petites inclusions en forme de bulles d'air dans l'épaisseur de la fibre.

De plus, le logigramme permet d'établir un niveau de criticité selon les différentes sources de fibres. Les fibres d'origine animale (poils, cheveux...) ont une criticité plus élevée que les fibres textiles (coton, polyester, synthétique...). Pour un client japonais, la présence de contaminant d'origine animale et humaine sur un produit est rédhibitoire. Outre la crainte de la contamination bactérienne, il s'agit plutôt d'une préférence que d'un véritable rationnel fondé sur une base scientifique. Il est d'ailleurs à noter que les comprimés de metformine ne permettent pas le développement bactérien lié à des conditions défavorables (absence de substrat, absence d'eau et acidité du chlorhydrate de metformine). Etant donné que ces produits sont destinés au client japonais qui a ces exigences, il est nécessaire d'y répondre.

4.4.6. Sauvegarde des données

Dans un but de suivi de tendance et de documentation systématique, les échantillons analysés, témoins ou les cas concrets de contaminations sont ajoutés à la base de données créée à cette occasion afin de compiler les informations, pouvoir retrouver des analyses passées et faire des statistiques sur un grand nombre de cas. De plus, elle permet une comparaison visuelle rapide des échantillons déjà analysés. Cela peut permettre d'orienter une analyse en cours à partir de critères de ressemblance (Figure 30).

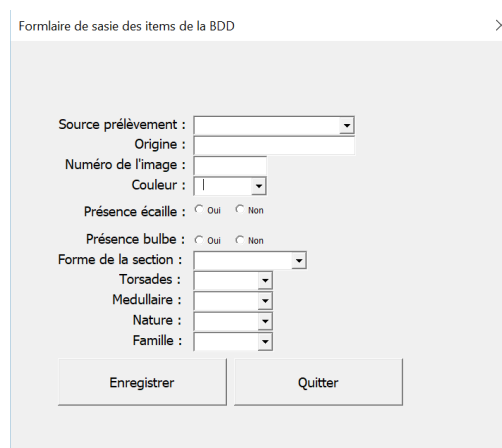


	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
	Source prélèvement	Origine	Image	Couleur	Écaille	Bulbe	Section	Torsades	Medullaire	Nature	Famille	Date	Nom	
1	Témoin Semoy	Humain	Lien	Marron	Oui	Oui	Circulaire	Non	Oui	Fibre capillaire	Fibre animale	12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	Ajout à la Base
2	Témoin Semoy	Humain	Lien	Marron	Oui	Oui	Circulaire	Non	Oui	Fibre capillaire	Fibre animale	12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
3	Théorique	Animal	Lien	Noir	Oui	Non	Circulaire	Non	Oui	Fibre capillaire	Fibre animale	12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
4	Témoin Semoy	Pull laine	Lien	Orange	Oui	Non	Circulaire	Non	Oui	Fibre capillaire	Fibre animale	12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
5	Témoin Semoy	Chaussette coton	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
6	Théorique	Lin	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
7	Théorique	Chanvre d'habillage	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
8	Témoin Semoy	Tenue Everest	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
9	Théorique	Viscose	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
10	Témoin Semoy	Big Bag - Corps	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
11	Témoin Semoy	Big Bag - Lacet Bleu	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
12	Témoin Semoy	Feutre porte F757	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
13	Témoin Semoy	Elastique pochette carton	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
14	Témoin Semoy	FR2XM85-Y01431-ECH1	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
15	Défaut réel	FR2XM85-Y01431-ECH4	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
16	Défaut réel	FR21E33-Y0620	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
17	Défaut réel	FR21E33-Y0620	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
18	Témoin Semoy	Pantalon en jean	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
19	Témoin Semoy	Lavette GSF - Blanc	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
20	Témoin Semoy	Lavette GSF - Bleu	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
21	Défaut réel	FR21E97-Y50367-CT03	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
22	Défaut réel	Conditionnement FAMAR	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
23	Défaut réel	FR2XM85-Y01354	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
24	Défaut réel	FR2XM85-Y01353	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
25	Défaut réel	FR2ZE97-Y50361	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	
26	Témoin Semoy	Cordon Badge	Lien									12/02/2019	Tiberiu Andrei Stefanovic	

Coton classique x 400

Figure 30 : Base de données dynamique

Un outil d'aide à l'enregistrement des données permet au clic sur une cellule dédiée d'ouvrir le formulaire de saisie des items de la base de données. Différents formulaires types sont pré-enregistrés et permettent de formaliser le choix lors du renseignement de l'analyse en cours (Figure 31). L'enregistrement renseigne dans la base toutes les caractéristiques du contaminant ainsi que la date et la session de la personne réalisant la saisie. Il est important de standardiser les choix étant donné que les investigations sont réalisées des personnes différentes et donc l'interprétation des occurrences de la base est dépendante de la qualité du renseignement des critères observables.



Formulaire de saisie des items de la BDD

Source prélèvement :

Origine :

Numéro de l'image :

Couleur :

Présence écaille : ☐ Oui ☐ Non

Présence bulbe : ☐ Oui ☐ Non

Forme de la section :

Torsades :

Medullaire :

Nature :

Famille :

Enregistrer Quitter

Figure 31 : Formulaire d'aide à la saisie dans la base de données

4.5. Analyse de la nature des fibres identifiées par le diagramme de Pareto

4.5.1. Environnement

L'étude de l'environnement est essentielle afin de quantifier la charge en fibres présentes et définir le « bruit de fond » présent. L'atelier de production est une salle propre avec un traitement d'air adéquat. Cependant avec la présence du personnel, la présence de fibres peut être observée.

Des prélèvements sur le sol sont effectués afin d'étudier les fibres présentes dans la poussière et qui peuvent se déposer ainsi que sur les bouches d'aspiration d'air afin d'observer la contamination par des fibres plus légères mises en mouvement par les flux d'air. Le postulat de départ est que selon la nature et l'origine des fibres, leur comportement dans le milieu est différent et elles peuvent donc être retrouvées à différents endroits de l'environnement.

Ces échantillons prélevés sont analysés selon le protocole décrit précédemment. D'après cette analyse, il apparaît que les fibres sur le sol et celles sur les bouches d'aération sont différentes :

- Sur le sol, on retrouve les fibres les plus lourdes : cheveux, poils et fibres à densité importante (*Figure 32*). Ceci est visible en microscopie optique avec la présence de fibres à écailles de kératine (cheveux) et des fibres de coton (*Figure 33*).



Figure 32 : Prélèvement de fibres sur le sol de l'atelier sur surface étendue

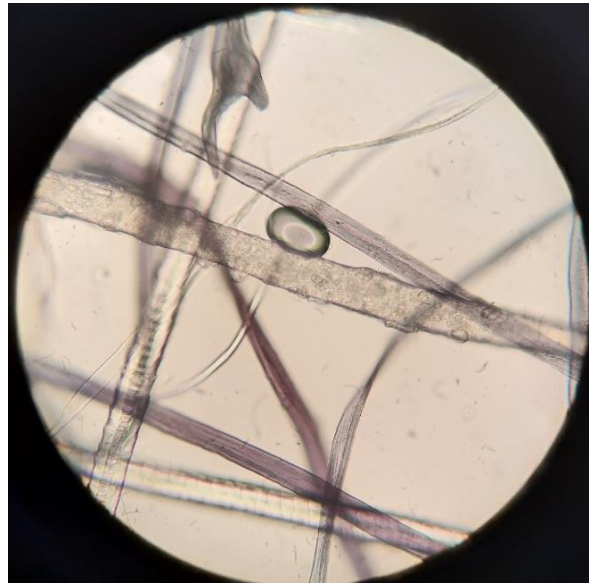


Figure 33 : Prélèvement de fibres sur le sol (x400).

- Les fibres les moins denses flottent dans l'air et se retrouvent sur les filtres d'aspiration. On observe des fibres synthétiques très fines, des fibres de laine ou de coton fin et peu de poils et de cheveux (*Figure 34*).



Figure 34 : Prélèvement de fibres sur les bouches d'aération

- Dans les fibres caractéristiques trouvées sur les bouches d'aération de l'atelier, on retrouve une majorité de fibres noires, bleues et rouges, principalement d'origine textile (*Figure 35*).

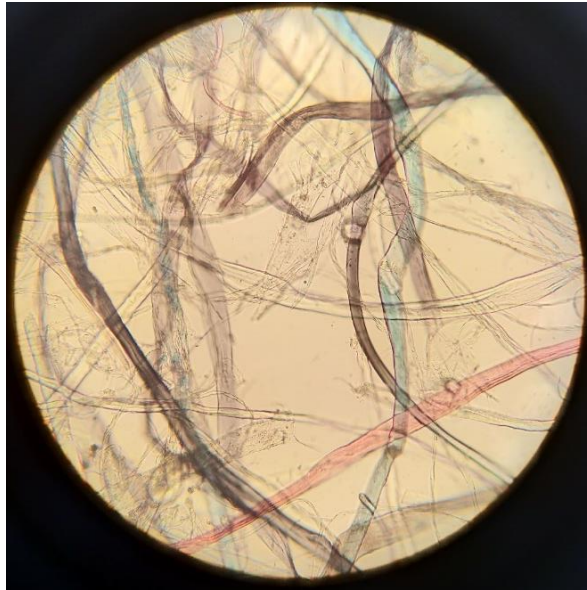


Figure 35 : Prélèvement de fibres sur bouche d'aération (x400)

Les fibres de laine sont des fibres d'origine animale, cependant il est admis que la laine reçoit un traitement lors de son raffinage qui la rend neutre en termes de substances organiques ou allergisantes. Il est donc possible de les classer dans les fibres textiles.

4.5.2. Tenues

Les tenues portées en production sont une source importante de contamination par les fibres : leur analyse est donc nécessaire car elles sont suspectées de relarguer leurs propres fibres. Ces tenues étant traitées comme aparticulaires par le fournisseur, il est nécessaire de prouver que l'existant est conforme aux attentes ou à défaut de mettre en place les bonnes pratiques pour contenir le risque.

Des prélèvements quantitatifs sont effectués avec comptage de la quantité de fibres sur les prélèvements quantitatifs avec comptage de la quantité de fibres recueillie sur une bande adhésive de 150cm² passée sur l'entièreté de la tenue. Puis, une analyse qualitative au microscope optique afin de déterminer la nature des fibres recueillies. Des analyses sont réalisées dans différentes conditions (*Figure 36*) :

- Tenue propre (sortie d'emballage)
- Tenues de production avec différentes durées d'utilisation
- Sur différentes zones de la tenue après utilisation
- En fonction de la nature des vêtements portés en dessous.



Figure 36 : Tenue utilisée en production : Polyester à 98%

A l'issue de ces tests, il apparaît que les tenues présentent des fibres en grand nombre avec cependant une variabilité en fonction des configurations étudiées : une tenue neuve ne relargue pas de fibres. Cependant, la contamination apparaît lorsqu'elles sont déposées puis reprises au niveau des vestiaires durant la pause. Il est intéressant de noter la nature des fibres trouvées : la tenue ne relargue pas ses propres fibres de polyester, car même en cas de déchirure, elles ne se décrochent pas. On trouve plutôt d'autres fibres textiles qui proviennent des tenues civiles portées en dessous mais aussi de la contamination présente dans les vestiaires (*Figure 37*). Il en ressort donc que la tenue ne contamine pas elle-même mais agit plutôt en tant que vecteur des contaminants.



Figure 37 : Prélèvement effectué sur une tenue : fibres de coton

Des fibres de la tenue sont utilisées comme témoins, ce qui permet donc de différencier les fibres de la tenue des fibres s'y étant déposées et n'y appartenant pas (*Figures 38 et 39*).

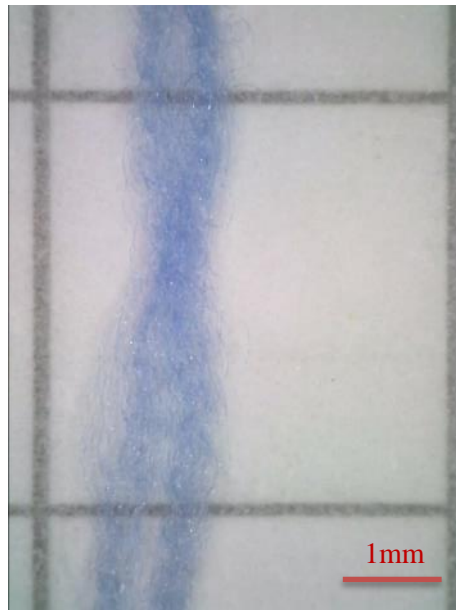


Figure 38 : Fibres de la tenue de production observées à la caméra grossissante



*Figure 39 : Fibres de polyester de la tenue de production
observées au microscope optique (x400)*

4.5.3. Soufflets de poinçons

Les soufflets de poinçons sont des petites pièces en silicone qui se trouvent placées à l'interface poinçon supérieur et tourelle de la presse à comprimer (*Figure 40*). Leur rôle est de retenir la graisse de lubrification des poinçons supérieurs. Ces composants sont très proches du produit et leur propreté doit être assurée.



Figure 40 : Soufflet de poinçon sur support de fixation aimanté

Les prélèvements réalisés sur les soufflets montrent qu'ils sont porteurs de contaminants de type particules et fibres. Les soufflets neufs sont les plus chargés par des contaminants de type fibres. Il semble que l'environnement ou le procédé utilisés chez le fournisseur ne sont pas adéquats pour maintenir une propreté totale. Les soufflets sont porteurs de contaminants dès leur sortie de l'emballage.

Une analyse permet de dénombrer environ 70 fibres et de nombreuses particules sur un lot de 45 soufflets neufs. Sur des soufflets utilisés, on dénombre environ 35 fibres. Il semble que leur utilisation et les différents nettoyages les débarrasse d'une certaine quantité de fibres. Une quantification selon leur orientation sur la presse ne met pas en évidence de différence significative de la face la plus contaminée.

4.6. Actions préventives et correctives

A la suite de ces observations, plusieurs actions préventives et correctives sont envisagées afin d'éviter ou de réduire la contamination par les fibres.

4.6.1. Actions liées à la tenue de production

Afin de réduire la contamination par les fibres, des mesures de maîtrise sont appliquées :

- **Préventive** : des conseils d'habillage sont présentés sous la forme d'un guide pas-à-pas illustré afin de sensibiliser le personnel de production aux bonnes pratiques et au risque de contamination.

Ce guide est intégré à la procédure d'habillage et permet de standardiser la manière dont le personnel revêt la tenue de travail.

Le fait de présenter l'habillage de manière standardisée limite la contamination de la tenue de production par des fibres textiles issues des tenues civiles portées précédemment par le personnel.

- **Préventive** : le passage de brosse adhésive est réalisé sur l'entièreté de la tenue avant l'entrée dans certaines salles de production abritant des étapes critiques.

4.6.2. Actions liées aux soufflets de poinçons

Deux méthodes de nettoyage sont testées :

- Passage des soufflets dans un bain à ultrasons
- Passage des soufflets sur un tapis adhésif.

Les deux méthodes montrent de bons résultats dans la réduction des contaminants mais sans toutefois en éliminer la totalité. Elles n'ont pas été retenues et le fournisseur des soufflets a été contacté afin de prévoir une amélioration de la propreté des composants reçus.

4.6.3. Action préventive : environnement - couvercle conteneur 240L

Lors de l'étape de compression, les comprimés sortent de la presse, passent par un dépoussiéreur et un détecteur de particules métalliques et sont déversés dans des conteneurs 240L. Lors de cette étape de production, les comprimés sont exposés à l'environnement du box. A la demande du client, un couvercle de protection du conteneur est étudié, un cahier des charges établi et des mesures prises sur les conteneurs de production. Un prototype est réalisé pour mesurer son efficacité ainsi que sa facilité de nettoyage (*Figures 41 et 42*).

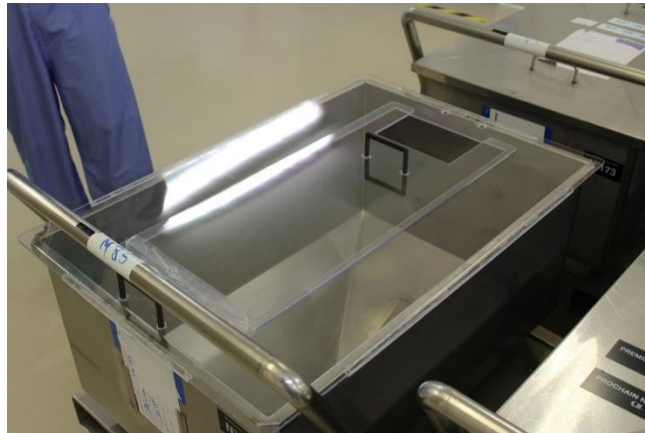


Figure 41 : Couvercle de protection en position fermée



Figure 42 : Couvercle de protection en position ouverte

L'objectif est de réduire le contact des comprimés avec l'air circulant et le personnel travaillant dans le box.

La mise en place du couvercle avec une ouverture destinée à la chute des comprimés permet de réduire la surface exposée de 95%. Par conséquent, la contamination possible par cette voie serait elle-même théoriquement réduite d'un même pourcentage.

Ce dispositif n'a pas pu être appliqué en raison de plusieurs difficultés : l'agencement de chaque atelier de compression présente une configuration différente dans l'entreprise, il n'est donc pas possible d'adapter un support standard et ménager un espace suffisant afin de manipuler ce dispositif en toute sécurité. De plus, en fonction de la position du conteneur dans la pièce par rapport à la presse à comprimés, le couvercle ne peut pas avoir une forme standard car l'alimentation peut se faire à différents endroits du conteneur. Ce couvercle nécessite aussi des manipulations supplémentaires et peut donc favoriser les contaminations par contact.

4.6.4. Action corrective : fiche réflexe fibres pelliculage

Le concept de fiche réflexe consiste en un logigramme complet d'actions devant être mises en œuvre en cas de non-conformité, de problème, de panne ou de contamination au cours d'un procédé. Il s'agit donc bien d'une action corrective car la fiche réflexe n'est utilisée qu'en cas d'anomalie constatée. Afin de créer une fiche réflexe sur un sujet particulier, il est nécessaire que l'occurrence soit probable et qu'en général les mêmes causes produisent les mêmes effets. Cette démarche permet donc de maîtriser et de tracer toutes les actions réalisées afin de retrouver la conformité. Ce support doit pouvoir être mis en place et utilisé de manière simple et pratique : une fiche réflexe se présente sous la forme d'une feuille de format A3 avec une trame à suivre et un logigramme à compléter (*Figure 43*).

Il est observé que lors de l'étape de pelliculage, les actions sur le produit et parfois même celles de routine peuvent conduire à des contaminations. De ce fait la fiche réflexe pour la maîtrise des fibres à l'étape de pelliculage est élaborée afin de cadrer les actions à suivre lors de la survenue de cette contamination et de permettre de tracer et formaliser tous les événements en cas de détection.

La fiche réflexe est composée de plusieurs modules :

- Un module d'identification des critères observables est à renseigner immédiatement lors de la découverte du problème. Il permet déjà d'orienter les actions à suivre et l'analyse à réaliser selon le défaut observé.
- Une identification poussée est à réaliser. Celle-ci permet de déterminer les actions à entreprendre.
- Des actions standards sont à réaliser et sont tracées.
- A la résolution du problème, la fiche réflexe permet de réunir sur un seul document, la traçabilité des événements entre la survenue d'un problème, les actions réalisées pour le régler et d'indiquer si le retour à la normale est assuré.

La fiche réflexe permet aussi un gain de temps lors du renseignement de la déviation liée au problème survenu. Le fait de pouvoir standardiser le traitement des défauts est une amélioration de la qualité et de la productivité sur le long terme car il est possible de réaliser les actions nécessaires pour la remise en conformité. De plus, à l'aide de la fiche réflexe, chaque intervenant dans le procédé a la même manière de traiter la non-conformité.

Fiche réflexe – Fibres au pelliculage

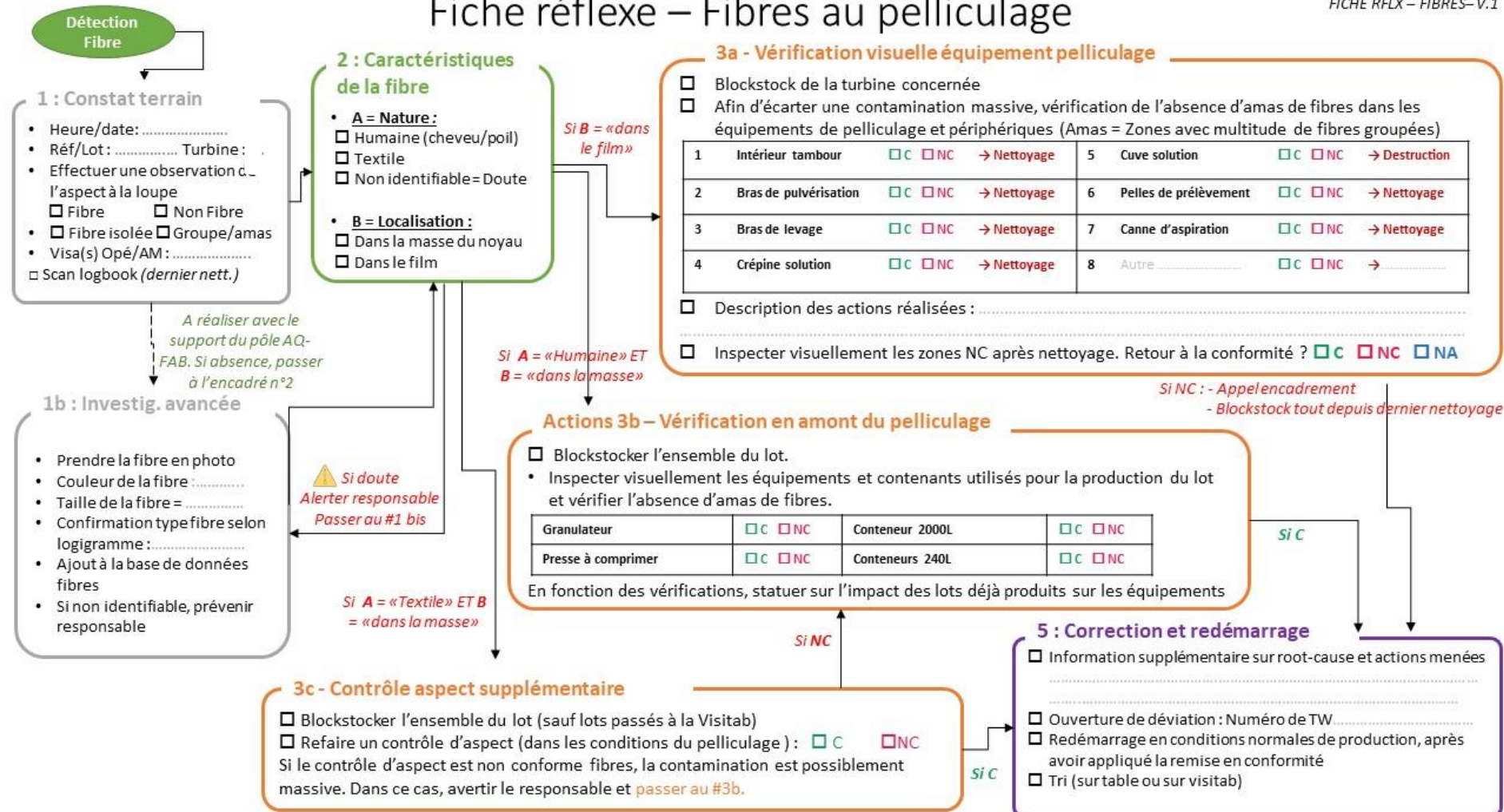


Figure 43 : Fiche réflexe pour la gestion des fibres à l'étape de pelliculage

4.6.5. Action préventive et corrective : sensibilisation et formation du personnel

Afin d'améliorer la qualité, la sécurité et la productivité il est nécessaire de sensibiliser et de former les personnes intervenant dans la fabrication des produits destinés au marché pharmaceutique japonais.

Pour cela, une formation nommée « Formation Japon » est mise en place. Il s'agit d'un module destiné à offrir une ouverture sur la culture japonaise et sur les attentes des clients japonais en termes de qualité. Il a été observé lors de différentes enquêtes de terrain que les opérateurs vivent la production de ces références comme des contraintes supplémentaires par rapport à d'autres produits qui semblent plus simples à produire en raison d'exigences moindres. Il apparaît donc essentiel d'expliquer au personnel les attentes du client, leur origine et leur impact dans les pratiques mises en place.

Le contenu de cette formation s'articule autour de trois points clés :

La culture japonaise : le marché japonais présente une spécificité culturelle sur la qualité des produits commandés. L'esthétique du produit est un point primordial de la qualité. Il est possible de parler de qualité visible dans les produits de santé, dont la perfection inspire le bien-être et la sérénité. Cela est défini par la notion de « Anshin » en japonais. De plus, la notion de service client est importante dans la culture japonaise et les clients n'hésitent pas à solliciter les fournisseurs mais les aident aussi dans la construction de la qualité.

Le contrôle visuel : la conformité visuelle fait partie de la formation et les différents défauts qu'il est possible de rencontrer y sont présentés de manière ludique. Des images présentent tous les défauts à reconnaître et les personnes doivent les identifier et indiquer les sources possibles de contamination. A titre d'exemple, un comprimé oblong avec une tache noire et un comprimé rond avec un éclat sont montrés (Figure 44).

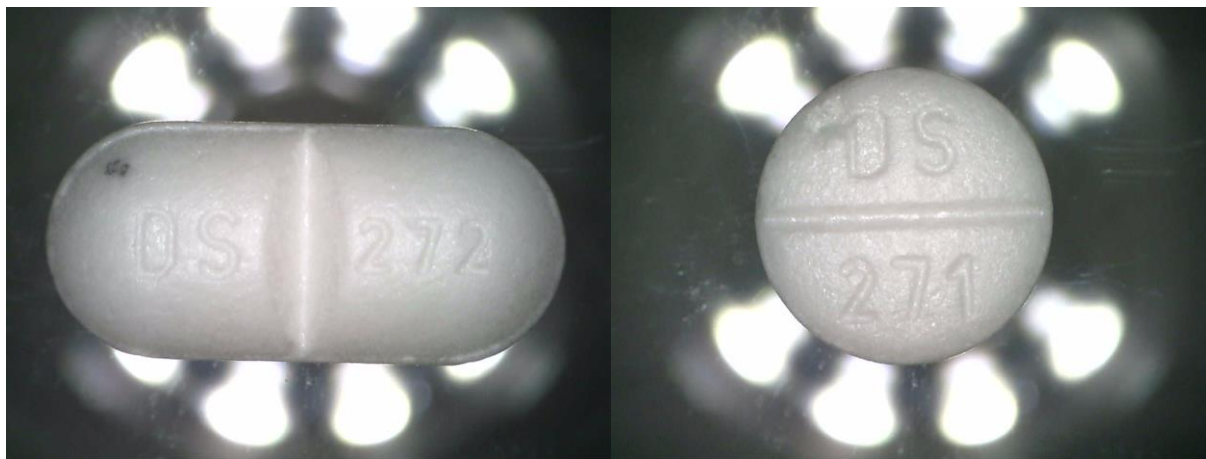


Figure 44 : Deux types de comprimés pour le marché japonais : comprimé oblong présentant une tache noire (a) et comprimé rond présentant un éclat (b).

La formation théorique est suivie d'un module pratique afin de certifier les opérateurs pour le travail sur ces références sensibles. Il consiste en l'identification de comprimés non conformes parmi des comprimés conformes comme lors d'un contrôle d'aspect classique de routine.

La maîtrise des contaminations : dans cette partie sont présentées des pratiques à risque et leur impact sur le produit final ainsi que des bonnes pratiques à appliquer dans un but de maîtrise des contaminations. Cela a pour finalité de faire prendre conscience au personnel que chaque opération, aussi anodine soit-elle, a un impact potentiel sur la qualité finale du produit.

L'application pratique du chapitre « contrôle visuel » est un point important car elle permet de se familiariser avec les défauts à reconnaître et d'avoir le recul nécessaire dans l'identification des défauts et leur classification. Pour cela, un kit type est constitué pour faire la simulation pratique d'un contrôle visuel en production.

Effet de la formation sur le personnel

La formation a pour but de donner au personnel des clés de reconnaissance des défauts, des notions sur la qualité des produits ainsi que des méthodologies opératoires robustes. En plus de cela, expliciter les bonnes pratiques est un très bon moyen pour prévenir les erreurs humaines.

En effet, il s'agit d'erreurs qui ont des sources diverses, liées à la personne ou bien au procédé mais le fait de donner au personnel des connaissances sur toutes les exigences liées au travail sur les références destinées au marché japonais, permet de prévenir les situations à risque d'erreur et donc de gagner en efficacité sur le long terme. Le travail sur l'erreur humaine est autant un travail d'ensemble que particulier : il demande une réflexion à grande échelle sur l'organisation de l'atelier et de prendre en compte tous les facteurs humains liés.

De plus, le fait d'explicitier les attentes donne plus de recul aux opérateurs vis-à-vis des pratiques de travail et on observe une meilleure compréhension et application des bonnes pratiques par le personnel.

4.6.6. Conclusion

Le fait de mettre en place des actions préventives et correctives permet d'éviter le plus possible l'occurrence du défaut fibres et de maîtriser au mieux son étendue lors de sa survenue. Une meilleure caractérisation de la nature des défauts permet aussi une mise en place d'actions plus adaptées.

Les actions sont notifiées au client et cela démontre une maîtrise du procédé et une amélioration de la qualité selon ses préférences et ses spécificités. Il est à noter qu'avec le temps, le client, par la confiance gagnée permet de rendre les actions à mettre en œuvre moins contraignantes en cas de détection de fibres car le taux de défauts ainsi que les analyses réalisées montrent un risque très faible par ce type de contaminations. Ce risque est jugé autant sur la sécurité du patient que pour le risque industriel de réclamation pour des critères esthétiques.

5. Conclusion

Dans le contexte d'une production pharmaceutique destinée à l'international et notamment au marché japonais, des exigences particulières peuvent apparaître. Les surmonter et chercher à améliorer la qualité des produits est un incontournable dans le succès de la relation commerciale.

L'étude montre ici que même avec un outil de production classique, il est possible avec un travail poussé de la compréhension des attentes du client, d'amélioration du service ainsi que d'actions d'amélioration continue de parvenir à l'excellence dans le domaine de la production des formes sèches pharmaceutiques.

L'exemple des fibres contaminant des comprimés est une illustration d'une démarche qualité qui peut être transposée à d'autres cas de contamination. Les points essentiels à maîtriser sont les suivants :

- La compréhension de la spécificité des exigences du client :
 - L'importance de l'esthétique pour le client japonais
- L'amélioration du service client en prenant en compte et en anticipant les exigences :
 - Répondre aux demandes du client
 - Prioriser ce projet
 - Monter un groupe projet dédié
- Développer au sein de l'entreprise la compréhension des défauts vus comme critiques par le client :
 - Améliorer les connaissances sur le sujet des contaminations fibres
- La maîtrise des défauts :
 - Identifier les défauts et les sources de défaillance
 - Installer des outils et des méthodes d'analyse
 - Mettre en place les actions préventives et correctives adéquates
- La communication au client de l'avancée du projet.

L'application de cette démarche dans le contexte spécifique de la maîtrise des contaminations de type fibres des produits pour le marché japonais contribue à la construction d'une relation commerciale forte et durable. Ce travail permet au service production de s'améliorer et d'optimiser ses méthodes et ses procédés et au personnel de gagner en compétences.

La qualité Japon requiert un travail important afin d'atteindre un niveau élevé et des exigences qui ne sont pas toujours rencontrés avec d'autres marchés. Mais cela est aussi une véritable opportunité d'amélioration du fonctionnement d'un service de production pharmaceutique.

Références bibliographiques

- [1] Lyon-métropole CCI [En ligne]. Lyon (France). CCI France-Japon. 2017. Distribution en grands magasins et clientèle japonaise [consulté le 16 nov. 2021 ; cité le 16 nov. 2021]. [38 diapositives]. Disponible sur : https://www.lyon-metropole.cci.fr/upload/docs/application/pdf/2017-07/presentation_grands_magasins_et_clientele_japonaise_-_bilan_bonjour_france_2017.pdf
- [2] Sugiyama H, Sukowski L, Schmidt R. "Japan Quality" in Pharmaceutical Technical Operations Part I: Understanding differences in quality expectations between Western and Japanese markets. *Die Pharmazeutische Industrie*. 2011 Jan;73(4):754-758.
- [3] Sugiyama H, Sukowski L, Schmidt R. "Japan Quality" in Pharmaceutical Technical Operations Part II: Building a blueprint for better performance in the Japanese market. *Die Pharmazeutische Industrie*. 2011 Jan;73(5):912-918.
- [4] Linker J, Meier J. *Le Modèle Toyota : 14 Principes qui feront la réussite de votre entreprise*. 1e éd. Paris (FR): Pearson ; 2009. 474 p.
- [5] Politzki ER. *Pharmazeutische Produkte und ihre Herstellungsprozesse vor dem Hintergrund des europäischen und japanischen Kulturbegriffs von Qualität (Liens entre les concepts culturels de qualité européens et japonais et les procédés de fabrication des produits pharmaceutiques)* [thèse de doctorat en ligne]. Zurich (CH); ETH Zürich; 2007. Disponible sur: <https://doi.org/10.3929/ethz-a-005377909>
- [6] Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. *Data Book 2010*. 1e éd. Tokyo (JP): Japan Pharmaceutical Manufacturers Association; 2010. 97p.
- [7] Ministère Japonais de la Santé, du Travail et des Affaires sociales. *Comparaison internationale d'espérance de vie* [en ligne]. Tokyo (JP) : Ministère Japonais de la Santé, du Travail et des Affaires sociales ; 2010 [consulté le 16 nov 2021]. Disponible sur : <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life07/03.html>
- [8] Ministère Japonais de la Santé, du Travail et des Affaires sociales. *Rapport sur la promotion des médicaments génériques* [en ligne]. Tokyo (JP) : Ministère Japonais de la Santé, du Travail et des Affaires sociales ; 2010 [consulté le 16 nov 2021]. Disponible sur : https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoku/iryoku/kouhatu-iyaku/index.html

- [9] Tsuji K, Tsutani K. Approval of new drugs 1999-2007: comparison of the US, the EU and Japan situations. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Jun;35(3):289-301.
- [10] Tsuji K, Tsutani K. Follow the leader. *Nature*. 2008 Jun 12;453(7197):851-2.
- [11] Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, Yasuda K, Sugiyama Y, Ono S. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Feb;87(2):212-8.
- [12] George ML, Rowlands D, Price M, Maxey J. *The Lean Six Sigma Pocket Toolbox*. 1e éd. New York (US): McGraw-Hill; 2005. 290 p.
- [13] Iizuka Y, Jido D. *Entreprise Overcoming JSO*. Practice series 3: Basic thinking of Total Quality Management Conference; 2005; Tokyo (JP): Japanese Standards Association; 2005.
- [14] Gakken Co. *Japan as it is: A bilingual Guide*. 3e éd. Tokyo (JP): Gakken Co.; 1996. 368 p.
- [15] Turpin D. Japanese approaches to customer satisfaction: Some best practices. *Long Range Planning*. 1995 Jun;28(3):8-90.
- [16] Nussbaum B. I can't Work This Thing! *Business Week*. 1991 apr 29.
- [17] Drucker P. *Management*. 1e éd. Londres (UK): Heinemann Professional; 1974. 576 p.
- [18] Levitt T. Growth and Profits Through Planned Marketing Innovation. *Journal of Marketing*. 1960 apr;24(4):1-8.
- [19] Mizuguchi K. Customer satisfaction. *Journal of Japanese Trade and Industry*. 1992;(2):28-29. Disponible sur : https://www.jef.or.jp/journal/pdf/marketing_9203.pdf
- [20] Pucik V. Managing Japan's white-collar workers. *Euro-Asia Business Review*. 1985 jan;(4):16-19.
- [21] Matsushita K. *People Before Products: The Human Factor in Business*. 1e éd. Tokyo (JP): PHP Institute; 1992. 191 p.
- [22] Horovitz J, Panak M. *Total Customer Satisfaction: Lessons from 50 European Companies With Top Quality Service*. 1e éd. Upper Saddle River (US): Financial Times – Pitman; 1992. 480 p.

[23] Formation d'entrée et documents internes de résultats (Période 2015 – 2020) [Ensemble de documents de résultats]. Semoy (FR) : Merck Semoy. 2021.

[24] Wikipedia [En ligne]. Fibre. [consulté le 16 nov 2021] ; [environ 7 écrans]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Fibre>

[25] European Medicines Agency. ICH guideline Q12 on technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management - Step 5. Amsterdam (NL): European Medicines Agency. EMA/CHMP/ICH/804273/2017. 2020 mar 04.

[26] Fashionlaboratory.org [En ligne]. Fashion Laboratory ; 2013. Identification de fibres par microscopie [consulté le 16 sept 2021] ;[11 diapositives]. Disponible sur : http://www.fashionlaboratory.org/images/pratiques/p2_or_fr_Identification_de_fibres_par_microscopie.pdf

[27] Association des amis de l'atelier du temps passé [En ligne]. Reconnaissance des fibres textiles [consulté le 16 nov 2021 ; cité le 16 nov 2021] ;[environ 10 écrans]. Disponible sur: <http://www.3atp.org/reconnaissance-des-fibres-textiles>

[28] Cowart S, Cummins L. Physical Aspects of Forensic Science Conference; Fiber Analysis. 2001. [consulté le 16 nov 2021] ;[53 diapositives]. Disponible sur : <https://studylib.net/doc/9395802/fiber-analysis>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) ...Tiberiu-Andrei STEFANOVICI.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21302297

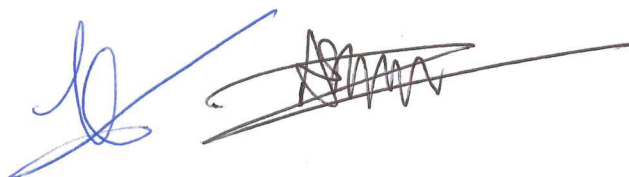
N° Thèse : 8

Nom et Prénom : STEFANOVICI Tiberiu-Andrei

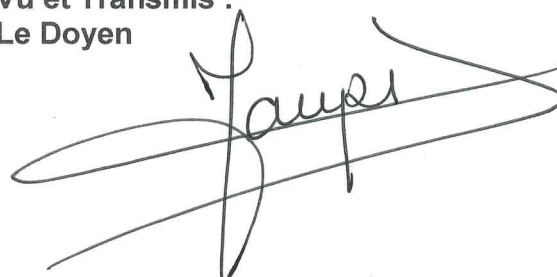
Sujet : Gestion des contaminations dans un atelier de production de formes sèches
pharmaceutiques à destination du marché japonais

Tours, le : 25/02/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : STEFANOVICI Tiberiu Andrei

N° 8

TITRE DE LA THÈSE

Gestion des contaminations dans un atelier produisant des formes sèches pharmaceutiques à destination du marché japonais

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Dans un contexte de production pharmaceutique, les normes en vigueur garantissent la mise sur le marché des produits sûrs, efficaces et conformes. Cependant, il est possible d'observer que les attentes de qualité des produits par les patients sont aussi fortement dépendantes de critères et de préférences locales liés à des caractéristiques culturelles spécifiques.

Ainsi, le marché japonais est notamment très attentif au détail et à l'esthétique des produits. Travailler avec ce client nécessite de construire le procédé de production dans un but de maîtrise de la qualité et cela n'est possible qu'avec un travail en étroite collaboration avec lui et avec une prise en compte de ses attentes. Avec un outil de production standard, la production de formes sèches avec un niveau de qualité en adéquation avec les demandes du marché japonais est possible.

L'objectif de ce travail est l'amélioration de la qualité, et cela par la gestion des contaminations des comprimés par différents défauts liées aux fibres textiles et cheveux. Il s'agit de défauts esthétiques rédhibitoires et leur maîtrise est un impératif.

Un état des lieux des facteurs pouvant favoriser la contamination des comprimés est réalisé ainsi que la mise en place de méthode d'identification des défauts avec les méthodes adéquates pour une application en routine. Enfin les mesures préventives et correctives mises en place pour la réduction du risque de contamination sont présentées.

Cette démarche d'analyse est applicable à d'autres défauts rencontrés et nécessitant une maîtrise du risque.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Qualité Japon, contamination, fibre, fabrication, production, amélioration continue, service client, analyse de risque, culture, formation, analyse, caractérisation

JURY

Président : Dr. Emilie ALLARD-VANNIER, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - Tours

Membres : Dr. Arnaud DUIGOU, Pharmacien-Ingénieur, Responsable Validation et Amélioration des Procédés Pharmaceutiques – Merck Santé – Semoy

Dr. Hervé MARCHAIS, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie - Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 25/02/2022 à la Faculté de Pharmacie de Tours