

2021-2022

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**L'excellence opérationnelle et le
développement durable dans
l'industrie pharmaceutique**

BALASKA Karine |

Sous la direction de Pr Denis SÉRAPHIN |

Membres du jury

Pr Marie-Claire VENIER-JULIENNE | Président

Pr Denis SÉRAPHIN | Directeur

M. Benjamin EMERY | Membre

Soutenue publiquement le :
30 septembre 2022



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELF JESSICA	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Héléne	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Héléne	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine

"La Faculté de Santé déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation."

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée **BALASKA Karine**

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiante le **12 / 09 / 2022**

REMERCIEMENTS

À madame le Professeur Marie-Claire VENIER-JULIENNE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

À monsieur le Professeur Denis SÉRAPHIN,

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ma thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

À monsieur Benjamin EMERY,

Pour avoir accepté de juger mon travail et pour l'honneur que tu me fais de ta présence. Je te remercie d'avoir été mon mentor dans l'industrie pharmaceutique et d'avoir contribué à ce que je suis aujourd'hui.

À mes parents pour votre soutien constant et pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises.

À mes sœurs avec qui je partage tout.

À mes amis et aux anciens collègues pour les bons moments passés ensemble. Je remercie tout particulièrement Carine si prompte à me motiver pour ma thèse et Pierre pour les échanges utiles concernant les thématiques de cette thèse.

Enfin,

À mon époux Mathieu, ton soutien indéfectible à travers tes paroles et tes actes m'ont permis d'appréhender ce travail sereinement. Je te dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et de mon amour.

Plan

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

CHAPITRE 1. LE CONTEXTE ENVIRONNEMENTAL, REGLEMENTAIRE ET ECONOMIQUE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1. Contexte environnemental : le péril environnemental

- 1.1. Le péril environnemental : origines
- 1.2. Le péril environnemental : une prise de conscience progressive
 - 1.2.1. Constatations scientifiques
 - 1.2.2. Réactions politiques
- 1.3. Sensibilisation publique
- 1.4. Le péril environnemental : état des lieux actuel
 - 1.4.1. L'environnement dans le monde
 - a) Les limites planétaires
 - b) Le rapport du GIEC
 - 1.4.2. L'environnement en France
 - a) Air
 - b) Eau
 - c) Sol
 - d) Biodiversité
 - e) Ressources naturelles
 - f) Risques naturels et technologiques
 - g) Polluants chimiques autres
- 1.5. Le péril environnemental : un enjeu pour l'industrie pharmaceutique
 - 1.5.1. Une exigence éthique
 - 1.5.2. Une exigence des usagers
 - 1.5.3. Une exigence réglementaire
 - a) Règlements
 - b) Acteurs de la réglementation

2. Contexte économique : une rentabilité attaquée

- 2.1. Coûts de recherche et de développement
- 2.2. Remboursement et fixation du prix du médicament
- 2.3. Des blockbusters aux génériques
 - a) Concurrence accrue

3. Contexte réglementaire de l'industrie pharmaceutique : un cadre strict

- 3.1. Nécessité croissante de réglementer l'industrie pharmaceutique
 - 3.1.1. Croissance de l'industrie pharmaceutique
 - 3.1.2. Scandales sanitaires
- 3.2. Réglementation en France
 - 3.2.1. Expérimentation thérapeutique : les essais cliniques
 - 3.2.2. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)
 - 3.2.3. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

CHAPITRE 2. L'EXCELLENCE OPERATIONNELLE : VERS UNE INDUSTRIE PLUS PERFORMANTE

1. Les origines de l'excellence opérationnelle

- 1.1. Ère préindustrielle
- 1.2. Le Taylorisme
- 1.3. Le Fordisme
- 1.4. Limite de ces organisations
- 1.5. Du Toyotisme au Lean

2. Les concepts de l'excellence opérationnelle

- 2.1. Définir la valeur
- 2.2. Visualisation de la chaîne de valeur
- 2.3. Flux continu
 - 2.3.1. Muri
 - 2.3.2. Mura
 - 2.3.3. Muda
- 2.4. Le Takt-time
- 2.5. L'amélioration continue
 - 2.5.1. La roue de Deming ou PDCA
 - 2.5.2. Le Kaizen

3. Les basiques de l'excellence opérationnelle

- 3.1. Management de la performance
 - 3.1.1. Fixer un objectif
 - a) Importance de fixer un objectif
 - b) La rédaction d'un objectif
 - c) Exemples de définition d'objectifs
 - d) Autres types d'objectifs
 - 3.1.2. Créer un support visuel
 - 3.1.3. Animation de la performance
- 3.2. Résolution de problèmes
 - 3.2.1. La définition du problème ou le QQQQCCP
 - 3.2.2. La formulation du problème
 - 3.2.3. La collecte de données
 - 3.2.4. Le diagramme d'Ishikawa ou diagramme des 6M
 - 3.2.5. Le 5 pourquoi ou l'arbre des causes
 - 3.2.6. Corrective And Preventive Action (CAPA)
 - 3.2.7. Revue d'efficacité de la CAPA
- 3.3. Le 5S
- 3.4. Les standards de travail
- 3.5. Management visuel
- 3.6. Gemba walk
- 3.7. Trouver du temps pour effectuer ces tâches : le Leader Standard Work

CHAPITRE 3. LE DEVELOPPEMENT DURABLE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1. Système de Management Environnemental (SME)

- 1.1. Mesures générales
- 1.2. Inventaire des effluents aqueux et gazeux
- 1.3. Plan de gestion des risques
- 1.4. Recyclage des déchets
- 1.5. Efficacité énergétique
- 1.6. Emballages

2. Production : traitement des effluents

- 2.1. Traitement des effluents aqueux
 - 2.1.1. Techniques intégrées

- 2.1.2. Récupération des polluants à la source
- 2.1.3. Prétraitements des effluents aqueux
 - a) Homogénéisation
 - b) Neutralisation
 - c) Séparation physique
- 2.1.4. Traitement primaire des effluents aqueux : décantation, coagulation-floculation
- 2.1.5. Traitements secondaires biologiques des effluents aqueux
 - a) Boues activées
 - b) Bioréacteur à membranes
- 2.1.6. Traitement des boues
 - a) Conditionnement
 - b) Épaississement/déshydratation
 - c) Stabilisation
 - d) Séchage
 - e) Incinération
- 2.1.7. Traitements tertiaires
 - a) Élimination de l'azote
 - b) Déphosphoration
- 2.1.8. Autres techniques
- 2.1.9. Valeurs Limites d'Émissions (VLE)
- 2.2. Traitement des effluents gazeux
 - 2.2.1. Techniques intégrées
 - a) Exemple des NO_x
 - 2.2.2. Récupération des polluants à la source
 - a) Exemple de l'émission diffuse des composés organiques volatiles (COV)
 - 2.2.3. Traitements secondaires
 - a) Techniques de récupération
 - b) Techniques oxydatives pour les COV, furanes, dioxines
 - c) Techniques réductives pour les NO_x et les SO_x
 - 2.2.4. Valeurs Limites d'Émission (VLE)

3. Chaîne d'approvisionnement

4. Médicaments

4.1. Médicaments inutilisés

4.2. Résidus de médicaments

5. Écologie industrielle et territoriale

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

ANNEXES

Liste des abréviations

AEM	Agence Européenne du Médicament
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
COT	Carbone Organique Total
COV	Composés Organiques Volatiles
DBO	Demande Biochimique en Oxygène
DCO	Demande Chimique en Oxygène
DREAL	Direction Régionale de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement
LEEM	Les Entreprises du Médicament
MES	Matières En Suspension
NEA-MTD	Niveaux d'Émissions Associées aux Meilleures Techniques Disponibles
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OST	Organisation Scientifique du Travail
PPRT	Plan de Prévention des Risques Technologiques
SME	Système de Management Environnemental
TMS	Troubles Musculo-squelettiques
TPS	Toyota Production System
TRS	Taux de Rendement Systémique

Introduction

Des remèdes médiévaux à l'industrie pharmaceutique moderne, le médicament est devenu une thérapeutique centrale de la plupart des maladies fréquentes. Après avoir connu une modernisation et une croissance exponentielle jusque dans les années 2000, l'industrie pharmaceutique évolue dans un marché du médicament plus concurrentiel, mettant en jeu la rentabilité des entreprises du médicament. À cette réalité économique s'ajoute un des plus grands défis de l'humanité : le péril environnemental. L'industrie pharmaceutique fait face au péril environnemental pour prendre en compte ses propres exigences éthiques, celles des usagers du médicament ainsi que les obligations réglementaires. En plus des enjeux économiques et environnementaux que toutes les industries doivent surmonter, la particularité de l'industrie pharmaceutique est qu'elle s'inscrit dans un cadre spécifique fortement réglementé. De fait, à la suite de plusieurs scandales sanitaires et devant l'augmentation majeure du nombre de spécialités découvertes, les politiques publiques françaises et européennes ont de plus en plus réglementé l'industrie du médicament.

Le contexte économique difficile se traduit sur le terrain par la mise en place d'une politique d'excellence opérationnelle depuis les années 2000 dans l'industrie pharmaceutique. Bien que connus par beaucoup d'entreprises, les principes de l'excellence opérationnelle sont encore à diffuser chez certaines grandes et moyennes entreprises et chez beaucoup de petites entreprises. En améliorant les pratiques à chaque étape de la fabrication du médicament, l'excellence opérationnelle augmente la rentabilité des entreprises du médicament en réduisant les coûts et les délais de production tout en améliorant la qualité des médicaments produits. Le contexte écologique périlleux, quant à lui, a mené l'industrie pharmaceutique à renforcer sa politique environnementale au travers notamment de techniques de traitements d'effluents qui visent à minimiser son impact environnemental mais également au travers de mesures concrètes utilisées à chaque étape de la conception du médicament.

Le pharmacien est au cœur de l'industrie du médicament. Les réglementations obligent le pourvoi de postes clés par un pharmacien uniquement, afin de garantir la qualité et la sécurité patient du médicament. Au-delà de l'aspect réglementaire, le pharmacien se place comme un « leader » de cette industrie en pleine mutation. Non seulement garant des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) par sa connaissance globale du médicament, il est aussi le moteur de

décisions stratégiques des entreprises du médicament permettant d'appréhender ses enjeux économiques et environnementaux.

Dans un premier chapitre sera exposé le contexte environnemental, économique et réglementaire dans lequel l'industrie pharmaceutique évolue. L'excellence opérationnelle comme réponse au contexte économique difficile sera présentée dans le chapitre 2. Dans un troisième et dernier chapitre, les mesures environnementales mises en place par l'industrie du médicament seront décrites.

Chapitre 1. Le contexte environnemental, réglementaire et économique de l'industrie pharmaceutique

1. Contexte environnemental : le péril environnemental

1.1. Le péril environnemental : origines

L'environnement se définit par « l'ensemble des conditions naturelles et culturelles qui peuvent agir sur les organismes vivants et les activités humaines » (1). L'interaction avec l'environnement caractérise la vie humaine et évolue depuis ses origines : chasse, cueillette, agriculture, urbanisation, artisanat. Un changement majeur dans cette interaction s'opère avec la première révolution industrielle de la fin du 18^{ème} siècle en Angleterre, qui se caractérise par la mécanisation de la production de biens utilisant initialement la force de la vapeur d'eau issue de la combustion du charbon (2). L'industrie se définit à présent comme « l'ensemble des activités économiques ayant pour objet l'exploitation des richesses minérales et des sources d'énergie, la transformation des matières premières en produits fabriqués » (3). Un développement économique rapide accompagne la croissance exponentielle de la productivité en Europe et en Amérique du Nord grâce à l'industrialisation des activités humaines (textile, chimie, métallurgie, automobile notamment) (4). La « marche du progrès » améliore grandement la qualité de vie des habitants des pays industrialisés en diminuant la pénibilité de certains métiers, en fournissant des biens de consommation plus abordables, en facilitant la communication et en rendant accessibles au plus grand nombre des traitements pharmaceutiques (5). En effet, du Moyen Âge jusqu'au 18^{ème} siècle les apothicaires concoctaient les remèdes manuellement (6), ce qui limitait leur quantité ainsi que leur qualité, le produit n'étant pas standardisé (les manuscrits de recettes sont peu fiables en l'absence d'une imprimerie développée). Les remèdes des apothicaires, qui complètent des thérapies non-médicamenteuses inefficaces (saignées, purgation), sont en nombre très limité jusqu'à la fin du 18^{ème} siècle, et leur posologie est imprécise en l'absence de poids-étalon international. Le développement de la chimie à la fin du 18^{ème} siècle, couplé au développement industriel (mécanistique) lève les freins évoqués précédemment et fait entrer la pharmacie dans son ère moderne (7). Les travaux de François Magendie et Joseph Pelletier font émerger la notion de principe actif et donc celle, non plus de remède, mais de médicament. Au cours du premier âge industriel (1800-1930), plusieurs nouveaux médicaments sont découverts et produits à grande échelle (quinine, vaccins antirabiques, insuline). Le deuxième âge industriel

(1930-1980) voit une explosion des découvertes médicamenteuses avec l'apparition d'essais cliniques systématiques permettant une autorisation de mise sur le marché et un remboursement. Après 1980, le troisième âge industriel révèle un épuisement du modèle de recherche et développement local au sein de chaque laboratoire devant l'énorme augmentation de son coût. L'apparition des génériques, l'externalisation de la recherche et développement ainsi que la recherche d'un nouveau paradigme avec les biotechnologies caractérisent ce troisième âge industriel (8).

Les avancées immenses apportées par l'industrialisation des activités humaines dans le progrès de la science et la qualité de vie des personnes ne doivent néanmoins pas occulter les nombreux impacts environnementaux négatifs, c'est-à-dire les pollutions, qui les accompagnent. Le formidable développement de l'industrie se regarde à présent à l'aune du développement de la pollution. La définition de l'industrie donnée plus haut souligne les nécessaires exploitations des richesses minérales et des sources d'énergie ainsi que la transformation des matières premières. Ainsi, deux effets centraux sur l'environnement émergent d'emblée en définissant simplement ce qu'est l'industrie : le prélèvement des ressources naturelles (matières premières et ressources minérales) et la production d'énergie (fossile ou durable). En 1820, un des premiers médicaments fabriqués à une échelle industrielle mondiale est le sulfate de quinquina. Environ 38 tonnes d'écorce de quinquina sont nécessaires pour produire une tonne de sulfate de quinine et jusqu'à 800 tonnes sont extraites annuellement des forêts d'Amérique du sud puis d'Indonésie pour être transformées et vendues dans le monde entier et notamment aux colons européens pour traiter le paludisme durant les conquêtes coloniales (9). La déforestation importante dès 1820 et la transformation dirigée d'écosystèmes locaux pour répondre à une production industrielle illustre l'implication dès ses origines de l'industrie pharmaceutique dans le progrès thérapeutique mais également dans l'altération de l'environnement. De manière plus générale, depuis la révolution industrielle, l'environnement subit une pression croissante notamment par l'extraction et la combustion de charbon ainsi que par l'émission atmosphérique de vapeur d'eau et de dioxyde de carbone qui sont des gaz à effet de serre, à l'origine du réchauffement climatique. L'utilisation du pétrole comme nouvelle énergie à la fin du 19^{ème} siècle augmente ces émissions. Après la seconde guerre mondiale, La Grande Accélération (10) désigne l'accélération du développement économique mondial et des activités humaines. Les ressources naturelles sont alors de plus en plus utilisées et les pollutions industrielles multiples augmentent.

1.2. Le péril environnemental : une prise de conscience progressive

1.2.1. Constatations scientifiques

L'effet de serre de l'atmosphère est montré par de Saussure et Fourier au cours du 18^{ème} siècle et démontré par Arrhénius en 1896. Arrhénius implique la vapeur d'eau et le dioxyde de carbone dans l'effet de serre et lie donc le développement de l'industrie, qui en émet beaucoup, au réchauffement climatique (11) mais ses travaux ne suscitent pas beaucoup d'inquiétude dans la communauté scientifique, Arrhénius lui-même y voyant plutôt l'occasion pour l'humanité de contrer les baisses de température des futures époques glaciaires. La courbe de Keeling débutant en 1958 montre chaque année une augmentation de concentration du dioxyde de carbone atmosphérique et est citée à de nombreuses reprises par les scientifiques du monde entier. En 1972, le rapport Meadows intitulé « The limits to growth » explique le danger d'une croissance infinie dans un environnement qui possède des ressources finies non renouvelables et l'altération irréversible de celui-ci. Il évoque la possibilité d'une future « croissance zéro » (12). Wallace Broecker avertit en 1975 dans la revue *Science* sur l'imminence d'un réchauffement planétaire (« global warming ») en raison des émissions de dioxyde de carbone anthropogéniques (13), de même que le rapport Charney de l'Académie des sciences américaines remis au président américain Carter (14).

1.2.2. Réactions politiques

Le rapport Brundtland rédigé et présenté à l'occasion de la Commission mondiale sur l'environnement et le développement de l'ONU en 1987 (15), évoque pour la première fois la notion de « sustainable development » traduite par « développement durable » et définie comme « un mode de développement qui répond aux besoins des générations présentes, sans compromettre la capacité des générations futures de répondre aux leurs ».

Les nombreuses alertes de la communauté scientifique mondiale aux décideurs politiques aboutissent en 1988 à la création du Groupe d'experts Intergouvernemental sur l'Évolution du Climat (GIEC) (16). Cette création fut décidée par deux organisations de l'ONU : le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE) et l'Organisation Météorologique Mondiale (OMM). Le GIEC se compose de trois groupes d'éminents scientifiques qui travaillent chacun sur l'un des trois sujets suivants : l'évaluation des aspects scientifiques du fonctionnement et de l'évolution du climat, la vulnérabilité des systèmes socio-économiques et naturels aux changements climatiques et les possibilités d'adaptation, les solutions envisageables pour limiter les changements climatiques et leurs effets négatifs. Les rapports du GIEC publiés tous

les 5-7 ans sont des aides à la décision pour les décideurs politiques mais ne sont en aucun cas coercitifs. Des conférences décennales de l'ONU appelées « sommets de la terre » se tiennent depuis 1972. À la suite du sommet de 1992 à Rio et de la création de la Convention Cadre des Nations Unies sur les Changements Climatiques (CCNUCC), trois Conférences des Parties (COP) voient le jour dont une sur les changements climatiques. Ce sont des réunions annuelles des États visant à fixer des objectifs climatiques mondiaux. Le protocole de Kyoto de 1997 (COP3) a fixé pour les États signataires des objectifs de réduction de gaz à effet de serre contraignants plus ou moins respecté selon les pays. L'Accord de Paris de 2015 (COP21) crée l'Agenda 2030 qui fixe 17 Objectifs de Développement Durable (ODD) dont celui de limiter le réchauffement climatique à moins de 1,5°C comparé aux niveaux préindustriels d'ici 2100. Les COP suivantes dont celle de Glasgow de 2021 (COP 26) ont également fixé des objectifs tels que la réduction de l'utilisation des énergies fossiles, la limitation de la déforestation, l'aide aux pays en développement.

1.2.3. Sensibilisation publique

Au-delà des scientifiques et des décideurs politiques, la société dans son ensemble prend conscience du péril environnemental au 20^{ème} siècle (17). Les pollutions chimiques de la biosphère étaient déjà visibles depuis le 19^{ème} siècle : cheminées industrielles, pollution des cours d'eau. La démonstration de la durabilité de l'effet sur la biosphère des explosions des bombes nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki choque encore davantage l'opinion publique. La deuxième guerre du Vietnam de 1954 à 1975 montre au monde entier comment les bombardements d'herbicides de synthèse affectent immédiatement et durablement l'environnement local. D'autres événements retentissants comme la dénonciation par la biologiste américaine Carson en 1962 des pesticides qui détruisent les écosystèmes (18), l'alerte sur la surpopulation menaçant d'épuisement les ressources naturelles par Ehrlich en 1968 (19), la catastrophe nucléaire de Tchernobyl en 1986 ou encore les grandes « marées noires » de 1999-2000, mettent sérieusement en lumière le péril environnemental. Par exemple, deux organisations non-gouvernementales notables résultent de cette prise en main citoyenne du péril environnemental aux EUA : le World Widelife Fund en 1961 et Greenpeace en 1971.

1.3. Le péril environnemental : état des lieux actuel

Le péril environnemental est l'altération de l'environnement (air, eau, sol, biodiversité) par des modifications quantitatives (surprélèvement et surutilisation) et qualitatives (introduction de polluants), mettant en péril l'existence humaine.

1.3.1. L'environnement dans le monde

a) Les limites planétaires

En 2009, Johan Rockström et son équipe proposent le modèle des limites planétaires (20). Celles-ci délimitent un espace de développement sûr pour l'humanité. Dépasser ces limites pourrait mener à un changement irréversible planétaire rendant la terre plus inhospitalière : l'intégrité des écosystèmes et des systèmes socio-économiques humains et le bien-être humain seraient remis en cause. Ce modèle vise à simplifier et clarifier le fonctionnement global de la terre en ciblant les processus naturels clefs, afin d'assister les décideurs politiques. Paraissant annoncer un avenir sombre, les auteurs soulignent l'existence de solutions connues et tout à fait réalisables pour restaurer l'intégrité environnementale. Rockström définit neuf limites planétaires, c'est-à-dire, neuf processus biophysiques ayant un impact sur le fonctionnement de la terre :

- Le changement climatique
- L'érosion de la biodiversité
- La perturbation des cycles biogéochimiques de l'azote et du phosphore
- Le changement d'utilisation des sols
- L'acidification de l'océan
- La surutilisation mondiale d'eau douce
- L'appauvrissement de l'ozone stratosphérique
- L'augmentation des aérosols dans l'atmosphère
- L'introduction d'entités nouvelles dans la biosphère

Le concept de limites planétaires est reconnu par les Nations Unies, l'Agence Européenne pour l'Environnement, la Commission Européenne et par le Gouvernement Français.

En 2009, les chercheurs de l'équipe de Johan Rockström estimaient que 3 des limites avaient déjà été franchies : le changement climatique, l'érosion de la biodiversité et la perturbation du

cycle biogéochimique de l'azote. En 2015, dans un deuxième article actualisant leurs travaux, les chercheurs indiquent une aggravation de la situation environnementale puisque le cycle biogéochimique du phosphore est perturbé au-dessus du seuil ainsi que le changement d'utilisation des sols (21). En janvier 2022, une cinquième limite planétaire est franchie d'après Rockström et son équipe : l'introduction d'entités nouvelles dans la biosphère (22).

b) Le rapport du GIEC

Le dernier rapport du GIEC (le sixième) publié en avril 2022 dresse un état des lieux du réchauffement climatique mondial mais également des différents impacts de ce réchauffement tout en proposant des solutions pour le limiter (23). On constate une augmentation de 1,1°C de la température moyenne comparé à 1750 (période préindustrielle) avec une augmentation significative de la concentration en CO₂ atmosphérique (149% du niveau préindustriel en 2020 (24)). Le GIEC relie clairement et sans doute, l'augmentation du CO₂ atmosphérique due aux activités industrielles à l'augmentation, sans précédent sur 2000 ans, de la température.

Le GIEC décrit les conséquences environnementales du réchauffement climatique : hausse de la fréquence des événements météorologiques extrêmes (incendies, canicules, sécheresses, inondations, précipitations intenses) qui altèrent les cultures et déplacent les populations, extinction croissante des espèces avec une réduction sans précédent de la biodiversité, pénurie d'eau.

Plusieurs solutions sont proposées par le GIEC : sobriété énergétique individuelle, utiliser beaucoup plus d'énergie renouvelable, favoriser les transports collectifs, augmenter le financement des changements énergétiques et sociétaux, décarboner l'industrie. La dernière nous intéresse tout particulièrement ici, notamment pour l'industrie pharmaceutique : économie circulaire, recyclage des déchets, utiliser des procédés de production moins polluants.

1.3.2. L'environnement en France

a) Air

Gaz à effet de serre

L'augmentation trop importante et donc délétère, de l'effet de serre naturel indispensable à la vie s'explique par l'augmentation croissante des émissions de gaz à effet de serre dues aux activités industrielles humaines. Le réchauffement climatique résultant est de 1,1°C (23) en

moyenne dans le monde et de 1,4°C en moyenne en France métropolitaine (25). Le CO₂ contribue à 75 % aux émissions de gaz à effet de serre, le méthane à 12%, le protoxyde d'azote à 9% et les gaz fluorés à 4%.

Ce réchauffement provoque des événements climatiques extrêmes (canicules, sécheresses, inondations, cyclones), une érosion de la biodiversité, une montée du niveau de la mer, une acidification des océans (25).

La quantité d'émission de gaz à effet de serre maximale qu'il est possible d'émettre tout en ne dépassant pas l'objectif de réchauffement climatique de +2°C en 2100 définit le budget carbone et se situe autour de 3 tonnes équivalents CO₂ par an pour la France. Un Français en 2018 émet en moyenne 11 tonnes équivalents CO₂ par an (empreinte carbone).

Pollution de l'air extérieur

Le Centre Interprofessionnel Technique d'Étude de la Pollution Atmosphérique (CITEPA) est une association loi 1901 chargée par l'État de réaliser l'inventaire des émissions de gaz à effet de serre et des polluants atmosphériques (aérosols) émis sur le sol national. Le CITEPA classe les gaz polluants (hors gaz à effet de serre) en 4 catégories (26):

- Les gaz Acidifiant, Eutrophisant, et polluants Photochimiques (AEP) : SO₂, NO_x, Composés Organiques Volatiles Non Méthaniques (COVNM), CO, NH₃.
- Les métaux lourds dont la masse volumique dépasse 5g/cm³ : arsenic (As), cadmium (Cd), chrome (Cr), cuivre (Cu), manganèse (Mn), mercure (Hg), nickel (Ni), plomb (Pb), sélénium (Se), zinc (Zn).
- Les Polluants Organiques Persistants (POP) qui persistent très longtemps sans se dégrader : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP), les PolyChloroBiphényles (PCB), l'HexaChloroBenzène (HCB), les dioxines ou PolyChloroDibenzoDioxines (PCDD) / furanes ou PolyChloroDibenzoFuranes (PCDF)
- Les particules classées selon leur diamètre aérodynamique maximal : PM₁₀, PM_{2,5}, Particules Ultra Fines donc le diamètre est inférieur à 0,1 micromètre (PUF), le carbone suie.

Les particules fines de moins de 2,5 micromètres (PM_{2,5}) provoqueraient 48 000 décès prématurés en France (25) et la pollution atmosphérique coûterait 100 milliards d'euros par an à l'État d'après un rapport de 2015 (27). En effet, les aérosols présentent un risque pour la santé humaine car ils peuvent être inhalés ou avalés et donc provoquer des maladies cardiopulmonaires et digestives notamment.

Les polluants atmosphériques sont également des gaz à effet de serre et cet effet est de plus en plus documenté et surveillé.

En 2009, la concentration atmosphérique globale de la plupart des aérosols a doublé comparé à leur niveau préindustriel (20). Cependant, les émissions de pollution atmosphériques diminuent de 1990 à 2020 avec une amélioration importante de la qualité de l'air, sous le contrôle réglementaire qui s'accroît comme nous le verrons plus loin. Il existe néanmoins des dépassements réguliers d'émissions autorisées, industrielles notamment, selon les régions.

b) Eau

Eaux superficielles et souterraines

Les principales pollutions des eaux superficielles sont des pollutions chimiques (25) :

- Les macropolluants : nitrates (fertilisation des cultures), phosphates (fertilisations des cultures)
- Les micropolluants : pesticides, médicaments, des composés organiques volatiles (solvants industriels ou entretien), des perturbateurs endocriniens (HAP, plastifiants comme le bisphénol A et les phtalates, tensioactifs)

Les principales pollutions des eaux souterraines sont aussi des pollutions chimiques (28) :

- Les nitrates : 35% des eaux souterraines présentent une concentration en nitrates supérieure à la norme maximale
- Les pesticides : 45% des eaux souterraines présentent une concentration en pesticides supérieure à la norme maximale
- Les hydrocarbures (minéral, chlorés, HAP) : ils représentent 66% de la pollution chimique des eaux souterraines
- Les métaux et métalloïdes : ils représentent 20% de la pollution chimique des eaux souterraines
- Les médicaments à l'état de trace : le plus retrouvé est le paracétamol à hauteur de 7% des eaux souterraines françaises.

La pollution chimique des eaux diminue depuis 20 ans d'après l'État (28) : 63% des eaux de surface sont considérées en bon état chimique et 69% des eaux souterraines en 2015 (contre 43% et 59% respectivement en 2009).

Il existe un deuxième paramètre crucial à surveiller sur les eaux de surfaces et souterraines qui constitue une des limites planétaires : la quantité d'eau douce disponible, notamment d'eau potable. Quantitativement, 90% des masses d'eau souterraine sont en bon état et il n'existe pas de menace quantitative sur les eaux de surface (28), globalement et sur toute l'année : il peut cependant exister des tensions localement en été.

Littoral et eaux littorales

Littoral

Le principal danger pour le sol littoral est son artificialisation : 30% des terres sont artificialisées à moins de 500 m de la plage contre 6% en moyenne métropolitaine. L'érosion côtière due notamment à la montée des eaux liée au réchauffement climatique menace également le littoral.

Eaux littorales

La mer littorale (eaux côtières et eaux de transition) est menacée par la pollution chimique des nitrates, phosphates, hydrocarbures et déchets marins (plastique, pailles, coton-tiges).

51% des masses d'eau côtière ont un bon ou un très bon état écologique contre moins de 30% pour les masses d'eau de transition. 98,9% des sites de baignade ont une qualité suffisante. Les pollutions chimiques diminuent depuis 20 ans mais la production de plastique mondiale et française n'a pas diminué et occupe une place centrale dans les préoccupations environnementales des décideurs publics (25).

c) Sol

Le sol subit plusieurs menaces (25) :

- Diminution de la matière organique qu'il contient (réservoir de carbone organique).
- Diminution de la biodiversité (réservoir de biodiversité).
- Pollution chimique souvent d'origine industrielle : métaux et métalloïdes, hydrocarbures, cyanures, BTEX (Benzène, Toluène, Éthylbenzène et Xylène), solvants non halogénés.
- Changement d'utilisation des sols (qui constitue une limite planétaire) par artificialisation (surface non bâtie surtout) ou extension des surfaces agricoles, ce qui

provoque : déboisement, érosion, imperméabilisation, tassement, salinisation, glissement de terrain.

L'altération du sol met en péril les services écosystémiques qu'il rend à l'homme : fournir de la nourriture et de l'eau de qualité, participer à la biodiversité (réservoir d'espèces), lutter contre le réchauffement climatique (puits de carbone), réduire le risque d'inondations.

En France en 2018, d'après l'État, le territoire national compte 6800 sites pollués ou potentiellement pollués.

d) Biodiversité

La biodiversité désigne la diversité du monde vivant dans son ensemble selon 3 niveaux : diversité des gènes, des espèces et des écosystèmes (25). Elle désigne aussi les interactions dans chaque niveau et entre chaque niveau. En France, la biodiversité est mise sous pression par :

- Le changement climatique (migrations polaires d'espèces, fonte des glaciers)
- L'artificialisation des sols (diminution de la surface forestière ou agricole)
- L'agriculture intensive (engrais et monoculture)
- La pollution lumineuse (perturbation des migrations d'oiseaux)
- La fragmentation des milieux naturels
- Les espèces exotiques envahissantes (le Frelon asiatique, le Ragondin)
- La surexploitation d'espèces sauvages
- La pollution chimique domestique, agricole et industrielle.

L'érosion de la biodiversité amenuise les ressources naturelles dont l'homme a besoin : l'eau, la nourriture, le patrimoine génétique.

Sur les 132 habitats d'intérêt communautaire, 20% sont jugés dans un état favorable. La liste rouge nationale de l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN) et du Muséum National d'Histoire Naturel (MNHN) révèle que 19% des espèces recensées sont éteintes ou menacées en 2019 (29).

e) Ressources naturelles

Les ressources naturelles (environnementales) sont les parties de l'eau, de l'air, du sol et de la biodiversité, utiles aux activités humaines et donc utilisées. Ces ressources peuvent être renouvelables ou non (combustibles fossiles, minéraux) et incluent notamment (25):

- Les matières : minéraux non métalliques (sables, gravats, pierres de construction), minéraux métalliques, biomasse (produits agricoles, issus de la pêche, bois), combustibles fossiles, matières premières nucléaires,
- L'énergie : combustibles fossiles, biomasse combustible, matières premières nucléaires, eau, vent, soleil,
- L'eau,
- Les surfaces terrestres.

La consommation de matières a baissé depuis 30 ans avec la tertiarisation de l'économie mais en prenant en compte les matières qui permettent de produire et transporter les biens importés, c'est-à-dire l'empreinte matière, celle-ci a augmenté. La consommation énergétique globale a augmenté de 9% depuis 30 ans. La consommation d'eau est stable depuis 30 ans avec toujours des tensions estivales. Depuis 2010, 53 000 Ha de sol agricole ou de forêt, sont artificialisés chaque année.

f) Risques naturels et technologiques

Risques naturels

Les risques naturels sont les aléas naturels extrêmes risquant d'altérer l'environnement, la santé, l'économie et la sécurité. Ce sont principalement :

- Les inondations (2/3 des aléas naturels) et la submersion marine,
- Les tempêtes et les cyclones,
- Les feux de forêts, les éruptions volcaniques, les séismes et les mouvements de terrain.

Les aléas naturels très graves (> 10 morts ou > 30 millions d'euros de dommage matériels) se sont multipliés par 3,6 entre 1997 et 2017 (25), ce qui peut s'expliquer par l'aggravation de l'altération de l'environnement d'après le dernier rapport du GIEC de 2022 (23).

Risques technologiques

Les risques technologiques sont les risques liés aux activités humaines (technologiques) risquant d'altérer l'environnement, la santé, l'économie et la sécurité. Les activités humaines à risque d'accident technologique (risque aigu) sont principalement : les activités industrielles (chimie, nucléaire, mines), les grands barrages, le transport de matières dangereuses. Ces accidents peuvent être : des fuites de tuyauterie, des explosions, des incendies (30).

Depuis 30 ans, 40 000 accidents technologiques ont eu lieu en France et 1089 accidents « NaTech » résultant de l'effet d'un aléa naturel extrême sur une installation industrielle.

1.4. Le péril environnemental : un enjeu pour l'industrie pharmaceutique

1.4.1. Une exigence éthique

L'industrie pharmaceutique participe aux altérations environnementales (air, eau, sol, ressources naturelles, biodiversité) comme nous l'avons vu précédemment via :

- Ses émissions de gaz à effet de serre (CO₂ autour de 46 millions de tonnes de CO₂ par an (31), NH₄, NO_x, gaz fluorés avec ses procédés industriels ou le transport de matières premières),
- Ses émissions de polluants chimiques gazeux (COV avec les solvants notamment),
- Ses émissions de polluants chimiques liquides (composés azotés et phosphorés, métaux notamment selon les procédés industriels),
- Ses émissions de polluants chimiques solides (plastiques, emballages),
- Ses prélèvements de ressources naturelles.

Prenant acte de ces altérations environnementales, lutter contre elles devient un enjeu éthique pour l'industrie pharmaceutique. L'industrie pharmaceutique participe à la production des médicaments et contribue donc au bien-être humain. Ses décideurs saisissent donc l'importance cruciale de maintenir un bon état environnemental en limitant l'impact négatif de leur secteur sur les milieux naturels pour : maintenir la vie humaine (de leurs contemporains et des générations futures) et maintenir la biodiversité (toutes autres formes de vie : végétale, animale).

L'environnement doit rester fonctionnel, également pour continuer à fournir des matières premières.

1.4.2. Une exigence des usagers

L'image d'une entreprise « verte » qui ne pollue pas ou peu et contribue à la protection de l'environnement voire lutte contre le péril environnemental représente un atout commercial pour une compagnie pharmaceutique comme pour toute entreprise actuellement. D'autant que l'industrie pharmaceutique participe à la santé et au bien-être qui sont des thèmes associés à l'environnement. L'industrie pharmaceutique pâtirait particulièrement, en comparaison des autres secteurs économiques, d'une image de pollueur du fait son rôle central dans la santé des consommateurs.

Les Français sont de plus en plus sensibles aux questions environnementales d'après la dernière enquête du Centre de Recherche pour l'Étude et l'Observation des Conditions de vie (CRÉDOC) demandée par le Gouvernement (32). « Une sensibilité socle » s'installe puisque 55% des Français (chiffre le plus haut depuis la création de l'enquête en 2004) se considèrent assez sensibles aux conditions environnementales. Parmi 11 sujets préoccupant le plus les Français interrogés, la question environnementale arrive en deuxième.

D'après l'enquête « Camme » de l'INSEE de 2019 (33), les acteurs devant agir prioritairement pour la protection de l'environnement sont l'État puis les entreprises, devant les ménages (c'est-à-dire devant les individus eux-mêmes). Ceci souligne l'importance du rôle des entreprises et l'attente des Français envers les entreprises dans la lutte contre le péril environnemental.

L'industrie pharmaceutique saisit l'enjeu autour de son image d'acteur contre la dégradation environnementale et communique en ce sens. Les grands groupes multinationaux incluent tous des rubriques concernant l'environnement sur leurs sites internet.

1.4.3. Une exigence réglementaire

a) Règlements

La notion de risque

Le terme risque vient de l'italien « risco » et s'entendait comme risque assurantiel de perte de marchandises dans les expéditions maritimes dès le 13^{ème} siècle. Il entre dans le langage courant français au 16^{ème} siècle et désigne à la fois la probabilité du danger et les conséquences du danger (34). Pour les pays concernés, dès le 19^{ème} siècle, l'industrialisation crée du progrès

et donc de la richesse : la question majeure de la répartition de cette richesse se pose. S'ensuit progressivement un autre questionnement autour de la gestion des risques industriels devant la crise de confiance envers le progrès technique déclenchée par les accidents industriels qui jalonnent l'histoire de l'industrie. Ulrich Beck nomme cette observation la « rupture à l'intérieur de la modernité » (35). En 1794, la fabrique de poudre de Grenelle explose causant 1000 décès, ce qui permet de débiter la prise de conscience sur les risques des activités industrielles. Le ministère de l'Environnement en France est créé en 1971 puis la loi sur les Installations Classées pour la Protection de l'Environnement (ICPE) constitue en 1976 le premier socle juridique encadrant les impacts industriels sur l'environnement. Toute exploitation industrielle à risque de pollution, risque environnemental ou risque de nuisance est une ICPE. Toute ICPE doit, selon son risque environnemental, soit se déclarer, soit s'enregistrer soit demander l'autorisation au préfet avant sa mise en activité. En 1976, à la suite de la catastrophe de la ville de Seveso en Italie qui a contaminé plusieurs villages autour de l'usine de nuages de dioxine, la première directive européenne Seveso voit le jour en 1982, afin de prévenir ce type d'accident. L'explosion de l'usine AZF à Toulouse en 2001, qui répand du nitrate d'ammonium conduit à la loi « Risques » en 2003 relative à la prévention des risques naturels et technologiques notamment.

Parmi les risques des ICPE, les accidents industriels ou catastrophes industrielles ou risques technologiques ou accidents majeurs constituent les risques aigus des ICPE, relatifs à la directive Seveso et à la loi « Risques ». Le pendant de la directive Seveso pour les risques chroniques est la directive relative aux émissions industrielles (IED).

Directive Seveso 3

La directive 2012/18/UE dite Seveso 3 relative aux accidents majeurs impliquant des substances dangereuses, vise à prévenir tout nouvel accident majeur et distingue deux types de risques majeurs selon la quantité de matière dangereuse : seuil haut et seuil bas. Elle impose le recensement des sites à risque technologique majeur dans la liste des ICPE, des substances dangereuses et la mise en place de mesures de protection de l'environnement et des personnes.

Parmi les ICPE, les installations ayant le plus haut risque technologique sont classées Seveso (réglementation européenne) : la France en compte 1297 en 2017. Les établissements Seveso doivent réaliser des Études De Dangers (EDD) tous les 5 ans ainsi que des plans d'urgence de lutte contre d'éventuels sinistres : les Plans d'Opérations Internes (POI) et les

Plans Particuliers d'Intervention (PPI), tous les 3 ans. Une fois que l'EDD est réalisée et donc que les scénarios d'accidents majeurs ont été identifiés, l'établissement classé Seveso doit mettre au point une démarche de réduction des risques à la source au travers de mesures de réduction des risques préventives (prévenant l'accident) et protectrices (limitant l'effet de l'accident). Ces mesures de réduction des risques constituent l'essentiel du Système de Gestion de Sécurité (SGS) qui est soumis à l'accord de l'inspection des installations classées (36).

La Directive Seveso 3 (directive 2012/18/UE) et la loi « Risques » de 2003 identifient 3 effets des accidents technologiques : effet thermique (brûlures cutanées et des voies respiratoires), effet de surpression (lésions tympaniques et pulmonaires), effets toxiques (pollution chimique).

Loi « Risques »

La loi « Risques » de 2003 (30) dite loi Bachelot relative à la prévention des risques technologiques et naturels et à la réparation des dommages a augmenté les effectifs des inspecteurs des ICPE. En cas d'accident, la loi « Risques » a créé une Cellule d'Appui aux Situations d'Urgence (CASU) qui est issue de l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) et qui est donc constituée d'experts techniques de la gestion des risques. Concernant les études de dangers, leurs méthodes ont été fondamentalement revues et elles se sont généralisées : plus de 2000 sites en ont réalisé une. Ces études de danger précèdent la constitution d'un Plan de Prévention des Risques Technologiques. La loi « Risques » a durci la réglementation en matière d'informations aux riverains propriétaires ou locataires d'un bien immobilier bâti ou non bâti situé dans une zone à risque technologique et en matière d'information et de sécurité des salariés des usines. Pour les sites « Seveso seuil haut », la loi « risques » crée la Commission de Suivi de Site (CSS) composée de riverains et d'associations.

Concernant les ICPE à haut risque classés Seveso seuil haut, la loi « Risques » oblige les sites à constituer un Plan de Prévention des Risques Technologiques (PPRT). Les PPRT sont des outils de maîtrise de l'urbanisation passée et future et sont issus de l'EDD du site. Les PPRT visent à concilier la présence de sites industriels Seveso seuil haut sur des zones d'habitations de riverains en augmentant la sécurité de ces derniers, tout en permettant le développement des premiers. Le PPRT d'un site comprend 3 types de mesures principales : les mesures de réduction du risque à la source, des mesures foncières (expropriation, délaissement) ou des

travaux de renforcement sur l'urbanisation existante et des mesures restrictives sur l'urbanisation future. Quatre acteurs s'associent pour élaborer un PPRT : l'État via les services de l'inspection des ICPE (DREAL), les communes, les industriels, la CSS (riverains et associations).

Directive IED

Comme cela a été dit précédemment, les émissions industrielles des ICPE constituent un facteur de risque chronique d'altération environnementale (en dehors des accidents industriels auxquels la loi « Risques » et la directive Seveso 3 sont relatives). La directive 2010/75/UE relative aux émissions industrielles, dite IED, est une actualisation de directives sectorielles mais surtout une mise à jour de la directive 2008/1/CE relative à la Prévention et à la Réduction Intégrée de la Pollution, dite IPPC. La directive IPPC (première version en 1996) a créé 2 obligations pour les industries relevant de la directive : obtenir une autorisation ICPE et mettre en œuvre les Meilleures Techniques Disponibles (MTD) pour la prévention et la réduction intégrée de la pollution en suivant les documents européens Best REferences documents (BREFs). La nouvelle directive IED renforce les deux obligations issues de la directive IPPC, lie l'autorisation ICPE à chaque mise à jour des MTD, et enfin introduit directement dans la nomenclature ICPE les activités visées par la directive IED.

Code de l'environnement : transposition nationale

La loi « Risques » a été intégrée dans le code de l'Environnement et les directives européennes Seveso 3 et IED ont été transposées dans le code de l'Environnement aux livres I et V. Ce code a été créé en 2000 et inclut 7 livres :

- Livre Ier : dispositions communes
- Livre II : Milieux physiques
- Livre III : Espaces naturels
- Livre IV : Patrimoine naturel
- Livre V : Prévention des pollutions, des risques et des nuisances
- Livre VI : Dispositions applicables dans les départements et territoires d'Outre-mer
- Livre VII : protection de l'environnement en Antarctique

Il est l'un des 78 codes du droit Français

Charte de l'environnement

En plus de la Déclaration des Droits de l'Homme et du Citoyen de 1789, du préambule de la Constitution de 1946, de la Constitution de 1958, la Charte de l'Environnement a été incluse à la Constitution Française en 2005. Elle est constituée de 10 articles. Elle proclame notamment, à l'article 3, le devoir de toute personne de « prévenir les atteintes qu'elle est susceptible de porter à l'environnement ou, à défaut, en limiter les conséquences » (37).

b) Acteurs de la réglementation

Contrôle

Au sein du Ministère de la Transition Écologique (MTE), la Direction Générale de la Prévention des Risques (DGPR) et le Service des Risques Technologiques (SRT) assurent la lutte contre les pollutions industrielles et le respect du Code de l'Environnement et notamment de la législation des ICPE. La DGPR et le SRT élaborent la réglementation des ICPE et dirigent les services d'inspection qui contrôlent son application. Les préfets des départements qui sont placés sous l'autorité du Ministre en ce qui concerne les ICPE, sont responsables administrativement des inspections. Ces inspections sont menées par les Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement (DREAL). L'État, via les DREAL, contrôle l'application de la réglementation, autorise une activité ou peut refuser une autorisation d'activité, voire peut sanctionner une usine.

Recherche et expertise

L'Institut National de l'Environnement industriel et des RISques (INERIS) est un établissement public placé sous la tutelle du MTE. Il effectue des recherches et fournit des expertises sur les risques environnementaux de l'industrie à l'État. Les DREAL utilisent l'INERIS comme référent technique. L'INERIS peut également aider les entreprises industrielles dans leur démarche de prévention et de gestion des risques.

L'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) mène également des recherches sur les risques environnementaux notamment et donne des avis à l'État. Elle participe notamment à la délivrance de l'autorisation de certains produits pharmaceutiques avant leur mise sur le marché.

2. Contexte économique : une rentabilité attaquée

2.1. Coûts de recherche et de développement

La réglementation pharmaceutique stricte qui vient d'être présentée ici, se complexifie de plus en plus dans une « surenchère procédurale » (38). D'après le syndicat Les Entreprises du Médicament (LEEM), un nombre croissant d'indicateurs et de patients est requis par l'ANSM et l'AEM : il cite une étude américaine du PhRMA rapportant une augmentation de 57% des protocoles entre 2008 et 2013. De ce fait, la durée de conception du médicament s'est allongée. La durée entre le début de la recherche et l'arrivée sur le marché d'un médicament passe de 6-7 ans dans les années 1970 à 12-13 ans en 2008 aux EUA (39). Le coût de recherche et de développement d'un médicament est passé de 50 millions de dollars en 1970 aux à 1,2 milliards en 2008 selon une étude américaine (39).

43 DE L'IDÉE AU PRODUIT : GENÈSE D'UN MÉDICAMENT

Source : Leem

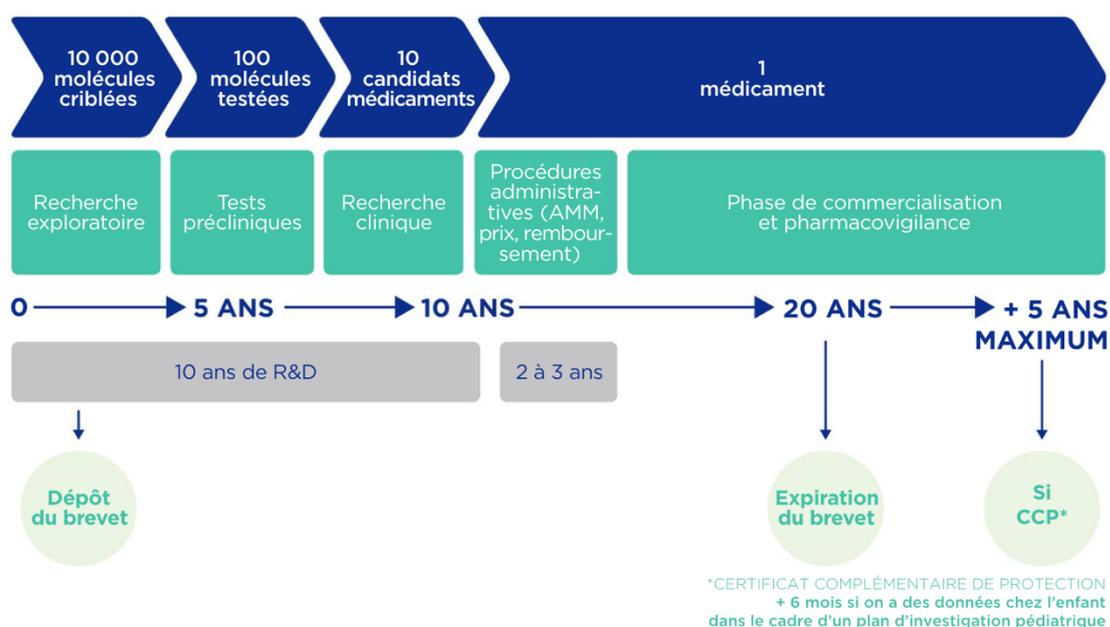


Figure 1 : étapes de conception d'un médicament (40)

2.2. Remboursement et fixation du prix du médicament

Une fois l'AMM obtenue, les laboratoires peuvent demander l'inscription du médicament sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables. Le remboursement aux patients est fait en France par l'assurance maladie à différents pourcentages selon le médicament : 100%, 65%, 30%, 15%. Avant la décision finale de remboursement, prise par l'Union Nationale des

Caisses d'Assurance Maladie (UNCAMF), la Commission de la Transparence (CT) évalue deux critères du médicament pour évaluer son éventuel remboursement :

- Le Service Médical Rendu (SMR)
- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Le remboursement des médicaments permet de rendre les usagers du médicaments solvables, c'est-à-dire en capacité de payer les médicaments ce qui peut amener les médecins à prescrire préférentiellement des médicaments remboursables et aux patients à les acheter en pharmacie préférentiellement. Obtenir le remboursement d'une spécialité pharmaceutique représente donc un enjeu majeur pour l'industrie pharmaceutique, et ce à un pourcentage le plus élevé possible. L'incertitude quant à son obtention constitue donc un risque commercial.

En parallèle du remboursement en France, le prix est administré (fixé) à la suite d'une négociation entre le laboratoire et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), et est donc limité. La rentabilité est donc limitée par la fixation des prix. Cependant, puisque beaucoup de médicaments sont remboursés, si l'UNCAM décide du déremboursement d'un médicament après réévaluation à la baisse de son ASMR par la CT (ce qui peut arriver), sa pérennité commerciale est sérieusement remise en cause.

2.3. Des blockbusters aux génériques

Les médicaments indiqués pour des maladies fréquentes qui touchent une large population cible, les « blockbusters », ont assuré aux « big pharma » une prospérité importante. Les profits réalisés étaient utilisés afin de financer la recherche et le développement des futurs « blockbusters », créant ainsi un cycle de prospérité jusque dans les années 2000. Ce modèle s'essouffle devant la difficulté de trouver des molécules innovantes avec un ASMR élevé pour des pathologies fréquentes qui ont déjà bénéficié de nombreuses découvertes de molécules depuis 60 ans. Ce modèle économique performant était aussi permis par la protection fournie par les brevets. Dès la découverte d'une molécule au stade de recherche fondamentale, un brevet était déposé et était valable pendant 20 ans. Or, à présent, comme cela a été présenté plus haut, le temps effectif de protection, qui démarre 1,5 ans après l'AMM en moyenne (obtenue après une dizaine d'années), est de 8,5 ans (40). Une fois le brevet inactif, le médicament peut être générique par d'autres laboratoires, ce qui abaisse le prix de vente puisque seuls les coûts de production sont pris en compte et pas les coûts de recherche et de développement.

2.4. Concurrence accrue

En plus des difficultés de rentabilité dues coûts de R&D, de limitation des prix de vente du médicament, de la perte de brevets protecteurs, les grands laboratoires historiques des pays les plus développés sont concurrencés par les laboratoires des pays en développement comme l'Inde et le Brésil. S'ils n'ont actuellement pas les moyens financiers et technologiques de lancer de nouveaux médicaments, ces nouveaux laboratoires sont capables de produire d'anciens médicaments qui ne sont plus brevetés aux standards de qualité de la FDA ou de l'AEM. Ces médicaments peuvent alors se retrouver sur le marché de pays développés et concurrencer les laboratoires de ces pays.

3. Contexte réglementaire de l'industrie pharmaceutique : un cadre strict

3.1. Nécessité croissante de réglementer l'industrie pharmaceutique

3.1.1. Croissance de l'industrie pharmaceutique

Au début du deuxième âge industriel (1930-1980), la recherche et la découverte de nouvelles molécules explosent (7). Dans les années 30-40, les industriels découvrent et produisent des vitamines, des hormones sexuelles, des sulfamides, des antihistaminiques, des corticostéroïdes. La production pharmaceutique initie sa massification avec le besoin en antibiotiques pour les soldats alliés de la seconde guerre mondiale. L'insuline, la pénicilline, la morphine sont produites en masse. La croissance économique énorme de l'après-guerre dans les pays industrialisés en reconstruction permet un enrichissement des industriels, mais également des consommateurs mettant en adéquation l'offre et la demande de médicaments : le marché pharmaceutique croit.

3.1.2. Scandales sanitaires

En parallèle de la croissance du marché pharmaceutique, l'absence de réglementation de la production de médicaments conduit à plusieurs scandales sanitaires significatifs amenant les politiques à réglementer l'industrie pharmaceutique. La prise de conscience progressive des risques inhérents à l'utilisation des médicaments et la nécessité de les évaluer va cheminer au regard des scandales sanitaires qui se succèdent.

La première agence publique de contrôle des médicaments, la Food and Drug Administration (FDA), est créée aux États-Unis d'Amérique (EUA) en 1906 à la suite de la volonté

gouvernementale de contrôler les transports de marchandise (alcools frelatés) mais pas encore les médicaments. Jusqu'en 1938, la FDA n'a pas autorité pour contrôler la toxicité médicamenteuse, ce que lui octroie le Congrès américain dans les suites d'accidents graves liées à l'ingestion de pseudo-médicaments comme l'élixir de Sulfanamide contenant du di-éthylène glycol (39). En 1961, en Europe et aux EUA, la thalidomide est retirée du marché international à la suite de la découverte d'effets indésirables non-connus préalablement à sa mise sur le marché : foetotoxicité à type de phocomélie, névrites, surdités. Le scandale du thalidomide est à l'origine de la directive européenne médicament 65/65/CEE de 1965 (41). En 1977, l'interdiction du distilbène en France du fait de la provocation d'accidents obstétricaux et d'infertilité notamment, pointe la nécessité d'évaluer correctement les médicaments avant autorisation de mise sur le marché d'une part et de poursuivre l'évaluation après la mise sur le marché d'autre part. Le Centre National de Pharmacovigilance est créé en 1973 en France, notamment dans le contexte du scandale du distilbène.

3.2. Règlementation en France

3.2.1. Expérimentation thérapeutique : les essais cliniques

Jusqu'à l'essai de Bradford Hill sur la streptomycine en 1946, l'évaluation d'un médicament se base sur l'expertise individuelle du praticien. Hill décrit l'essai contrôlé randomisé qui sert encore aujourd'hui de référence pour l'évaluation d'un médicament (7). C'est la directive européenne de 1975 et la loi française dite Huriet-Sérusclat de 1988 du Code de Santé Publique qui définissent l'essai clinique de manière pratique et éthique. La dernière définition provient du règlement n°536/2014 du Parlement Européen du Conseil (42) qui définit l'essai clinique comme ceci : « toute investigation en rapport avec l'homme destinée :

- À mettre en évidence ou à vérifier les effets cliniques, pharmacologiques ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments ;
- À identifier tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments ;
- Ou à étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme, et l'excrétion d'un ou de plusieurs médicaments ;
- Dans le but de s'assurer de la sécurité et/ou de l'efficacité de ces médicaments. »

Les études pré-cliniques in vitro et in vivo sur animal qui ont lieu avant les essais cliniques visent à déterminer la toxicité de la molécule.

En phase de développement, les essais cliniques commencent et se déclinent en 3 phases :

- Phase I : évaluation de la tolérance (effets indésirables) chez des volontaires sains
- Phase II : évaluation de l'efficacité du médicament, de la dose thérapeutique optimale chez des sujets malades (étude pilote).
- Phase III : évaluation de l'efficacité du médicament au cours d'une étude contrôlée (au placebo ou au traitement de référence). Idéalement, l'essai doit aussi être randomisé et en double-aveugle.

En post-commercialisation se déroule la phase IV : c'est la surveillance des effets indésirables (pharmacovigilance).

3.2.2. Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)

En 1963 sont créées les Good Manufacturing Practises (GMP) aux EUA. Les Bonnes Pratiques de Fabrication Pharmaceutique (BPF) apparaissent en France sous forme de recommandations en 1978. L'obligation d'appliquer les BPF apparait en 1992 en France afin d'assurer la sécurité, l'efficacité et la qualité du médicament. Plusieurs versions européennes transposées dans le droit français ont été réalisées. La dernière version date de 2015 et a été modifiée plusieurs fois jusqu'en 2021 par décision du directeur de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) (43).

Le dernier guide des BPF s'organise en 3 parties :

- Partie I : principes BPF applicables à la fabrication des médicaments
- Partie II : principes BPF applicables aux substances actives utilisées comme matières premières
- Partie III : clarification réglementaire de certains principes BPF

Ce guide décrit les procédures obligatoires à suivre afin d'assurer et de démontrer la qualité du médicament durant les inspections et audits internes qui sont obligatoires. Le guide des BPF décrit des procédures de :

- Gestion du personnel : définition des postes clefs, formation, hygiène ;
- Utilisation des locaux en zone de production, en zone de stockage, en zone de contrôle qualité, en zone annexes ;

- Utilisation des matériels : fabrication, réparation, lavage, matériels de mesure ;
- Création de documentations concernant tous les aspects de la fabrication du médicament : description de l'activité, formules et instructions de fabrication et de conditionnement, dossiers de fabrication de lots et de conditionnements de lots, enregistrements, registres, rapports, archivages ;
- Production ;
- Contrôle de qualité ;
- Externalités comme la sous-traitance de procédures de déchets, de maintenance, de fournitures ;
- Réclamations, défauts de qualité, rappel de médicaments ;
- Auto-inspections.

3.2.3. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

La France a créé très tôt en 1941 l'obligation juridique d'obtenir une appropriation préalable à la mise sur le marché d'un médicament : le visa (44). En 1945, l'Ordre national des pharmaciens est créé, avec le Code de la pharmacie en 1951. En 1959, le visa est réformé avec la création de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : cette commission évalue davantage l'innocuité du médicament. L'AMM va être modifiée par différents décrets nationaux en 1963 et aussi en 1967 qui permettent sa mise en conformité avec la directive européenne 65/65/CE de 1965 : les spécialités pharmaceutiques remboursées aux assurés sociaux sont listées et les conditions de remboursement également.

Le directeur de l'ANSM octroie l'AMM en France ou le directeur de l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) dans l'Union Européenne (UE).

L'AMM vise à assurer la conformité du médicament en matière de :

- Sécurité et d'efficacité (balance bénéfices-risques) avec les données des essais cliniques et pré-cliniques
- Qualité du médicament avec ces données :
 - o Procédés de fabrication de la substance active et du produit fini
 - o Qualités intrinsèques du médicament : chimiques, biologiques et microbiologiques

Le dossier de demande d'AMM décline ces données d'analyse en 5 modules suivant la procédure internationale commune à tous les pays Common Technical Document (CTD) :

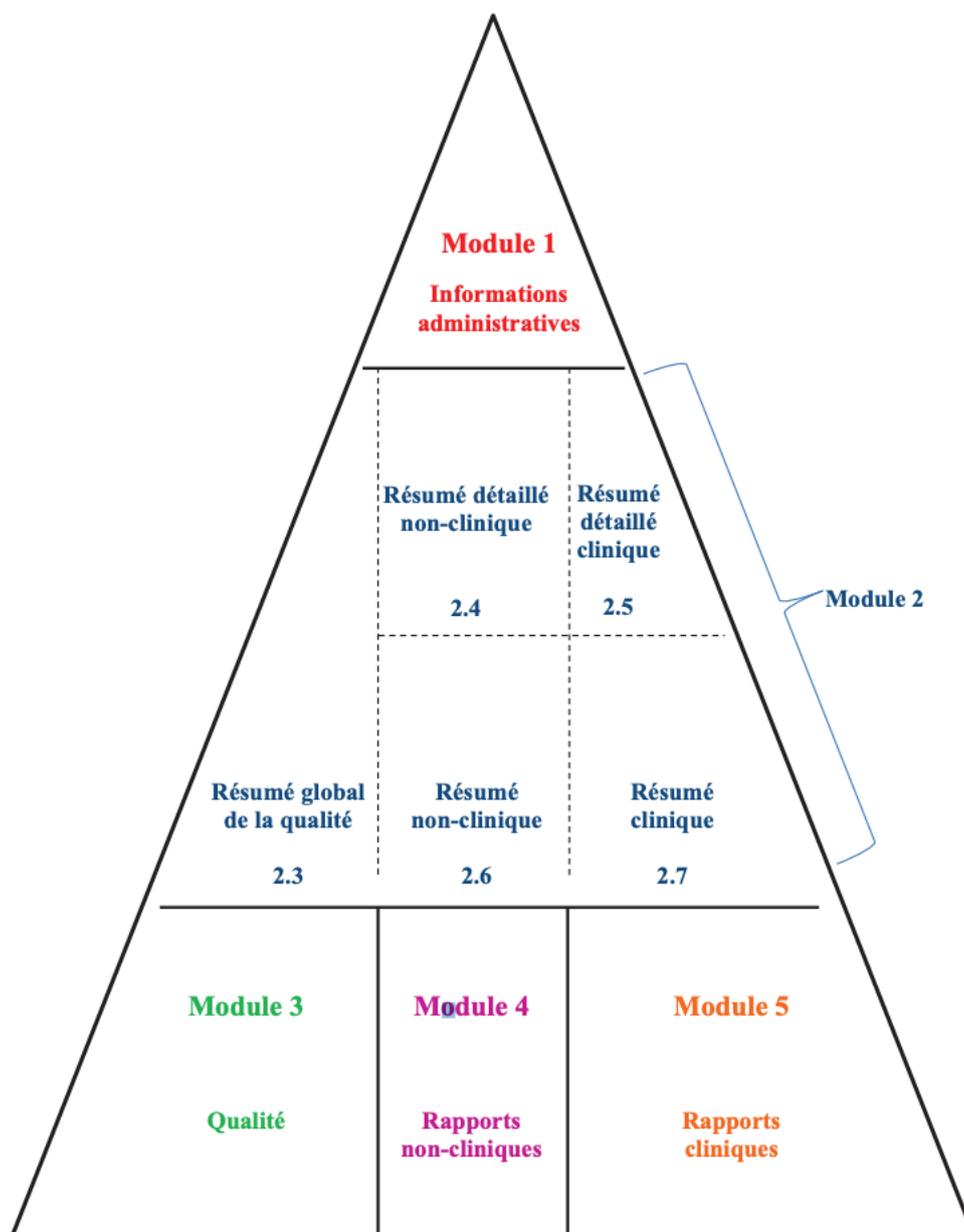


Figure 2 : Schéma du format CTD (45)

Chapitre 2. L'excellence opérationnelle : vers une industrie plus performante

L'excellence opérationnelle consiste à rechercher l'efficacité dans chacune des opérations de fabrication d'un médicament. Elle répond au contexte économique difficile dans lequel l'industrie pharmaceutique évolue puisqu'elle augmente la rentabilité de l'entreprise pharmaceutique. Au-delà du gain productif crucial, l'excellence opérationnelle mise en pratique dans une usine, donne aussi du sens à des tâches répétitives parfois considérées comme étant dénuées par les opérateurs. Ce qui était parfois considéré comme un éventail d'outil est aujourd'hui considéré comme une manière d'être en entreprise.

1. Les origines de l'excellence opérationnelle

1.1. Ère préindustrielle

Au 1^{er} siècle avant J.-C., le rhéteur Marcus Fabius Quintilianus crée le concept des circonstances : le fameux « QQQQCP » pour Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ? Quintilien utilisait ce concept pour traiter les problèmes de manière exhaustive et donc efficace. (46) Au sein de l'arsenal de Venise au 15^{ème} siècle, les armateurs bâtissaient des bateaux à partir de croquis déjà existants : c'est la naissance du principe de standardisation. Aux EUA, en 1822, dans l'arsenal de Springfield, des cellules autonomes de production fabriquaient un produit complet sans intervention humaine (47) : les pièces se convoaient elles-mêmes d'une machine à l'autre. C'est le concept qui sera plus tard mis en place dans les usines du Japon sous le terme de Jidoka (« automatisation ») dont le principe est la séparation de l'homme et la machine afin d'en obtenir le meilleur des deux (46).

1.2. Le Taylorisme

L'ingénieur américain inventeur du Taylorisme, Frederic Winslow Taylor (1856-1915) constate dans les années 1880 un manque d'efficacité collective des employés dans un atelier mécanique. Il entreprend ainsi une démarche scientifique pour rationaliser le travail en sélectionnant un ensemble d'ouvriers expérimentés dont il va observer les tâches. Il définit le meilleur enchaînement pour exécuter une opération en prenant en compte l'ensemble des postes en termes d'ergonomie et de déplacement. Pour cela, il utilise des techniques détaillées et rigoureuses d'où le nom d'organisation scientifique du travail (OST) (48). Taylor expose ses conclusions dans son livre *The principles of Scientific Management* publié en 1911 (49). Dans

cet ouvrage est notamment proposé un modèle de gestion de la production avec une double division du travail. La division verticale du travail consiste à distinguer le travail de conception, formation et contrôle qualité, effectués par les ingénieurs et le travail d'exécution réalisé par les ouvriers. « Les ingénieurs pensent et les ouvriers exécutent ». (50) La division horizontale du travail consiste à « parcelliser » l'ensemble du processus de production en différentes tâches élémentaires à des ouvriers spécialisés. En spécialisant les ouvriers, cette organisation qui par ailleurs nécessite des temps de formations courts, augmente leur efficacité. La division horizontale du travail est parfois assimilée à tort au travail à la chaîne qui était déjà pratiqué auparavant, notamment lors de la construction de l'arsenal de Venise (48).

La monotonie engendrée et ressentie par les salariés engendre une baisse de productivité. Afin de stimuler la productivité Taylor établit un nouveau système de rémunération : le salaire à la pièce. Les salariés les plus rapides sont ainsi mieux rémunérés puisqu'ils produisent davantage (50).

1.3. Le Fordisme

Le terme Fordisme est issu du fondateur de Ford Motor Company, Henry Ford (1863-1947) (51). Ford s'inspire des travaux de Taylor pour développer un modèle de gestion de la production dans le secteur automobile. L'objectif de ce modèle est d'augmenter la productivité en créant une production de masse d'une part (52) : une offre importante est créée. D'autre part, Ford augmente le pouvoir d'achat de ses ouvriers à travers une augmentation des salaires : il crée une augmentation de la demande. Ainsi, il renforce le marché automobile en augmentant à la fois l'offre et la demande : la consommation d'automobile augmente. Il suit 3 principes fondamentaux pour parvenir à son objectif :

- Le travail à la chaîne :

Ford s'est inspiré des travaux de Taylor concernant la méthode de division horizontale du travail ainsi des *benchmarks* qu'il a effectués notamment dans les ateliers de Chicago. Il a ainsi introduit le travail à la chaîne dans ses ateliers. Le travail est axé autour de la main d'œuvre. Le travail vient à l'ouvrier au lieu d'amener l'ouvrier au travail. C'est l'apparition des premières chaînes de montages avec l'utilisation de convoyeurs dans l'assemblage des chaînes qui déplacent les pièces sans intervention humaine. (53)

- Standardisation des produits :

Ford fait le choix de commercialiser un unique modèle automobile : la Ford T. Au début, seule la couleur noire est commercialisée. Ford entreprend ainsi une politique de standardisation,

l'objectif étant de diminuer les coûts de production. Cette économie d'échelle réduit effectivement les coûts de production par 3 en moins de 10 ans (54). Cependant, elle ne permet pas de répondre aux fluctuations du marché.

- Politique salariale avantageuse

L'augmentation des salaires permet de maintenir la motivation des salariés (démotivés par l'aspect répétitif de leurs tâches) et d'augmenter leur pouvoir d'achat. Les salariés étant considérés comme des potentiels clients (54).

1.4. Limite de ces organisations

Le Taylorisme et le Fordisme ont été mis en place dans un contexte de forte croissance due à la révolution industrielle. Ces méthodes ont augmenté significativement la productivité et la rentabilité des entreprises les ayant appliquées. Les profits et les salaires ont crû en conséquence. (55)

Cependant, les deux modèles se sont essouffés du fait du fort impact social qu'ils ont engendré (56) : une démotivation, un fort absentéisme, des maux de travail, et des apparitions de maladies telles que les Troubles Musculo-squelettiques (TMS) par le caractère répétitif des tâches. De plus, l'augmentation significative de la production sans prendre en compte la demande du client a provoqué une surproduction et un stock important de produits invendus.

1.5. Du Toyotisme au Lean

Le terme Lean a été utilisé pour décrire le mode de fonctionnement de Toyota. En effet, dans les années 1950, le secteur automobile était en difficulté dans un contexte de crise post-guerre. L'entreprise automobile Toyota a changé de paradigme pour faire face à ce contexte difficile. Toyota a ainsi créé un nouveau système de production : le Toyota Production System (TPS) (57). Depuis, dans les années 1980, les industriels et les chercheurs se sont intéressés au modèle Toyota pour en extraire les principales caractéristiques. Ce n'est qu'en 1990 que les chercheurs du MIT James Womack et Daniel Jones utiliseront le terme « Lean » afin de décrire l'essence du système de production de Toyota. Ils le décriront dans l'ouvrage « The machine that change the world ».

Le terme Lean veut dire littéralement « maigre ». Un processus Lean est un processus débarrassé de toutes les opérations inutiles, les stocks en excès qui le rendent moins performant. Il s'agit avant tout d'une approche, d'un mode de pensée (58).

2. Les concepts de l'excellence opérationnelle

L'excellence opérationnelle est d'abord une manière de penser le fonctionnement de l'entreprise dans sa globalité. Avant de savoir utiliser ses outils (les basiques), les principaux concepts de cette philosophie issus de l'ouvrage « Lean thinking » de Womack et Jones seront présentés (59) ici, dans une logique séquentielle.

2.1. Définir la valeur

Comprendre en détails les attentes des clients afin de définir ce qui a de la valeur ou non aux yeux du client.

2.2. Visualisation de la chaîne de valeur

Une fois les valeurs définies, la cartographie du flux de valeurs ou « value stream mapping » (VSM) consiste à créer une visualisation de la chaîne de valeurs appelée « value stream map » ou carte de la chaîne de valeurs.

La visualisation de la chaîne de valeurs est un outil permettant de visualiser le flux dans sa globalité, ce qui inclut les actions à valeur ajoutée et celles non à valeur ajoutée. Ces actions représentées graphiquement sont notamment les opérations de production, les flux d'informations et les flux physiques. La durée de chaque action est également prise en compte. L'objectif de la VSM est donc de réduire les actions non à valeur ajoutée qui allongent le temps total d'une activité.

Les activités à valeur ajoutée correspondent à toutes les activités pour lesquelles le client est prêt à payer. Ce sont des actions qui ajoutent de la valeur au produit (par exemple la fabrication ou le conditionnement d'un médicament).

Les activités à non-valeur ajoutée sont les activités qui n'apportent pas de valeur pour le produit. Ce sont soit des gaspillages (Muda) soit des exigences réglementaires qui ne peuvent être évités.

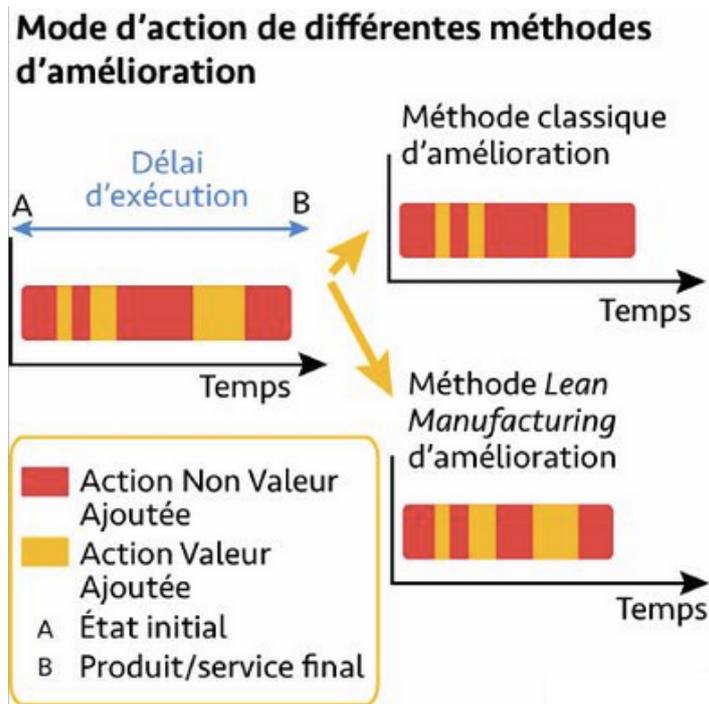


Figure 3 : Les différentes méthodes d'amélioration (60)

C'est un outil indispensable voire le plus important dans la mise en place d'un processus d'excellence opérationnelle. Il identifie les sources de gaspillages. Analyser la VSM, outil certes très informatif mais uniquement diagnostique, empêche certains managers de passer à l'action : l'action doit rapidement suivre l'analyse.

Exemple de Value Stream Map :

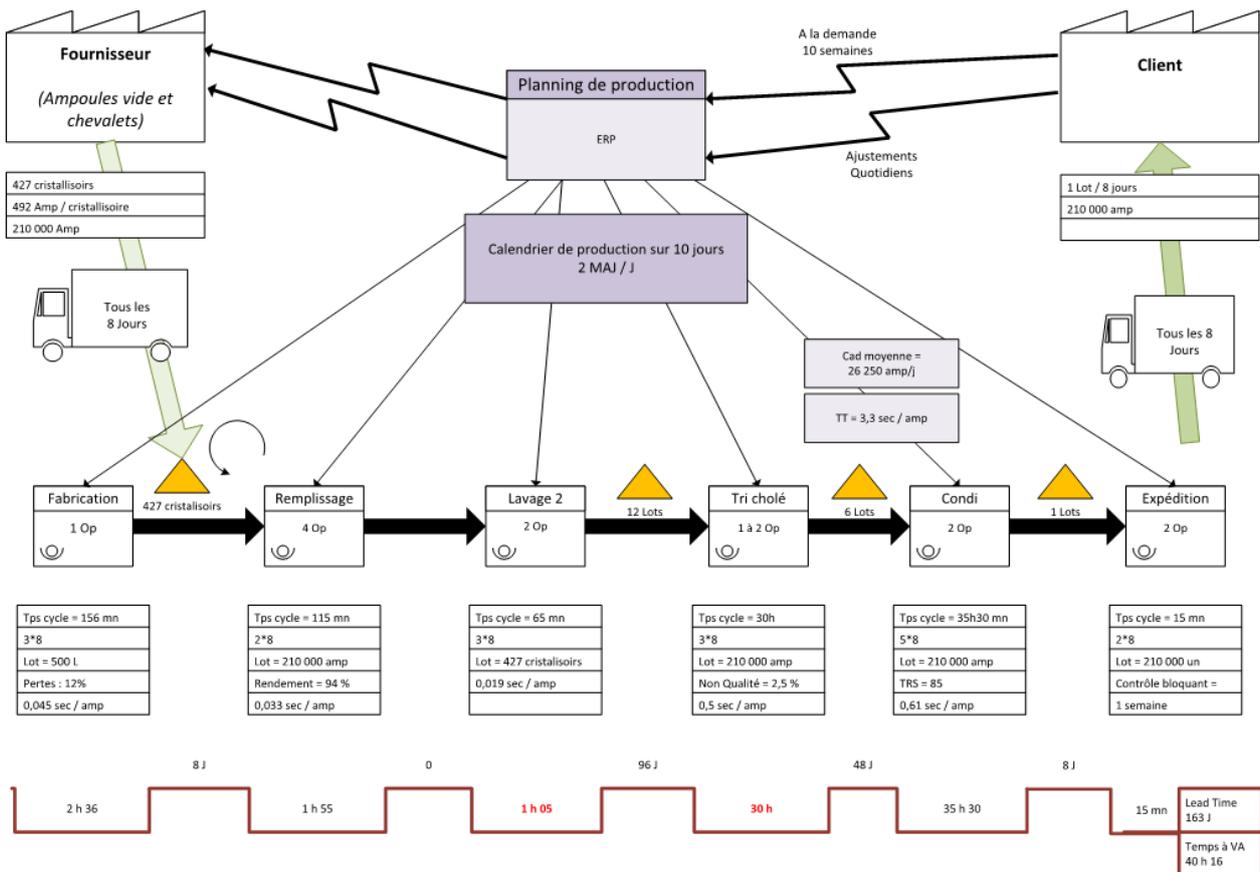


Figure 4 : Exemple de VSM de production d'un médicament

2.3. Flux continu

La visualisation du flux alternant actions à valeur ajoutée et actions non à valeur ajoutée étant réalisée, la prochaine étape est de rendre ce flux continu. Rendre le flux continu signifie l'élimination des actions non à valeur ajoutée pour que le flux n'inclue plus que des actions à valeur ajoutées idéalement. Le principe de flux continu se concrétise par l'élimination des trois nuisibles ou gaspillages : Muda, Mura et Muri. Pour éliminer efficacement un gaspillage, il est essentiel d'identifier ce qui est nuisible pour les processus. Comme nous l'avons vu plus haut, un gaspillage au sens de l'excellence opérationnelle est toute tâche ou action n'ayant pas de valeur pour le client, c'est-à-dire tout ce que le client n'est pas prêt à payer.

2.3.1. Muri

« Muri » en japonais veut dire « surcharge ». Cela désigne les équipements ou le personnel travaillant au-dessus de leurs capacités. Cela peut entraîner des dysfonctionnements, des risques sécurités, ou des pannes (61).

2.3.2. Mura

« Mura » en japonais veut dire « irrégularités ». Cela désigne des variabilités dans le processus consistant en une surutilisation ou une sous-utilisation de ressources matérielles ou humaines. C'est l'incapacité à lisser une chaîne de production et donc à déterminer un takt-time correct, c'est-à-dire convenant à la demande du client.

Un takt-time est la cadence à laquelle une opération doit se terminer pour répondre au besoin du client. Par exemple, si la production reçoit une commande toutes les deux heures, l'opération doit être terminée en deux heures ou moins.

2.3.3. Muda

« Muda » signifie littéralement « gaspillages ». Un « Muda » désigne une tâche qui n'a pas de valeur ajoutée mais qui est cependant acceptée par les utilisateurs qui ne la remettent pas en question et l'acceptent comme étant une tâche faisant partie du processus.

Le Lean par sa définition, se concentre sur l'élimination des « Muda ». L'identification des gaspillages se fait par une observation sur le terrain, ou par le biais de réflexions de groupes. Une analyse de la chaîne de valeurs identifie ensuite les tâches à valeur ajoutée et les tâches à non-valeur ajoutée. Dans un dernier temps, les tâches à non-valeur ajoutée sont supprimées ou réduites au maximum. Il est à noter que certaines tâches sont jugées à non-valeur ajoutée mais restent obligatoires selon la branche du processus et son contexte réglementaire. (Exemple : archivage, sauvegardes, approbations).

Il existe sept types de gaspillages identifiés par Ohno (62) :

- La surproduction :

La surproduction désigne tous les produits finis ou semi-finis produits en trop, ou trop tôt par rapport à la demande du client. Ces produits seront stockés sans commande spécifique du client.

Elle désigne également toutes tâches réalisées dans le processus qui n'est pas demandée par le client (exemple de la production d'un rapport inutile par habitude).

Ce type de gaspillage peut être corrigé en ayant une meilleure connaissance du besoin du client et en utilisant le concept Juste à temps. Le Juste à temps permet de garantir une

production en quantité demandé, au moment de la demande et avec une utilisation optimisée des ressources.

- Temps d'attentes :

Les temps d'attentes inutiles sont générés lorsque du produit ou du personnel sont obligés d'attendre entre deux étapes d'un processus. Cela peut également être des temps de changements de lots ou des formats trop longs.

Le plus souvent ces temps d'attentes sont dus à l'existence de goulots d'étranglement dans le processus, d'une attente de décision, d'un manque de formation ou d'instructions claires.

Il est important lors de l'analyse de comprendre l'origine de ces temps d'attente pour y adresser les actions correctives les plus adaptés comme la mise en place d'un chantier SMED (Single Minute Exchange of Dies, ou méthode de réduction de temps de changements de lots et formats) par exemple.

- Transports inutiles

Il s'agit de déplacement de personnes physiques ou de produits inutiles, et qui n'apportent pas de valeur pour le client.

Même s'ils n'apportent pas de valeur pour le client, certains transports comme l'acheminement des matières premières ou le stockage du produit fini sont essentiels, il faut donc travailler dans l'optique de les simplifier pour faire gagner du temps aux opérateurs.

Une des solutions pour supprimer ou éliminer les déplacements inutiles est la mise en place des 5S sur les postes de travail afin de garantir la meilleure ergonomie et limiter les risques sécurité.

- Traitements inutiles :

Cela concerne des tâches, activités ou étapes du processus réalisées sans valeur ajoutée pour le client. Il peut s'agir de sur-qualité, ou de processus trop complexes par rapport au prix de vente. Ces traitements peuvent également engendrer de la variabilité dans le processus.

Afin de réduire les traitement inutiles ou excessifs, il est possible d'analyser la chaîne de valeur de la gamme de fabrication afin d'en réduire les coûts de transformation.

- Stocks élevés :

Le stockage excessif mobilise d'une part des ressources humaines et matérielles et d'autre part peut être une source de risques sécurité (encombrement des zones par exemple). Ces immobilisations ne représentent aucune valeur ajoutée.

Une quantité de stock élevée est une conséquence de surproduction ou d'une mauvaise planification en amont.

- Gestes ou tâches inutiles :

La réalisation de gestes ou tâches inutiles peut être causée par une mauvaise conception du poste de travail qui est peu ergonomique (par exemple rangements mal pensés). Il en résulte un risque sécurité pour les opérateurs. Pour améliorer l'ergonomie au travail, un diagramme spaghetti peut être utilisé.

Un diagramme spaghetti est un outil de visualisation des flux (notamment flux physiques et le flux du personnel) afin d'en améliorer l'efficacité.

- Non qualité :

Les produits non-qualité ne peuvent être livrés tels quels au client puisqu'ils ne sont pas d'emblée conformes. Ils sont détruits ou retraités car ils présentent des défauts.

Aucune valeur ne se crée avec une opération de retraitement qui fait perdre du temps (allongement du délai de livraison), des ressources et fait courir le risque de ne pas respecter la quantité de produits à livrer au client.

Un huitième type de gaspillage a été ajouté concernant la sous-utilisation des compétences des salariés. La non-exploitation de la créativité du personnel peut engendrer une perte de temps, des idées, et des compétences disponibles.

Afin d'éviter ce type de gaspillage, il est important d'adapter son type de management pour impliquer les salariés dans la remontée et la résolution de problèmes qu'ils rencontrent au quotidien. Le management participatif est un moyen efficace pour y arriver.

2.4. Le Takt-time

Le Takt-Time signifie la cadence de production (métronome industriel). Respecter le Takt-time client signifie aligner la production exactement au rythme de la demande du client (63). Le Takt-time est calculé ainsi :

$$Takt-Time = \frac{\text{Nb d'heures travaillées par jour}}{\text{Nb de pièces par jour}}$$

$$\text{Nb de pièces par jour} = \frac{\text{Production mensuelle}}{\text{Nb de jours ouvrés du mois}} \quad (64)$$

Le Takt-time lisse la production dans le temps et rééquilibre la charge des lignes de production.

2.5. L'amélioration continue

Une fois que les activités n'ayant pas de valeurs (activités pour lesquels le client est prêt à payer) sont connues, identifiées dans le flux puis supprimées et que la production se fait à la demande du client, il ne faut pas se satisfaire de ce qu'on a réussi mais recommencer pour mieux faire. C'est le principe de l'amélioration continue.

2.5.1. La roue de Deming ou PDCA

La roue de Deming vient de son inventeur, le qualisticien américain, William Edouard Deming (1900-1993) (65).

À la fin de la seconde guerre mondiale, Deming procède à plusieurs voyages au Japon dont le but était de « faire démarrer les rouages industriels ». Il est un acteur majeur du déclenchement des mutations économiques que connaît le Japon d'après-guerre (66).

La philosophie de Deming est basée sur deux axes principaux, le premier étant d'« améliorer la qualité et en même temps diminuer les coûts par la réduction des déchets, des litiges et des absences du personnel, tout en augmentant la fidélité du personnel ». Le deuxième axe est de « penser la production comme un système global, et non pas comme des unités indépendantes et des produits à livrer » (65). L'amélioration continue qu'il théorise consiste à ne jamais être satisfait de ce qu'on a réussi et être dans la dynamique du cycle de progrès et recommencer pour faire mieux.

Le PDCA (« Plan, Do, Check, Act ») ou la roue de Deming est un outil très simple mais puissant, qui porte une méthode de management.

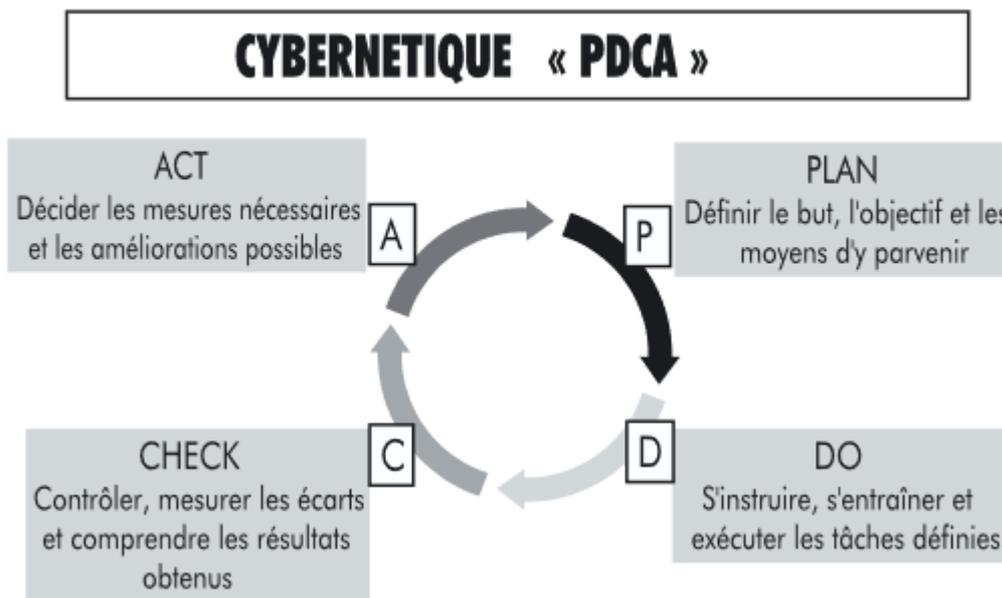


Figure 5 : La roue de Deming (67)

Plan (Planifier) : Définir l'objectif, planifier les ressources et les délais.

Do (Développer) : Exécuter la tâche ou l'action.

Check (Contrôler) : Mesurer les écarts entre les résultats et les résultats attendus et les comprendre.

Act (Assurer) : Définir les mesures nécessaires pour atteindre l'objectif et les améliorations à mettre en œuvre.

2.5.2. Le Kaizen

Le Kaizen veut dire amélioration (« Kai ») progressive (« Zen ») (52). L'esprit du Kaizen est de réaliser des améliorations progressives continues avec des moyens peu coûteux.

L'objectif du Kaizen est d'augmenter la productivité en simplifiant les flux physiques et les flux d'information, en augmentant la qualité et en réduisant les délais.

Pour réussir, le manager implique l'ensemble du personnel dans les démarches Kaizen. Une des philosophies du Kaizen considère que les personnes qui effectuent le travail sont les mieux positionnées pour suggérer des améliorations. L'application du Kaizen améliore les conditions de travail des salariés. L'avantage du Kaizen, en plus d'effectuer des améliorations à moindre coût est de fédérer les équipes autour d'améliorations de leur quotidien.

Les conditions de réussites du Kaizen sont une culture d'entreprise adaptée, une forte implication du management permettant un bon déploiement et un accompagnement au changement ainsi que des connaissances des outils simples comme la roue de Deming décrite plus haut et les outils de résolution de problèmes qui seront décrits dans la partie 4 du chapitre 2 de cet ouvrage.

3. Les basiques de l'excellence opérationnelle

Il existe plusieurs outils dans l'excellence opérationnelle (par exemple TPM, Poka Yoke, SMED) ou des approches d'améliorations telles que les cycles d'améliorations empruntés de Toyota Kata. Cet ouvrage traite basiques dans le sens les éléments fondamentaux de l'excellence opérationnelle (pilotage de la performance, résolution de problèmes, 5S, standards de travail, Gemba walk et leader standard work). Ces basiques sont interconnectés entre eux et forment un ensemble utilisable pour les managers et les équipes.

3.1. Management de la performance

Le management de la performance ou pilotage de la performance vise à l'atteinte d'objectifs que s'est fixé l'entreprise. Autrement dit, la performance est l'atteinte des objectifs et le management de la performance est un moyen de s'assurer de manière régulière et visuelle que l'équipe est dans la bonne direction pour atteindre ses objectifs.

3.1.1. Fixer un objectif

a) Importance de fixer un objectif

Le premier élément essentiel avant la mise en place de l'amélioration continue est la définition de la vision stratégique que le site ou l'entreprise souhaite donner. Une fois cette vision clarifiée, il faut non seulement la partager à l'ensemble des collaborateurs pour leur donner du sens mais également la décliner en objectifs pour chaque département, puis pour chaque couche managériale jusqu'à l'atelier. La consolidation des objectifs de chaque département doit en théorie permettre l'atteinte des objectifs du site, tel un aimant qui converge vers la vision commune.

Définir des objectifs qui ont du sens, qui ne sont donc pas uniquement financiers, va permettre l'adhésion de l'ensemble des collaborateurs. La déclinaison des objectifs, pourtant essentielle

est souvent négligée par les entreprises, qui, le plus souvent définissent les objectifs du site sans aller jusqu'au bout de la déclinaison.

Définir un objectif est le moyen le plus sûr de mettre en œuvre les bons moyens pour avancer et l'atteindre. Avoir des objectifs aide à progresser et à s'améliorer.

b) La rédaction d'un objectif

Pour qu'un objectif soit atteint, il est nécessaire qu'il soit bien fixé, ce que permet la méthode SMART (« Specific », « Mesurable », « Achievable », « Realistic », « Timebound »). L'acronyme a été créée par Goerge T.Doran dans l'article « There's a S.M.A.R.T way to write management's goals and objectives » qui a été publié en 1981 dans la revue Management Review (68).

Les objectifs issus de la méthode SMART doivent donc être :

- Spécifiques : les objectifs doivent être précis et détaillés (non généraux), et applicables spécifiquement à la situation et pas à n'importe laquelle.
- Mesurables : l'atteinte de l'objectif doit être évaluable.
- Atteignables : atteindre l'objectif doit être possible.
- Réalistes : ne pas occulter inconsciemment ou consciemment les freins connus.
- Temporels : planifier clairement dans le temps les actions.



Figure 6 : Les objectifs SMART (69)

Il est possible de trouver la notion d'objectifs SMART, avec A comme Alignés, comme nous l'avons décrit précédemment, l'alignement des objectifs est essentiel pour gagner en efficacité et donner du sens.

c) Exemples de définition d'objectifs

Voici des exemples d'objectifs non SMART :

- Améliorer les pertes complexes
- Améliorer le fonctionnement des lignes

Voici ces mêmes objectifs suivant la version SMART :

- Diminuer le taux de pertes complexes de 14,71% à 9.58% d'ici septembre 2022 sur la ligne sachet 10.
- Diminuer le taux de pannes de 20% à 14% d'ici septembre 2022 sur les lignes avec un Taux de Rendement Systémique (TRS) <50% à savoir lignes sachets 10, 12 et 14.

d) Autres types d'objectifs

La méthode SMART peut être utilisée pour définir les objectifs stratégiques de l'entreprise, mais pas uniquement. Elle peut être utilisée également pour définir les objectifs lors d'entretiens individuels par exemple ou encore lors de la formulation d'une CAPA (Action Corrective, Action Préventive).

3.1.2. Créer un support visuel

Une fois les objectifs stratégiques fixés et déclinés en objectifs du site puis en objectifs de chaque département, puis en objectifs de chaque atelier comme cela vient d'être décrit, il s'agit de mettre en place une analyse et des actions ciblés permettant d'atteindre les objectifs. Le support visuel développe la capacité de l'équipe à identifier et lever les freins empêchant l'atteinte des objectifs fixés.

Le support visuel contient plusieurs axes. Les axes les plus souvent rencontrés sont la sécurité, la qualité, la productivité, le développement des équipes et l'amélioration du taux de service. Chaque entreprise choisit quels axes et donc quelles priorités inclure au support visuel de management de la performance.

3.1.3. Animation de la performance

Une fois les objectifs définis, leur pilotage suit une période définie (fréquemment une année) afin de réaliser les ajustements nécessaires pour permettre leur atteinte. L'animation de la performance est un « rituel » quotidien ou une réunion debout de courte durée (généralement 5 à 10 minutes) à heure fixe, réunissant les équipes, le manager et certains services supports les plus pertinents pour le fonctionnement.

L'objectif de cette réunion est d'identifier les écarts (aux objectifs) quotidiens et prendre les bonnes décisions en fonction des données factuelles issues du terrain. Les écarts font l'objet de décisions, arbitrages, prises d'action (par exemple réaliser une résolution de problèmes) ou escalades (remonter le problème à l'échelon du dessus). Les points journaliers ne sont pas un moment de résolution de problèmes.

Avoir les informations les plus complètes et factuelles pour prendre les meilleures décisions et les partager dans un seul lieu et moment.

Le point journalier d'animation de la performance est animé par le manager, et structuré autour de thèmes majeurs tels que la sécurité, la qualité et la performance.

Les participants se réunissent autour d'un support visuel appelé tableau de management de la performance. Cet outil est visible de tous et permet de constituer un élément de communication pour le reste des équipes. Le manager cherche à trouver l'équilibre entre les informations descendantes et les informations ascendantes (le reporting).

Les points journaliers sont un outil pour la prise de décisions et la prise d'actions lors du constat d'un écart. Ces points ne doivent pas uniquement se résumer à l'énumération de résultats et de problématiques de la veille. Ils sont également un élément important de la cohésion d'équipe à travers le partage d'informations et la confiance mutuelle en résultant. Ces réunions journalières sont, au-delà de la revue de chiffres, un processus relationnel permettant de déceler une baisse de l'humeur ou de la motivation des équipes. Les points journaliers sont également l'occasion de célébrer collectivement les succès et d'affronter ensemble les périodes de crises. Les équipes s'approprient davantage les résultats, les chiffres n'étant plus associés au « chef » et la technique aux personnes au contact avec le produit. (70)

3.2. Résolution de problèmes

La résolution de problèmes consiste en une démarche structurée permettant de trouver la ou les causes racines d'un problème et d'éviter l'apparition de récurrences. Les étapes de la résolution de problèmes présentées ci-dessous sont à suivre chronologiquement.

3.2.1. La définition du problème ou le QQQQCCP

La première étape à réaliser lors d'une résolution de problème consiste à le définir en se posant les 7 questions du QQQQCCP (Quoi ? Qui ? Où ? Quand ? Comment ? Combien ? Pourquoi ?), le but étant de caractériser au maximum le problème dans un environnement industriel parfois complexe.

La définition du problème avec le QQQQCCP décrit précisément le contexte dans lequel il a émergé. Le QQQQCCP aligne la connaissance et la compréhension du problème de chaque interlocuteur.

QQQQCCP	Description	Exemple de questions à se poser
Quoi ?	Description du problème, de la tâche ou activité non conforme	Quel est le problème ? Que s'est-il passé ? Qu'observe-t-on ?
Qui ?	Personnes concernées par le problème	Qui est concerné ? Qui a détecté le problème ?
Où ?	Lieu du problème, lieu où a été détecté le problème.	Où cela s'est produit ? Dans quel atelier ? dans quelle machine ? Quel équipement ?
Quand ?	Date, heure d'apparition du problème, durée, fréquence.	À quel moment cela s'est produit ? Depuis quand ? Quel jour ? Quelle heure ?
Comment ?	Méthodologie ayant permis de détecter le problème, présence de contrôle dédié ou détection par hasard.	De quelle manière le défaut a été détecté ? Dans quelles circonstances ?
Combien ?	Nombre de défauts, nombre de récurrence d'apparition du défaut, nombre de lots impactés.	Quel est le nombre de défauts ?

Pourquoi ?	Raisons pour lesquelles l'évènement est un problème.	Pourquoi est-ce un problème ? Quels sont les indicateurs impactés ? Il y a-t-il un impact sécurité, qualité, performance ?
-------------------	--	---

Tableau 1 : Explication de la méthode QQQCCP

Exemple d'un QQQCCP :

Dans l'exemple qui sera traité, l'objectif est la réduction des pertes complexes. Le « complexe » est un ensemble de plusieurs couches notamment d'aluminium et de PET permettant de confectionner les sachets. Le complexe arrive de chez le fournisseur conditionné sous forme de bobines. Il sera par la suite mis en œuvre par un processus et découpe et thermoformage dans l'ensacheuse afin de constituer des sachets.

Ces sachets ont un coût important et ils ne sont pas recyclés (dus à la présence de colle entre chaque couche).

L'amélioration des pertes complexe permet une diminution des coûts et une amélioration de l'impact environnemental.

QQQCCP	Description
Quoi ?	Taux de pertes complexe supérieur à la cible (cible = 9,58%).
Qui ?	Service production, toutes les équipes, ligne 10.
Où ?	Secteur conditionnement, ensacheuse.
Quand ?	Sur toute la période 2021.
Comment ?	Augmentation de l'indicateurs pertes complexe, Augmentation de l'indicateurs déchets du site, Augmentation de la consommation du complexe.
Combien ?	14,71% au lieu de <9,58%
Pourquoi ?	Impact financier : 45000 euros sur 2021, Impact environnemental : déchets complexes incinérés, Impact sur la performance : augmentation de la fréquence de changements de bobines engendrant une augmentation des arrêts de la ligne.

Tableau 2 : Exemple d'un QQQCCP

3.2.2. La formulation du problème

Avec le QQQQCCP le problème est bien identifié et ses contours définis. À cette étape il est possible de formuler le problème d'une phrase simple en utilisant les éléments du QQQQCCP. Cette étape n'est pas obligatoire mais permet de s'assurer que l'ensemble de l'équipe permettant de résoudre le problème a bien cerné la problématique.

Exemple de la formulation d'un problème (issu du QQQQCCP précédent) :

Un taux de perte complexe supérieur au standard (14,71% au lieu de 9,58%, sur la ligne de conditionnement 10 engendrant un impact financier de 45000 sur l'année 2021, un impact environnemental dû à la non-revalorisation du complexe et un impact sur la performance de la ligne.

3.2.3. La collecte de données

En fonction de la complexité de la problématique à traiter, une collecte de données est parfois nécessaire. Une forme souvent utilisée est la ligne du temps ou la « timeline ».

La ligne du temps reprend les éléments chronologiques qui se sont déroulés autour du problème dans le but de voir s'il existe une relation de cause à effet entre les événements expliquant l'apparition du problème.

3.2.4. Le diagramme d'Ishikawa ou diagramme des 6M

Le diagramme d'Ishikawa vient du nom de son inventeur Kaoru Ishikawa en 1962 (71). Ce diagramme est également connu sous le nom de diagramme de causes et effets, le diagramme en arêtes de poisson ou le diagramme 6M. Le diagramme d'Ishikawa répertorie les causes possibles aux problèmes et les classe en 6 familles : Matière, Milieu, Main d'œuvre, Méthode, Mesure, Matériel.

Sur le diagramme, la tête de poisson correspond à l'effet final. L'équipe d'investigation détermine au cours d'une réunion (brainstorming) les causes possibles qui sont classées suivant les 6M.

L'équipe d'investigation détermine ensuite les causes à écarter en apportant des arguments avant de les écarter ou par vérification sur le terrain, et les causes possibles.

Le diagramme d'Ishikawa fournit une photographie complète des causes possibles organisées par famille. Il assure l'exhaustivité de la recherche de causes explicatives à la problématique en empêchant les oublis de causes de certaines familles.

3.2.5. Le 5 pourquoi ou l'arbre des causes

Le 5 pourquoi est une méthodologie utilisée pour trouver la ou les causes racines du problème, c'est-à-dire les causes des causes.

Chacune des causes possibles retenues du diagramme d'Ishikawa ou du *brainstorming* sont questionnées plusieurs fois consécutivement. Cela consiste à poser 5 fois la question pourquoi pour chaque effet afin d'en terminer l'origine. Il n'est parfois pas nécessaire d'aller jusqu'au 5^{ème} pourquoi avant de trouver la cause racine, notamment lors de problématiques simples.

L'objectif de cet exercice est de trouver le plan d'action répondant à la cause racine et donc éviter la récurrence de la problématique.

Exemple d'application :

Causes retenues	1 ^{er} Pourquoi	2 ^{ème} pourquoi	3 ^{ème} pourquoi	4 ^{ème} pourquoi	5 ^{ème} pourquoi
Éjection de sachets par la machine	Décalages complexe	Réglage de complexe non conforme	Méthodologie variable et non connue par tous les opérateurs	Il n'existe pas de standard de travail pour les réglages complexes.	
			Mauvais raccord réalisé	Raccord effectué avec des ciseaux	Pas d'outillage spécifique
			Cellule de détection du complexe non fonctionnelle	Pas d'OT (Ordre de Travail) préventif sur le remplacement de la cellule	
Éjections de sachets (conformes et non conformes) suite à des arrêts	La machine éjecte systématiquement les 20 premiers sachets (certains sont conformes et	Risque de marquage et de scellage non-conformes	Prise en compte du délai de montée en		

	et redémarrage de la machine	d'autres non-conformes)		chauffe de l'équipement	
Perte de complexe non conditionné	Perte de complexe en amont et en aval du raccord fournisseur	Cellule de détection éloignée du raccord	Conception de la machine		
		Raccord fin de bobine trop éloigné de la fin de bobine effective.	Spécifications fournisseur		
Calcul erroné des pertes complexes	Augmentation de la taille des sachets sans mise à jour des standards	Oubli de prendre en compte	L'action n'est pas mentionnée dans la checklist des actions lors d'un change contrôle de mise en place de modification de produits.		

Tableau 3 : Exemple d'application d'un 5 pourquoi (Pertes complexes)

3.2.6. Corrective And Preventive Action (CAPA)

Une fois les causes racines identifiées, l'équipe d'investigation décide des actions préventives ou correctives permettant d'éviter les récurrences, au sein d'un plan d'action.

Une action corrective élimine les causes racines du problème afin d'éviter sa récurrence.

Une action préventive évite l'apparition d'un effet indésirable potentiel (n'ayant pas eu lieu).

Tout comme un objectif, une CAPA doit être SMART (Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste, Temporelle). Une CAPA doit être revue et auditée pour en vérifier l'efficacité.

Exemple de plan d'action :

Causes à traiter	Actions retenues		
	Description	Responsible	Délai

Il n'existe pas de standard de travail pour les réglages complexes.	Rédaction d'un standard de travail décrivant les réglages à réaliser pour éviter les décalages de complexes et les réglages à faire lors de constat de décalage complexe.	Yohan	04 /03/2022
Pas d'outillage spécifique	Mise en place d'un outillage type « massicot » pour permettre le découpage en place et droit du complexe.	David	15/03/2022
Pas d'OT préventif sur le remplacement de la cellule	Remplacement de la cellule défectueuse et mise en place d'un OT préventif.	Maintenance	01/03/2022
Prise en compte du délai de montée en chauffe de l'équipement	Pas d'action sur la machine car risque qualité, cependant, mise en place de pratique de récupération des sachets conformes lors d'arrêts et redémarrage de la machine. Un standard de travail doit encadrer la pratique : rédaction du standard de travail.	Karine et Yohan	14/03/2022
Conception de la machine avec une cellule de détection raccord trop éloignée du raccord	Déplacement de la cellule plus près du mandrin.	Maintenance	04/03/2022
Les spécifications fournisseur indiquent un raccord fin de bobine trop éloigné de la réelle fin de bobine	Faire la demande au fournisseur de laisser 1 mètre entre le raccord fin de bobine et la fin de la bobine afin de limiter la perte du complexe.	Service achat	14/03/2022
Calculs pertes complexes non conforme	Mise à jour du standard en prenant en compte la nouvelle hauteur des sachets et mise à jour de la checklist de modification de produits lors des change control.	MI AQ	

Tableau 4 : Exemple d'application d'un plan d'action

3.2.7. Revue d'efficacité de la CAPA

L'efficacité des actions doit être évaluée et surveillée après leurs mises en place. Le manager doit vérifier que les actions sont bien mises en place sur le terrain, qu'elles sont comprises par l'utilisateur.

Si un écart est observé, on doit s'assurer que les actions ne sont pas trop compliquées ni ne prennent trop de temps pour être appliquées. La revue d'efficacité de la CAPA peut inclure de faire une nouvelle résolution de problème et de balayer des éléments qui auraient peut-être pu être oubliés.

Exemple de revue d'efficacité :

Vérification		
Actions permettant de mesurer	Résultat	Efficacité (O/N)
Process conformation : Mise en place du standard de travail pour réglages des décalages complexes.	Standard mis en place, cependant, les nouvelles personnes de la ligne ne sont pas formées → faire apparaître ce standard dans le parcours de formation des nouveaux et former les nouveaux.	O
Process confirmation de la mise en place de la récupération des sachets lors d'arrêts et redémarrage de la ligne et la bonne compréhension des opérateurs.	Les opérateurs récupèrent bien les sachets et procèdent à la vérification de la bonne manière. Cependant, une remarque a été faite par une opératrice pour mettre en place un bac pour mettre les sachets conformes lorsqu'elle n'a pas le temps de les mettre en étuis destinés au remaniement.	O
Mise en place de la cellule de correction des décalages complexes ainsi que le déplacement cellule de détection raccord. Vérification de leurs bons fonctionnements.	Les deux cellules sont mises en place et fonctionnent bien.	O
Observer un changement de bobine (que le raccord de fin de bobine soit bien à 1 mètre de la fin de bobine, la bonne détection par la cellule, ainsi que bonne utilisation de l'outillage de découpe par les opérateurs).	Observation conforme au standard.	O

Tableau 5 : Exemple pratique de vérification d'efficacité des actions

3.3. Le 5S

Le 5S est un outil basique et indispensable dans l'excellence opérationnelle. L'introduction de l'excellence opérationnelle dans les ateliers commence d'ailleurs souvent par sa mise en place. Il est facile à mettre en œuvre et ne nécessite que peu de connaissances techniques et peu de moyens. Cet outil simple est très puissant : peu d'entreprises arrivent néanmoins à le mettre en place complètement (72). En effet, le 5S est encore confondu avec le principe de « housekeeping » ou rangement et nettoyage des locaux. À l'inverse, d'autres entreprises plus

matures dans l'excellence opérationnelle appliquent le 5S sans répondre à une problématique particulière : « faire du 5S pour faire du 5S ».

Les 5S sont en japonais : Seiri, Seiton, Seiso, Seiketsu, Shitsuke traduits en français par : Éliminer l'inutile, Ranger, Nettoyer, Standardiser, Enraciner les bonnes pratiques et auditer (72).

Le 5S améliore l'organisation et l'appropriation de l'espace de travail. Les conditions de travail sont améliorées, ce qui rend les employés plus disponibles pour améliorer des procédés et atteindre des objectifs. De plus, de meilleures conditions de travail améliorent le moral et le quotidien des employés, ce qui diminue les risques sécurité : la mise en place de chantiers 5S élimine les mudas et améliore la qualité et la performance.

Le 5S peut être appliqué dans les ateliers mais aussi dans tous les endroits où peut se créer de la valeur : entrepôts, bureaux, magasins... Il s'applique à tous les domaines d'activité.

Le 5S ne se résume pas uniquement au rangement des locaux. Il s'agit d'une philosophie plus approfondie consistant à rendre l'environnement de travail plus propice à la performance par le bien-être. La mise en place d'un chantier 5S peut être une réponse à une problématique de qualité, de sécurité ou de productivité.

3.4. Les standards de travail

Un standard de travail est un document, un mode opératoire, une instruction permettant de décrire la réalisation d'une tâche de la manière la plus efficace et sûre, sur la base de connaissances connues à un moment donné. Il varie en fonction de l'évolution du contexte et des pratiques selon le principe d'amélioration continue (73).

Un standard de travail se présente sous une forme visuelle la plus simple possible : logigrammes, schéma, captures d'écrans par exemple. Tous les acteurs susceptibles de l'utiliser collaborent à sa rédaction.

Le standard de travail est indispensable dans l'excellence opérationnelle puisqu'il est utilisé quotidiennement et s'applique à tous les domaines d'activités. C'est un vrai support de

formation qui capitalise les savoirs de l'entreprises. Les meilleures pratiques sont partagées et appliquées, ce qui est très utile pour les nouveaux arrivants.

La nécessité de créer un standard apparaît lorsque la variabilité de réalisation d'une même tâche ou des résultats variables pour une même tâche apparaissent. Il réduit la variabilité entre les opérateurs afin d'obtenir des résultats plus homogènes.

3.5. Management visuel

Au lieu de s'assurer oralement de la conformité de standards, le management visuel consiste à créer une interface visuelle montrant le standard ou l'écart au standard, ce qui rend plus facile la constatation et la prise d'action nécessaire à un éventuel écart.

Le management visuel définit visuellement l'état standard (ou attendu) et les écarts éventuels. Une fois identifiés, le management ou les équipes du terrain doivent mettre en conformité ces écarts. C'est une communication simple et visuelle ayant pour but de faire réagir les équipes en rendant les écarts plus visibles et donc rendre les équipes plus autonomes.

Citons quelques exemples de management visuel : le support visuel de management de la performance décrit plus haut, des marquages au sol indiquant un sens de circulation, des indications d'une zone de stockage de matériel, un marqueur visuel de mise en défaut d'une cellule dans une machine.

Pour mettre en place correctement un management visuel, deux difficultés principales émergent : choisir quelle information mettre en management visuel et définir le standard (et donc l'écart) de cette information. Un nombre d'informations restreint doit donc faire partie du management visuel afin de ne pas perdre l'utilisateur, le but du management visuel étant de simplifier l'information. Pour choisir les informations retenues, le manager pourra s'épauler des opérateurs. Définir le standard, délimiter la norme dont il ne faut pas s'écarter se fait en partenariat avec les opérateurs également. La mise en œuvre du management visuel ne doit pas tarder du fait d'un temps d'analyse trop long, puisque les informations choisies de même que leur dimensionnement seront réajustés régulièrement par le manager.

Faire visualiser et faire traiter les non-conformités par les opérateurs est crucial dans l'excellence opérationnelle. S'il veut qu'on lui fasse part de ces non-conformités, le manager

doit éviter de faire des remontrances aux opérateurs et plutôt mettre l'accent sur les causes des problèmes et pas sur les personnes derrière ces causes. Le manager doit susciter la confiance des opérateurs. Chacun doit s'approprier la culture de l'excellence opérationnelle et y participer. Le management visuel n'est pas un outil de contrôle mais un outil d'amélioration. D'ailleurs, la résolution de problèmes se fait en équipe et pas en solo. Les équipes sont censées s'autoréguler, ce qui donne du temps au manager pour identifier et traiter d'autres sujets d'amélioration (70).

3.6. Gemba walk

Gemba signifie en japonais le « terrain ». Le Gemba walk est le tour du terrain faisant rencontrer le manager et les opérateurs sur leur lieu d'activité, là où se crée la valeur, et d'en observer de ses propres yeux le fonctionnement. Les objectifs des « Gemba » sont de corréliser les indicateurs clés avec la réalité du terrain, appréhender les problématiques des opérateurs en direct, dans le but de prendre des décisions pas uniquement basées sur des éléments d'analyse (comme des indicateurs ou des informations remontés par le management) mais aussi avec des éléments du réel (74).

L'objectif des Gemba walk ne vise pas à montrer la présence du manager sur le terrain. Les tours sur le terrain ne visent pas à surveiller les employés dans leur lieu de travail dans le but de trouver des coupables. Cette démarche s'accompagne d'une confiance mutuelle entre les collaborateurs et le manager afin de trouver des solutions et mettre en mouvement le processus d'excellence opérationnelle.

Chaque Gemba walk est une démarche organisée, structurée et documentée devant avoir un but précis. Les Gemba permettent, par exemple, la vérification de la mise en place des standards (« process confirmation ») ou l'étude d'un point spécifique afin de coacher son équipe (« Gemba with purpose »). Les Gemba walk doivent être faites le plus régulièrement possible. Le manager en charge du Gemba doit poser des questions pertinentes dans le but de mettre en perspective des dysfonctionnements et mettre en place des améliorations.

Voici deux exemples de Gemba walk :

- Process confirmation :

Cette notion a été abordée dans le dernier point de la résolution de problèmes. Il s'agit d'aller sur le terrain pour vérifier la bonne application d'un standard et questionner les opérateurs sur

leur compréhension. La pertinence du standard peut également être remise en cause. Un standard est amené à évoluer et le process confirmation permet de l'identifier.

- Gemba with purpose (tour de terrain avec un sujet spécifique) :

Il s'agit d'une méthodologie basée sur le coaching où le manager accompagne une personne de son équipe pour discuter d'un sujet spécifique en mode coaching (utilisation de questions ouvertes, ne pas apporter de solutions, amener le collaborateur à réfléchir par lui-même) dans le but de faire grandir son collaborateur. Cette démarche se fait sur le terrain.

3.7. Trouver du temps pour effectuer ces tâches : le Leader Standard Work

Les managers se plaignent régulièrement du manque de temps pour appliquer les basiques de l'excellence opérationnelle. Un outil efficace pour les managers libérant du temps pour l'excellence opérationnelle est le Leader Standard Work (LSW) qui est un document ritualisant les activités de manière journalière, hebdomadaire ou même mensuelle. Le LSW pérennise la pratique de l'excellence opérationnelle par les managers en l'inscrivant dans leur quotidien. Le LSW évite que les urgences et les tâches imprévues (= éteindre le feu) prennent le pas sur les activités d'excellence opérationnelle qui supportent la performance. De plus, appliquer les basiques de l'excellence opérationnelle réduit les tâches d'urgences non prévues à terme, ce qui crée un cercle vertueux (75).

Chapitre 3. Le développement durable dans l'industrie pharmaceutique

1. Système de Management Environnemental (SME)

1.1. Mesures générales

Afin d'améliorer les performances globales d'une usine, la directive IED (76) préconise plusieurs mesures. La direction doit s'engager, y compris au niveau hiérarchique le plus haut, dans une politique environnementale d'entreprise bien définie qui intègre le principe d'amélioration continue. La politique environnementale (planification, objectifs chiffrés, cibles) se conçoit en interconnexion avec la politique financière de l'entreprise. La mise en œuvre de mesures préventives et correctives mobilise le personnel qui doit donc y être formé et tenir des registres, être préparé aux situations d'urgence. Des audits internes ou externes doivent évaluer le SME (respect du SME, tenue de registres). Suivant le principe d'amélioration continue, le SME prévoit la mise à jour des technologies de dépollution, leur évaluation régulière ainsi que des mesures comparatives des émissions aqueuses et gazeuses par secteur. La direction d'un groupe pharmaceutique peut également mener une réflexion autour de médicaments biodégradables en suivant les principes de la chimie verte (77).

1.2. Inventaire des effluents aqueux et gazeux

Un inventaire des réactions chimiques simplifiées, des procédés de production et des techniques de traitements des effluents doit être tenu (76). L'inventaire des effluents aqueux inclut notamment les valeurs moyennes (et leur variabilité éventuelle) de : débit, pH, température, concentration et charge de polluants comme la Demande Chimique en Oxygène (DCO), données de biodégradabilité comme la Demande Biochimique en Oxygène (DBO₅), le Carbone Organique Total (COT), les Matières en Suspension Totales (MES), les composés organohalogénés adsorbables (AOX). L'inventaire des effluents gazeux inclut notamment les valeurs moyennes (et leur variabilité éventuelle) de : débit, pH, température, concentration et charge de polluants ; l'inventaire des effluents gazeux inclut aussi les données d'inflammabilité et d'explosivité. Une approche innovante consisterait déjà à mesurer les résidus de médicaments produits par l'usine, présents dans les effluents aqueux et gazeux afin d'envisager un traitement adéquat sur site ou en station d'épuration puisque les résidus médicamenteux font partie des micropolluants dégradant l'environnement (78).

1.3. Plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques d'accident qui s'inscrit, comme cela a été vu plus haut, dans le cadre de la loi « Risques » (30) et de l'élaboration d'un PPRT, doit inclure 3 types de mesures :

- Mesures préventives primaires :
 - o Protection des installations contre la malveillance, contre les incendies ou les explosions
 - o Maintenir le fonctionnement des équipements de contrôle et d'alerte
 - o Registre des inspections des DREAL et leurs conclusions
- Mesures préventives secondaires :
 - o Tenue d'un registre de tous les accidents passés
 - o Enseignement des accidents passés :
 - Procédures de détection de ces accidents passés
- Mesures correctives d'urgence :
 - o Procédures d'urgence en cas d'accident incluant :
 - La répartition des rôles
 - Les procédures de confinement et d'arrêt immédiat de la pollution si possible

1.4. Recyclage des déchets

Les déchets issus de l'usine doivent dans la mesure du possible être réutilisés. Les solvants servant à absorber les polluants aqueux ou gazeux doivent être réutilisés dans la mesure du possible. Les bases ou les acides utilisés peuvent être réutilisés pour ajuster le pH des bassins d'homogénéisation. Les cendres volantes peuvent être réutilisées comme flocculant. Les eaux usées riches en phosphore peuvent servir de nutriments pour les boues activées et l'aluminium contenu dans certaines eaux usées peut servir de flocculant (79).

1.5. Efficacité énergétique

Une réflexion quant à l'efficacité de l'utilisation de l'énergie doit être menée dans un souci d'amélioration continue et de rentabilité. Un bilan entrée-sorties ainsi que des procédés d'amélioration doivent être créés, de manière continue.

1.6. Emballages

Les emballages de déchets comme les palettes, les conteneurs doivent être réutilisés un maximum.

2. Procédés de fabrication des principes actifs

La synthèse des principes actifs contribue à une part importante de l'atteinte environnementale de l'industrie pharmaceutique. Afin de réduire cette atteinte, le concept de chimie verte s'est fortement développé depuis une dizaine d'années (80-82). Il est basé sur une douzaine de grands principes tels que :

- Prévenir la pollution à la source,
- Économiser la matière première,
- Travailler dans des conditions plus sûres,
- Concevoir des produits chimiques moins toxiques,
- Utiliser des solvants non toxiques,
- Économiser de l'énergie,
- Utiliser des ressources renouvelables,
- Réduire l'utilisation de molécules intermédiaires,
- Préférer les procédés catalytiques,
- Concevoir un produit chimique en vue de sa dégradation finale,
- Analyser en temps réel les produits chimiques et leur empreinte dans l'environnement,
- Développer une chimie fondamentalement plus sûre.

Voici des exemples visant à rendre plus durables les procédés de fabrication des principes actifs :

- Utilisation d'une méthode enzymatique pour l'obtention d'amoxicilline (moins d'étapes, moins de déchets, températures plus douces) au lieu d'une méthode classique chimique par sel de Dane (10 étapes, températures réactionnelles basses à -30°C, utilisation de solvants toxiques) (83)
- Utilisation de biocatalyseurs (au lieu de métaux rares)
- Synthèse de principes actifs en flux continu permettant un meilleur contrôle des intermédiaires (moins de pertes de réactifs, meilleur rendement énergétique et moins de déchets toxiques) (84)

3. Traitement des effluents

Pour réduire leur impact environnemental, les usines pharmaceutiques traitent sur place leurs effluents aqueux et gazeux, c'est-à-dire leurs émissions non-polluantes et polluantes qui accompagnent la production de médicaments pour les usines pharmaceutiques ou la production de principes actifs pour les industries de la chimie fine.

3.1. Traitement des effluents aqueux

Quatre étapes de traitement des effluents aqueux à suivre dans un ordre chronologique sont recommandées par les MTD concernant le système commun de traitement des effluents aqueux issue de la directive IED (85).

3.1.1. Techniques intégrées

Les techniques intégrées aux procédés de production pharmaceutique visent à ne pas produire ou à limiter la production de polluants :

- Limiter la consommation d'eau et donc le volume total d'effluents aqueux (pollués ou non)
- Réutiliser les effluents aqueux dans les procédés de production
- Éviter le plus possible la production de polluants

3.1.2. Récupération des polluants à la source

Avant leur passage dans le système de collecte, les effluents aqueux pollués peuvent être collectés à part afin de ne pas contaminer les effluents non pollués.

3.1.3. Prétraitements des effluents aqueux

Le prétraitement des effluents aqueux regroupe des techniques de dépollution à la source ou immédiatement après récupération de ceux-ci à la source. Elles visent la diminution des polluants avant leur arrivée au traitement primaire puis secondaire qui peuvent être inefficaces contre ces polluants ou dont les équipements pourraient être corrompus par les polluants.

a) Homogénéisation

Certains effluents aqueux nécessitent d'être brassés mécaniquement dans des bassins dits d'homogénéisation ou d'égalisation afin d'homogénéiser les charges polluantes, les débits et

le pH et d'éviter que les solides ne décantent (afin qu'ils soient correctement traités). Ce mélange homogène est ensuite prêt à être traité.

b) Neutralisation

La neutralisation des effluents aqueux consiste à rendre neutre le mélange d'effluents aqueux (pH=7) en ajoutant des produits alcalinisant (hydroxyde de sodium ou hydroxyde de calcium) ou acidifiant (acide sulfurique, acide chlorhydrique, ou dioxyde de carbone).

c) Séparation physique

Une fois le pH et le débit contrôlés ou à l'inverse sans les homogénéiser préalablement, si les effluents aqueux contiennent des matières en suspension ou des huiles ou des graisses, ils peuvent en être séparés physiquement afin de ne pas endommager le matériel en aval ni altérer l'efficacité du traitement secondaire.

Dégrillage et tamisage

Le dégrillage ou tamisage consiste en l'utilisant de grilles par lesquelles les effluents aqueux s'écoulent et dont les barreaux sont écartés plus ou moins. Les polluants solides volumineux retenus ne pourront pas boucher une canalisation ni abimer des équipements en aval. Selon l'écartement des barreaux on parle de (86) :

- Prédégrillage (> 40mm)
- Dégrillage moyen (de 40 à 10 mm)
- Dégrillage fin (de 10 à 6 mm)
- Tamisage (de 6 à 0,5mm)

Le nettoyage des grilles peut être manuel ou automatisé. Les sites pharmaceutiques contiennent généralement 2 à 3 types de grilles par installation de prétraitement.

Dessablage

Le dessablage désigne la retenue de matières polluantes solides comme pour le dégrillage et le tamisage mais qui sont de diamètre encore moindre (de 0,2 à 0,5 mm). Ces matières minérales (gravier et sables d'où le terme « dessablage ») sédimentent puis se déposent au fond d'un bassin appelé « dessableur », grâce au ralentissement du flux des effluents aqueux.

Dégraissage

Le dégraissage ou déshuilage des effluents liquidiens désigne la récupération de substances liquidiennes non miscibles à l'eau (graisses ou huiles). Ce dégraissage s'opère par flottation premièrement puisque les graisses ont une densité légèrement inférieure à l'eau, puis par raclage. Une injection d'air accélère le phénomène d'ascension dans le bassin en formant des colloïdes faisant remonter les graisses plus rapidement à la surface (87).

3.1.4. Traitement primaire des effluents aqueux : décantation, coagulation-floculation

La décantation (primaire), par la gravitation, sépare les matières solides en suspension dans le fond de la cuve, du reste de la phase liquide. Il existe la décantation statique qui est une sédimentation éliminant 50 à 60% des matières en suspension (MES), la décantation lamellaire et la décantation accélérée qui permet d'atteindre 90% de matières en suspension éliminées. Cette dernière utilise la technique de coagulation-floculation. La coagulation consiste en l'ajout d'un réactif cationique formant une couche autour des colloïdes de MES qui normalement ont une surface recouverte d'anions qui les fait se repousser : ils s'attirent et coagulent. La floculation se définit par l'ajout de polymères hydrosolubles (sels de fer ou d'aluminium) formant une membrane pontant à la surface des MES qui donc, s'agglutinent. La coagulation-floculation augmente le diamètre moyen des MES rendant possible leur décantation (88).

Une boue primaire formée par les matières en suspension décantées résulte du prétraitement et du traitement primaire physico-chimiques : elle est composée de polluants inorganiques (sables, gravats).

3.1.5. Traitements secondaires biologiques des effluents aqueux

a) Boues activées

Le système le plus ancien et le plus utilisé pour traiter les effluents aqueux est celui des boues activées. Il consiste en une oxydation biologique des polluants organiques dissous dans les effluents aqueux par des microorganismes (bactéries notamment). Il en résulte une nouvelle biomasse organique appelée boue activée qui se dépose par sédimentation au fond de la cuve. L'oxygène nécessaire provient de l'air ambiant autour du bassin, de l'air ambiant injecté dans l'eau voire de l'injection d'oxygène pur dans le bassin pour accélérer la réaction chimique. Dans les bassins d'oxydation biologique, les effluents aqueux sont homogénéisés par brassage mécanique. Les boues activées sédimentées sont récupérées (décantation secondaire) dans

un clarificateur (décanteur secondaire) qui les recycle et les renvoie en tant que matière oxydante dans le bassin d'oxydation initial. Une partie des boues ne sera pas recyclée et constituera la boue secondaire.

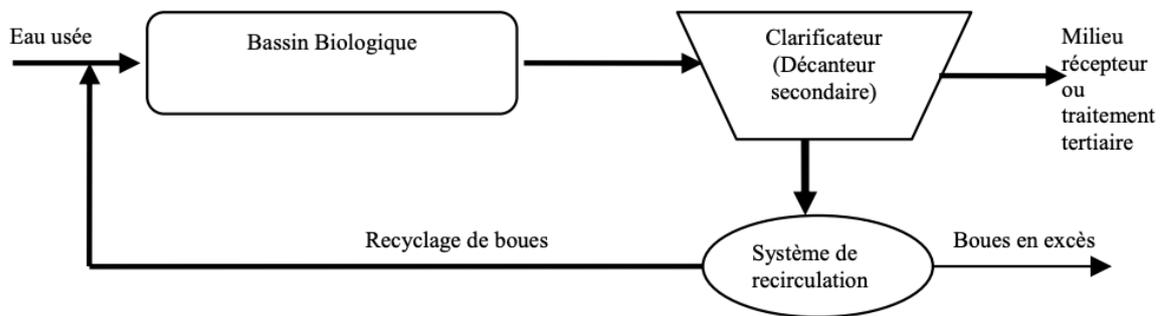


Figure 7 : Procédés par boue activée (87)

b) Bioréacteur à membranes

La technique de bioréacteur à membranes combine la technique de réacteur biologique ou bioréacteur (boues activées) pour les polluants biodégradables et la technique de filtration membranaire pour les autres polluants. Une microfiltration (0,1 à 10 microns de diamètre de membranes) puis une ultrafiltration (1 à 100 nm) est réalisée en plus du traitement biologique. Deux systèmes existent : les bioréacteurs à boucle externe (membranes situées à l'extérieur du bioréacteur) et les bioréacteurs à membrane immergée qui consomment moins d'énergie. Les bioréacteurs à membranes sont plus compacts et forment moins de boue que le système de boues activées seul (88).

3.1.6. Traitement des boues

Les boues primaires issues du traitement primaire des effluents aqueux, et les boues secondaires issues du traitement secondaire peuvent ensuite être traitées par différentes techniques (85).

a) Conditionnement

Le conditionnement peut être chimique (coagulation-floculation comme cela a été vu plus haut) ou thermique (chauffage).

b) Épaississement/déshydratation

L'épaississement ou solidification peut être réalisé par décantation ou flottation notamment comme cela a été vu plus haut.

c) Stabilisation

La stabilisation des boues se fait par traitement chimique, thermique (comme le conditionnement) et par digestion aérobie ou anaérobie (traitement par boue activée).

d) Séchage

Les boues peuvent être séchées par séchage solaire ou thermique (sècheur, incinérateurs)

e) Incinération

Les boues peuvent être incinérées dans des incinérateurs (dans des usines dont le but est d'éliminer le déchet) ou coïncinérées dans des cimenteries, de fours métallurgiques ou des centrales électriques dont l'objectif principal est la production d'énergie ou de matière.

3.1.7. Traitements tertiaires

Des traitements plus spécifiques peuvent être appliqués aux effluents aqueux.

a) Élimination de l'azote

L'azote se trouve sous 3 formes principales dans les effluents aqueux : l'azote particulaire, l'azote organique ammonifiable et l'azote ammoniacal sous forme ammonium (NH_4^+). L'azote particulaire est traité en phase de prétraitement et de traitement primaire. L'azote organique ammonifiable est transformé par des bactéries, lors de la phase de traitement secondaire biologique par boue activée, en ammonium NH_4^+ .

L'élimination de l'azote ammoniacal (azote de l'ion ammonium) se réalise par un traitement chimique se déroulant en 3 réactions réalisées par différents micro-organismes :

- Au cours d'une première réaction de nitrification aérobie, les microorganismes oxydent les ions ammoniums (NH_4^+) en nitrites (NO_2^-).
- Au cours d'une deuxième réaction de nitrification aérobie, les microorganismes oxydent les nitrites (NO_2^-) en nitrates (NO_3^-).

- Au cours d'une troisième et ultime réaction de dénitrification (ou dénitrification) anaérobie cette fois, des microorganismes hétérotrophes réduisent, lorsque l'oxygène fait défaut, les nitrates (NO_3^-) en azote gazeux, c'est-à-dire en diazote (N_2).

b) Déphosphoration

Le phosphore des effluents aqueux est sous forme soluble ou particulaire, organique et minérale. Cette dernière est prépondérante avec différents phosphates, et sa prise en charge est réalisable par voie biologique, ou physicochimique. Celle-ci, très efficace et plus adaptée aux petites installations, rend les phosphates insolubles par précipitation chimique (ajout de sels métalliques, plus rarement de calcium, ou d'aluminium, de fer). Les précipités solides (AlPO_4 , FePO_4) sont ensuite récupérés par décantation, flottation, filtration. Cette opération de précipitation est réalisée au cours de l'étape de traitement primaire comme cela a été vu plus haut.

3.1.8. Autres techniques

D'autres techniques qui ne sont pas réalisables sur le site industriel pharmaceutique et ne sont pas des techniques de concentration des effluents aqueux (élimination de l'eau) existent : oxycombustion directe, oxydation avancée (oxydation chimique utilisant l'ozone ou le peroxyde d'hydrogène ou les deux, oxydation photocatalytique, oxydation à l'air humide). Elles permettent la décomposition de polluants sans diminution de la quantité d'eau (88).

3.1.9. Valeurs Limites d'Émissions (VLE)

Les VLE fixées par les autorités compétentes ne doivent en aucun cas dépasser les Niveaux d'Émissions Associées aux Meilleures Techniques Disponibles (NEA-MTD) issues de la directive IED (85) (Annexes 1, 2, 3). L'usine doit mesurer régulièrement ses niveaux d'émissions.

3.2. Traitement des effluents gazeux

3.2.1. Techniques intégrées

Les techniques intégrées aux procédés de production pharmaceutique visent à ne pas produire ou à limiter la production de polluants dès la phase de production (85).

Exemple des NO_x :

La production d'oxydes d'azote désignés NO_x et comprenant le monoxyde d'azote (NO), le peroxyde d'azote (NO_2) et le protoxyde d'azote N_2O est essentiellement due aux installations de combustion. Les précurseurs des NO_x sont des composés azotés présents dans les solvants des effluents aqueux. Dans l'industrie pharmaceutique, ils sont générés lors des opérations de chauffage des procédés de fabrication. De plus, le traitement secondaire oxydatif thermique des COV génère des composés secondaires dont les NO_x .

L'émission d'oxydes d'azote peut être limitée par plusieurs techniques intégrées (89):

- Combustion étagée

L'injection d'air et de combustible se fait en plusieurs endroits (étagement) étagant la combustion. Le fait de diviser la combustion non pas en un endroit mais en plusieurs plus petits endroits réduit la concentration d'oxygène dans la zone de combustion principale, abaisse donc la température de flamme maximale et réduit la formation de NO_x en conséquence.

- Recyclage des fumées

Les fumées sont réinjectées dans la chambre de combustion ce qui réduit la concentration en oxygène dans la chambre, baisse la température maximale de flamme et réduit donc la formation de NO_x .

- Utilisation de diluants inertes

L'ajout de diluants « inertes » comme l'eau ou l'azote réduit la concentration en oxygène et donc la formation de NO_x .

3.2.2. Récupération des polluants à la source

Les gaz polluants doivent être collectés et confinés le plus rapidement possible après leur production.

Exemple de l'émission diffuse des composés organiques volatiles (COV) (85):

Les COV sont retrouvés dans les solvants quotidiennement utilisés dans certains sites pharmaceutiques. De multiples opérations de production peuvent conduire à l'émission de COV : chargement par le trou d'homme d'un mélangeur, remplissage des cuves de stockage d'effluents, opération de « pousse à l'air » (envoi d'air stérile dans des canalisations pour éliminer le produit avant les opérations de nettoyage), séchage en étuve ventilée, transfert de

solvants camions-sites, prélèvements pour contrôle qualité et utilisation des solvants dans le laboratoire de contrôle qualité.

- Équipement à haute intégrité

D'après la directive IED (85), afin de prévenir d'éventuelles émissions diffuses (non canalisées) de COV, il est notamment vivement recommandé d'utiliser des joints toriques, du matériel résistant à la corrosion, des vannes à double garniture d'étanchéité.

- Programme de détection/surveillance pour réparation des fuites
 - o Méthode de reniflage

Le reniflage se définit par la mesure des taux de COV atmosphériques avec des détecteurs portatifs qu'on approche de sources suspectes (par ionisation de flamme ou par photo-ionisation). Il est également possible de recueillir de l'air suspect dans un sac et d'effectuer les mesures.

- o Méthode par imagerie optique

Avec la méthode par imagerie optique, des caméras portatives sont utilisées pour visualiser en direct les COV (par mesure du rayonnement infra-rouge).

3.2.3. Traitements secondaires

a) Techniques de récupération

Poussières, particules métalliques, PCDD/F particulières, PCB type dioxines particulières

Cyclones

Dans le cyclone, un flux de force centrifuge plaque les particules contre les parois de la chambre conique. A l'arrêt de la rotation des gaz, les particules tombent par gravité (sédimentation) et sont récupérées, tandis que l'air dépollué sort par le haut.

Les cyclones ou dépoussiéreurs sont utilisés préférentiellement pour les grosses particules comme les PM10.

Filtres à manche

Les filtres à manche contiennent un tissu ou un feutre par lequel les effluents gazeux passent afin d'en retenir les particules. Les manches sont appelées « gâteau de filtration ». Ce système est très largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Il permet de récupérer des particules fines de moins d'1 micron de diamètre.

Filtres HEPA

Les filtres High Efficiency Particulate Air (HEPA) contiennent un papier ou matelas de fibre de verre à forte densité de tassement par lequel les effluents gazeux afin d'en retenir les particules.

Électrofiltres

Les électrofiltres utilisent un champ électrique pour séparer les particules des effluents gazeux selon leur charge électrique. Les plaques collectrices pariétales (électrodes) récupèrent les particules après que celles-ci ont traversé une couronne où circulent des molécules ionisées qui chargent les particules. Il est peu utilisé dans l'industrie pharmaceutique.

Absorption

L'épuration par voie humide ou absorption consiste à mettre en contact les effluents gazeux contenant les particules avec un solvant liquide, souvent de l'eau. Les poussières et particules sont alors absorbées dans le solvant et extraites du mélange gazeux. En plus de l'eau, le solvant peut contenir des alcalins ou des acides afin d'augmenter le captage humide des particules par réaction chimique.

COV, PCDD/F gazeux, PCB type dioxines gazeux, NO_x, SO_x

Adsorption

Les effluents gazeux entrent en contact d'une surface solide adsorbante dont la surface fixe les molécules polluantes visées. Les adsorbants industriels ont des surfaces spécifiques (surface par unité de masse) très élevées. Le charbon activé est le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique (surface spécifique entre 500 et 1000 m²/g) (88).

L'adsorption est régénérative quand l'adsorbant (ici le charbon activé) peut être réutilisé car l'adsorbé (ici le gaz polluant) est résorbé par la vapeur par exemple.

Le rendement d'abattement atteint peut être très élevé pour les COV. Celui du benzène atteint près de 95%. C'est également une technique répandue pour la récupération des dioxines et des furanes.

Absorption

Comme dans le traitement des poussières évoqué précédemment, les effluents gazeux sont absorbés par un solvant aqueux : c'est ce que l'on appelle un lavage. Ce lavage permet de récupérer les COV. L'absorption peut être augmentée si le solvant est acide ou basique.

Condensation

Le refroidissement et/ou pressurisation en-dessous du point de rosée des effluents gazeux, condense les COV et permet leur récupération.

Séparation membranaire

Après pressurisation, les effluents gazeux traversent une membrane sélective qui retient les COV. Un deuxième traitement de récupération par absorption ou condensation doit être réalisé avant de réaliser le traitement destructif.

b) Techniques oxydatives pour les COV, furanes, dioxines

Oxydation thermique

L'oxydation thermique ou combustion consiste à incinérer dans une chambre d'incinération les effluents gazeux au-dessus de leur point d'inflammation et pendant suffisamment longtemps pour réaliser une combustion complète qui donnera du dioxyde de carbone et de l'eau. C'est le traitement secondaire le plus répandu pour les COV.

Avec la combustion, des composants secondaires comme les oxydes d'azote, les oxydes de soufre peuvent se former et devront être traités secondairement.

Oxydation catalytique

Une oxydation catalytique est une oxydation thermique à moindre température du fait de l'utilisation d'un catalyseur. Les températures sont de l'ordre de 200 à 450°C au lieu de plus de 700-800°C. Les catalyseurs utilisés sont des métaux précieux (platine, palladium) ou des oxydes métalliques de fer, manganèse, cuivre ou nickel par exemple. Les catalyseurs ont une durée de vie limitée (10000 à 25000h selon le catalyseur) bien qu'ils ne soient pas consommés pendant l'oxydation.

Oxydation biologique

Le passage des effluents gazeux au sein d'une matrice organique (tourbe, écorces, bois) ou inorganique (charbon actif, argile, ou polyuréthane) permet leur oxydation par les microorganismes de la matrice en dioxyde de carbone, eau et biomasse. Cette matrice est appelée biofiltre. En cas d'absorption préalable des gaz par un solvant aqueux, un filtre à percolateur est utilisé.

Si l'oxydation biologique est réalisée dans le solvant aqueux (microorganismes directement dans le solvant) après absorption, le matériel nécessaire est un biolaveur.

c) Techniques réductives pour les NO_x et les SO_x

Réduction thermique des NO_x

Réduction thermique sélective

Les oxydes d'azote gazeux issus de la combustion de COV ou d'autres procédés se trouvent dans des fumées et vont être récupérés par absorption à l'aide d'un solvant aqueux.

La réduction des oxydes d'azote (NO_x) que sont le monoxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO₂) en diazote gazeux (N₂) a lieu grâce à l'ammoniac ou l'urée contenus dans le solvant qui est injecté dans les cheminées, en présence d'oxygène (89).

Si cette réduction sélective est réalisée à l'aide d'un catalyseur comme des oxydes métalliques, du charbon actif ou de la zéolithe, la température de la réaction est moindre (200-400°C) : c'est la réduction catalytique sélective.

En cas de réduction sélective non catalytique, les NO_x doivent être maintenus avec l'ammoniac à une température bien supérieure (800-1000°C).

Réduction thermique non sélective

La réduction des oxydes d'azote en azote peut se réaliser sans ammoniac ni urée (réduction non-sélective) à l'aide d'un gaz réducteur.

Réduction chimique des SO_x

Les oxydes de soufres (SO_x) que sont le dioxyde de soufre (SO₂) et le trioxyde de soufre (SO₃) sont présents dans les fumées issues de combustion (notamment de COV). Les SO_x peuvent être réduits en acide sulfurique par lavage à l'eau. Ils peuvent aussi être réduits en gypse anhydre (CaSO₄) par traitement à la chaux ou au bicarbonate de soude. L'acide sulfurique ou le gypse anhydre peuvent ensuite être réutilisés.

3.2.4. Valeurs Limites d'Émission (VLE)

Les VLE fixées par les autorités compétentes ne doivent en aucun cas dépasser les Niveaux d'Émissions Associées aux Meilleures Techniques Disponibles (NEA-MTD) issues de la directive IED (85). L'usine doit mesurer régulièrement ses niveaux d'émissions. Il existe un NEA-MTD correspondant à chaque gaz et à chaque technique de traitement correspondante.

4. Chaîne d'approvisionnement

Les fournisseurs fournissent à l'entreprise des matières premières et des articles de conditionnement. L'industriel pharmaceutique peut choisir un fournisseur ayant une politique RSE (Responsabilité Sociale des Entreprises) ayant une dimension environnementale forte :

- Type de transport émettant peu de CO₂
- Matières premières dont la fabrication chimique ou l'extraction altère peu l'environnement en termes de traitements des effluents, de prélèvement de ressources naturelles, d'émissions de CO₂
- Articles de conditionnement recyclables : polymères de plastiques recyclables, cartons recyclables.

5. Médicaments

5.1. Médicaments inutilisés

Les Médicaments Non-Utilisés (MNU) peuvent être rapportés par les usagers dans les pharmacies : en 2021, 86% des Français déclarent le faire (90). En 1993 est créée Cyclamed (91), un éco-organisme chargé par l'État d'assurer le traitement des MNU. Le traitement des MNU consiste en une incinération avec valorisation énergétique. Les pharmaciens le faisaient volontairement jusqu'à la loi n°2007-248 obligeant les pharmaciens à collecter gratuitement les MNU. L'industrie pharmaceutique finance entièrement l'ensemble des étapes de collecte et de transport des MNU : conteneurs à cartons, frais de fonctionnement de l'association, transport des conteneurs, et participe ainsi à la maîtrise du risque environnemental en évitant la dissémination de composés potentiellement écotoxiques.

5.2. Résidus de médicaments

De nombreux médicaments (paracétamol, carbamazépine, tramadol, oxazépam en tête) ont été retrouvés dans les eaux souterraines en 2017 (25) : ce sont les résidus médicamenteux issus de la métabolisation et de l'excrétion urinaire et fécale humaines des médicaments. Pour limiter cette dissémination dans l'environnement, les méthodes les plus efficaces au niveau des sites de traitement des eaux usées sont les boues activées, l'ozonation, le traitement sur charbon actif contre les résidus médicamenteux (87). Ces traitements, quoique coûteux, existent dans les stations d'épuration urbaine. La surveillance de ces résidus est accrue depuis le plan national sur les micropolluants de 2016-2021. L'industrie pharmaceutique participe au financement de la recherche sur les mesures et les traitements des résidus médicamenteux d'une part et sur la fabrication de médicaments biodégradables d'autre part. D'après l'INSEE (92), l'industrie pharmaceutique dépense annuellement en France, autour de 35 millions d'euros, dans la protection de l'environnement.

6. Écologie industrielle et territoriale

L'écologie industrielle et territoriale désigne l'alliance de différentes entreprises d'un même territoire pour gagner en productivité en partageant les ressources énergétiques et humaines, les matières, les installations industrielles (93). Cette mutualisation des ressources s'inscrit dans une démarche à la fois écologique et productiviste. De plus, l'écologie industrielle et territoriale est un principe d'économie circulaire limitant les pertes inutiles de ressources. Les déchets des uns peuvent devenir les ressources des autres : il s'agit d'une valorisation des déchets. Un exemple de valorisation énergétique dans l'industrie pharmaceutique est celui des boues activées pouvant être incinérées et utilisables comme énergie, ou encore la revalorisation des palettes en bois.

Conclusion

Le changement de modèle économique lié à la fin des « blockbusters » et à l'explosion des coûts de recherche et de développement a remis en cause la rentabilité des entreprises du médicament dans un contexte de concurrence mondialisée accrue. De plus, les très nombreuses découvertes de médicaments qui ont accompagné le développement de l'industrie pharmaceutique ont mené à une politique de fixation des prix. À ce contexte économique particulier s'ajoute le péril environnemental. Ce dernier se traduit par une augmentation des exigences réglementaires de pollution, une attente importante des usagers et par un devoir d'exemplarité de cette industrie de la santé.

Le pharmacien, par ses connaissances transversales du médicament occupe une place centrale dans l'industrie pharmaceutique. L'industrie pharmaceutique se développe actuellement en faisant face à des enjeux économiques et écologiques sans précédent. Le pharmacien, en se tournant vers l'excellence opérationnelle et les mesures de développement durable, renforce sa stature de leader au sein d'une industrie pharmaceutique qui tente de répondre à ces enjeux.

L'excellence opérationnelle provient du Lean qui est à la fois une philosophie et un ensemble d'outils. L'excellence opérationnelle a pour objectif d'augmenter la performance en éliminant les gaspillages (Muda). En améliorant l'environnement de travail et l'efficacité des procédés de production, l'excellence opérationnelle constitue un élément de réponse aux enjeux économiques. La mise en place d'une politique environnementale d'entreprise incluant le SME, le traitement des effluents et la réalisation d'un plan d'action environnemental réduit l'impact négatif sur l'environnement des entreprises de l'industrie pharmaceutique.

À l'époque où la plupart des entreprises du médicament n'avaient pas encore de politique environnementale, l'excellence opérationnelle dans une recherche d'efficacité et d'économie, favorisait en fait déjà le développement durable. Ainsi, l'excellence opérationnelle et le développement durable sont connectés. L'intrication des mesures environnementales avec les basiques de l'excellence opérationnelle s'opère à tous les niveaux des entreprises du médicament. Les principaux objectifs du développement durable que sont la réduction de la production de déchets et l'optimisation des ressources sont aussi des fondements de l'excellence opérationnelle. Éliminer les gaspillages (muda) par l'utilisation de chacun des basiques de l'excellence opérationnelle améliore continuellement les procédés de production

qui deviennent moins polluants et qui utilisent le moins de ressources possibles : c'est produire mieux avec moins.

Plusieurs entreprises du médicament mettent difficilement en place l'excellence opérationnelle et le développement durable, obtenant des résultats mitigés. Ces pratiques s'inscrivent dans un changement de mentalité profond dans lequel le management a un rôle clé. Un management participatif propice au développement des collaborateurs, à l'expression d'idées nouvelles et à des idées d'amélioration est nécessaire pour concrétiser ce changement.

Bibliographie

1. environnement - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/environnement>
2. Verley P. Révolution industrielle/industrialisation, innovations, organisations. *Marche et organisations* [Internet]. 1 sept 2015 [cité 26 avr 2022];23(2):61-76. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-marche-et-organisations-2015-2-page-61.htm>
3. industrie - Définitions, synonymes, conjugaison, exemples | Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.lerobert.com/definition/industrie>
4. Brasseul J. Chapitre 3. La révolution industrielle en Grande-Bretagne et en France au XVIIIe siècle. U [Internet]. 2016 [cité 26 avr 2022];79-120. Disponible sur: <http://www.cairn.info/petite-histoire-des-faits-economiques--9782200613136-page-79.htm>
5. Sueur N. Pharmaceutical specialities in the 19th century: status and foundations for pharmaceutical innovation. *Le Mouvement Social* [Internet]. 8 sept 2014 [cité 26 avr 2022];248(3):27-46. Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-le-mouvement-social1-2014-3-page-27.htm>
6. Moulinier L. Médecins et apothicaires dans l'Italie médiévale. Quelques aspects de leurs relations . In Paris, L'Harmattan; 2006 [cité 28 avr 2022]. p. 119. Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00626083>
7. Trouiller, Patrice. Histoire de la Pharmacie. Chapitre 1: Aux origines de la pharmacie. 2011-2012. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/media/disquemiroir/2015-06-09/UNF3Smiroir/paces2011/trouiller_patrice/trouiller_patrice_p01/trouiller_patrice_p01.pdf
8. Bonah C, Rasmussen A. Histoire et médicament aux XIX et XX e siècles. Paris: Glyphe, 2005.
9. Fredj C. Pour l'officine et pour l'usine. La France et le commerce du quinquina au XIXe siècle. *Revue d'histoire moderne contemporaine* [Internet]. 4 sept 2019 [cité 28 avr 2022];663(3):103-27. Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-d-histoire-moderne-et-contemporaine-2019-3-page-103.htm>
10. Steffen W, Broadgate W, Deutsch L, Gaffney O, Ludwig C. The trajectory of the Anthropocene: The Great Acceleration. *The Anthropocene Review* [Internet]. 1 avr 2015 [cité 22 avr 2022];2(1):81-98. Disponible sur: <https://doi.org/10.1177/2053019614564785>
11. Rodhe H, Charlson R, Crawford E. Svante Arrhenius and the Greenhouse Effect. *Ambio* [Internet]. 1997 [cité 28 avr 2022];26(1):2-5. Disponible sur: <https://www.jstor.org/stable/4314542>
12. A Synopsis: Limits to Growth: The 30-Year Update [Internet]. The Academy for Systems Change. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://donellameadows.org/archives/a-synopsis-limits-to-growth-the-30-year-update/>
13. Broecker WS. Climatic Change: Are We on the Brink of a Pronounced Global Warming? *Science* [Internet]. 8 août 1975 [cité 28 avr 2022];189(4201):460-3. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.189.4201.460>
14. CHARNEY (J.G.) et al., 1979, « Carbon Dioxide and Climate : A Scientific Assessment », Report of an Ad Hoc Study Group on Carbon Dioxide and Climate, National Academy of Sciences, Washington, D.C., 22 pages.

15. rédaction L. Le rapport Brundtland pour le développement durable [Internet]. Geo.fr. 2017 [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.geo.fr/environnement/le-rapport-brundtland-pour-le-developpement-durable-170566>
16. De la découverte de l'effet de serre au GIEC – Encyclopédie de l'environnement [Internet]. [cité 28 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/climat/decouverte-effet-de-serre-au-giec/>
17. Matagne P. The origins of ecology. Innovations [Internet]. 2003 [cité 28 avr 2022];18(2):27-42. Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-innovations-2003-2-page-27.htm>
18. Carson, R., Silent Spring, Boston, Houghton Mifflin Company, 1962.
19. Ehrlich, Paul R. The population bomb / Paul R. Ehrlich Ballantine Books New York 1968.
20. Rockström J, Steffen W, Noone K, Persson Å, Chapin FSI, Lambin E, et al. Planetary Boundaries: Exploring the Safe Operating Space for Humanity. Ecology and Society [Internet]. 18 nov 2009 [cité 29 avr 2022];14(2). Disponible sur: <https://www.ecologyandsociety.org/vol14/iss2/art32/>
21. Planetary Boundaries - an update [Internet]. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.stockholmresilience.org/research/research-news/2015-01-15-planetary-boundaries---an-update.html>
22. Persson L, Carney Almroth BM, Collins CD, Cornell S, de Wit CA, Diamond ML, et al. Outside the Safe Operating Space of the Planetary Boundary for Novel Entities. Environ Sci Technol [Internet]. 1 févr 2022 [cité 29 avr 2022];56(3):1510-21. Disponible sur: <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c04158>
23. Climate Change 2022: Mitigation of Climate Change [Internet]. [cité 29 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg3/>
24. Bulletin sur les gaz à effet de serre: une autre année, un autre record [Internet]. 2021 [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://public.wmo.int/fr/medias/communiqu%C3%A9s-de-presse/bulletin-sur-les-gaz-%C3%A0-effet-de-serre-une-autre-ann%C3%A9e-un-autre-record>
25. Commissariat général au développement durable, 2019. Rapport de synthèse, L'environnement en France, La Documentation Française (ed.). Disponible sur: https://www.notre-environnement.gouv.fr/IMG/pdf/9782111570573_lenvironnementenfrance_edition2019_rapportdesynthese_v24_web_light.pdf
26. Données d'émissions Secten [Internet]. Citepa. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.citepa.org/fr/donnees-emissions/>
27. Pollution de l'air : quand le Sénat mettait un prix à « l'inaction » [Internet]. Public Senat. 2020 [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.publicsenat.fr/article/parlementaire/pollution-de-l-air-quand-le-senat-mettait-un-prix-a-l-inaction-de-l-etat>
28. Gestion de l'eau en France [Internet]. Ministère de la Transition écologique. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/gestion-leau-en-france>
29. La Liste rouge des espèces menacées en France [Internet]. UICN France. [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://uicn.fr/liste-rouge-france/>
30. Risques technologiques: la directive SEVESO et la loi Risques [Internet]. Ministère de la Transition écologique. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/risques-technologiques-directive-seveso->

et-loi-risques

31. Belkhir L, Elmeligi A. Carbon footprint of the global pharmaceutical industry and relative impact of its major players. *Journal of Cleaner Production* [Internet]. 20 mars 2019 [cité 21 mars 2022];214:185-94. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959652618336084>
32. Sensibilité à l'environnement, action publique et fiscalité environnementale: l'opinion des Français en 2021 [Internet]. 2021 [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.credoc.fr/publications/sensibilite-a-lenvironnement-action-publique-et-fiscalite-environnementale-lopinion-des-francais-en-2021>
33. Enquête mensuelle de conjoncture auprès des ménages | Insee [Internet]. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/source/serie/s1208>
34. Comment définir le risque? | Ineris [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ineris.fr/fr/risques/est-risque/comment-definir-risque>
35. Notes de lecture. *Revue française des affaires sociales* [Internet]. 2002 [cité 10 mai 2022];(2):211-20. Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-francaise-des-affaires-sociales-2002-2-page-211.htm>
36. Les établissements Seveso | AIDA [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://aida.ineris.fr/inspection-icpe/risques-accidentels/seveso/etablisements-seveso>
37. Charte de l'environnement - Légifrance [Internet]. [cité 11 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/contenu/menu/droit-national-en-vigueur/constitution/charte-de-l-environnement>
38. Muller S. L'industrie pharmaceutique et l'État. *Savoir/Agir* [Internet]. 2011 [cité 17 mai 2022];16(2):37-42. Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-savoir-agir-2011-2-page-37.htm>
39. Deroy X. Le secteur pharmaceutique et l'histoire du contrôle de l'innovation. *Revue française de gestion* [Internet]. 2008 [cité 16 mai 2022];188189(8):175-83. Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-francaise-de-gestion-2008-8-page-175.htm>
40. Recherche et développement [Internet]. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
41. Buisine L. La qualité et son management en industrie pharmaceutique : s'imposer un cadre restrictif ou plutôt s'ouvrir à de nouveaux horizons? [Internet] [other]. Université de Lorraine; 2016 [cité 25 mai 2022]. p. non renseigné. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731751>
42. Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L avr 16, 2014. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/fra>
43. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM [Internet]. [cité 16 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain>
44. Urfalino P. Abstract. *Revue française des affaires sociales* [Internet]. 2001 [cité 16 mai 2022];(4):85-90. Disponible sur: <http://www.cairn.info/revue-francaise-des-affaires-sociales-2001-4-page-85.htm>
45. Aurélie Feroyard. Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage

- humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe. Sciences pharmaceutiques. 2014. ffdumas-01064013. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01064013/document>
46. Vinardi C. Le lean : atouts, impacts et limites [Internet]. Vuibert; 2013 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/88816329?searchterm=Le%20lean%20:%20atouts,%20impacts%20e%20limites>
47. Carine Vinardi. Les défis du Lean à l'ère de la mondialisation et de l'industrie 4.0.. Gestion et management. Université de Technologie de Compiègne, 2019. Français. □NNT : 2019COMP2500□. □tel-03201462□.
48. Barbara Lyonnet. Amélioration de la performance industrielle : vers un système de production Lean adapté aux entreprises du pôle de compétitivité Arve Industries Haute-Savoie Mont-Blanc.. Autre. Université de Savoie, 2010. Français. □tel-00655808□.
49. Ward P. Frederick Taylor's Principles of Scientific Management Theory [Internet]. NanoGlobals. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://nanoglobals.com/glossary/scientific-management-theory-of-frederick-taylor/>
50. Mousli M. Taylor et l'organisation scientifique du travail: Alternatives Économiques. 1 oct 2006;n°251(10):83-83.
51. Biographie de Henry Ford [Internet]. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.henryford.fr/biographie/>
52. Delers A, Feys B, 50Minutes.fr. La méthode Kaizen : Améliorer ses performances de manière continue [Internet]. 50 Minutes; 2015 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/88857814?searchterm=kaizen>
53. Alencontre. Le fordisme: mythe et réalité, analysés en 1988 – A l'encontre [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <http://alencontre.org/ameriques/americnord/usa/le-fordisme-mythe-et-realite-analyse-en-1988.html>
54. Freyssenet M, Boyer R. Les modèles productifs: [Internet]. La Découverte; 2000 [cité 22 mai 2022]. (Repères). Disponible sur: <https:// Cairn.info/les-modeles-productifs-2000--9782707133175.htm>
55. Lyonnet B. Lean Management : Méthodes et exercices [Internet]. Dunod; 2015 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/88826948?searchterm=barbara%20lyonnet>
56. Le fordisme et le taylorisme sont-ils dépassés ? [Internet]. 2008 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.businessmarches.com/le-fordisme-et-le-taylorisme-sont-ils-depasses/>
57. Jushko N. Voyage au pays du Lean : Décryptage culturel et systémique du Lean Management ! [Internet]. AFNOR; 2021 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/88926043?searchterm=TPS>
58. Quelle est l'origine du LEAN Management ? [Internet]. Campus Lean. 2020 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://campuslean.com/quelle-est-l-origine-du-lean-management/>
59. Womack J, Jones D. Lean Thinking : Banish Waste and Create Wealth in Your Corporation. Vol. 48, Journal of the Operational Research Society. 1996.
60. Dumser J, 50Minutes.fr. Value Stream Mapping : Méthode de cartographie des chaînes de valeur [Internet]. 50 Minutes; 2015 [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/88857838?searchterm=Value%20Stream%20Mapping>

61. 11. Muda, Muri, Mura pour éliminer le gaspillage [Internet]. LeanSixSigmaFrance.com. 2021 [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://leansixsigmafrance.com/blog/muda-muri-mura-pour-eliminer-le-gaspillage/>
62. Les 7 Gaspillages [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <http://leamanufacturing.com/les-7-gaspillages/>
63. Penchinat G, Dufлот J, Ferrari L. L'usine du futur : Se préparer avec le Lean Ed. 1 [Internet]. Eyrolles; 2016 [cité 30 avr 2022]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/88836613?searchterm=takt%20time>
64. Babic M. Lean pour les managers : Conduire votre entreprise vers l'excellence [Internet]. AFNOR; 2018 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/88879147?searchterm=takt%20time>
65. Thibaudon D, Chardonnet A. PDCA et performance durable : 60 fiches pratiques de mise en oeuvre Ed. 2 [Internet]. Eyrolles; 2014 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/88825433?searchterm=PDCA%20et%20performance%20durable>
66. Deming WE. The New Economics for Industry, Government, Education Ed. 3 [Internet]. MIT Press; 2019 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/88867244?searchterm=deming>
67. Le guide du PDCA de Deming [Internet]. studylibfr.com. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/6203727/le-guide-du-pdca-de-deming>
68. Objectifs et indicateurs S.M.A.R.T. — Documentation GdP-S1--2019 2020-01-21--092928 [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://enseignement.leomartin.net/ucp/2019-2020/dutmmi/GdP/S1/CM/CM5/1-SMART.html>
69. LYAN C. Objectif SMART : découvrez la méthode et ses applications [Internet]. <https://smart-visibilite.fr/>. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://smart-visibilite.fr/2020/06/24/objectif-smart/>
70. Arosio JL. Du Lean à l'excellence opérationnelle : TPS, résolution de problème, coaching et animation d'équipe pour une performance globale de l'entreprise [Internet]. Maxima; 2020 [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/88882868?searchterm=excellence%20op%C3%A9rationnelle>
71. Philippe D. Le diagramme d'Ishikawa recense les causes potentielles d'un problème [Internet]. Damien Philippe. [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.leanenligne.com/blog/diagramme-ishikawa>
72. Hohmann C. Guide pratique des 5S et du management visuel Ed. 2 [Internet]. Editions d'Organisation; 2010 [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/45005565?searchterm=Guide%20pratique%20des%205S%20et%20du%20management%20visuel>
73. Demetrescoux R. La boîte à outils du Lean Ed. 2 [Internet]. Dunod; 2019 [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://univ.scholarvox.com/catalog/book/docid/88870395?searchterm=la%20boite%20%C3%A0%20outils%20lean>
74. Soyez proche du terrain avec le Gemba Walk [Internet]. LeanSixSigmaFrance.com. 2015 [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://leansixsigmafrance.com/blog/soyez-proche-du-terrain-avec-le-gemba-walk/>
75. Leader Standard Work — a Fundamental Shift in Management Philosophy [Internet]. 2020 [cité 24 mai 2022].

Disponible sur: <https://traccsolution.com/blog/leader-standard-work/>

76. Directive 2010/75/UE du Parlement européen et du Conseil du 24 novembre 2010 relative aux émissions industrielles (prévention et réduction intégrées de la pollution).
77. Anastas: Green chemistry - Google Scholar [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Green%20Chemistry%3A%20Theory%20and%20Practice&publication_year=1998&author=P.T.%20Anastas&author=J.C.%20Warner
78. Souza H de O, Costa R dos S, Quadra GR, Fernandez MA dos S. Pharmaceutical pollution and sustainable development goals: Going the right way? Sustainable Chemistry and Pharmacy [Internet]. 1 juin 2021 [cité 4 juill 2022];21:100428. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352554121000553>
79. Strade E, Kalnina D, Kulczycka J. Water efficiency and safe re-use of different grades of water - Topical issues for the pharmaceutical industry. Water Resources and Industry [Internet]. 1 déc 2020 [cité 4 juill 2022];24:100132. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212371720300676>
80. Augé J, Scherrmann MC. Chimie verte: concepts et applications. EDP sciences; 2017.
81. Zhang W, Cue BW. Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry. John Wiley & Sons; 2018.
82. Kar S, Sanderson H, Roy K, Benfenati E, Leszczynski J. Green Chemistry in the Synthesis of Pharmaceuticals. Chem Rev. 9 févr 2022;122(3):3637-710.
83. Synthèses d'inspection des médicaments - ANSM [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/syntheses-des-campagnes-dinspection/syntheses-dinspection-des-medicaments>
84. Grimaldi F, de Leon Izeppi GA, Kirschneck D, Lettieri P, Escribà-Gelonch M, Hessel V. Life cycle assessment and cost evaluation of emerging technologies at early stages: The case of continuous flow synthesis of Rufinamide. Journal of Advanced Manufacturing and Processing [Internet]. 2020 [cité 4 juill 2022];2(2):e10043. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/amp2.10043>
85. Commission Implementing Decision (EU) 2016/902 of 30 May 2016 establishing best available techniques (BAT) conclusions, under Directive 2010/75/EU of the European Parliament and of the Council, for common waste water and waste gas treatment/management systems in the chemical sector (notified under document C(2016) 3127) (Text with EEA relevance) [Internet]. OJ L mai 30, 2016. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2016/902/oj/eng
86. BeCloud.com. Prétraitements – Dégrillage, tamisage, dilacération [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.suezwaterhandbook.fr/procedes-et-technologies/pretraitements/degrillage-tamisage-dilaceration/degrillage>
87. Alighardashi A. Composés pharmaceutiques et eaux usées urbaines. I, Analyse bibliographique. II, Effet de deux antibiotiques de type macrolide sur les boues activées [Internet] [phdthesis]. Institut National Polytechnique de Lorraine; 2007 [cité 14 mai 2022]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01752822>
88. RECORD, Les procédés de concentration des effluents aqueux. Etat de l'art, 2013, 144 p, n°11-0332/1A.

Disponible sur: https://record-net.org/storage/etudes/11-0332-1A/rapport/Rapport_record11-0332_1A.pdf

89. Entreprises : comment maîtriser les émissions de NOx ? – Ademe [Internet]. Agence de la transition écologique. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://expertises.ademe.fr/professionnels/entreprises/reduire-impacts/reduire-emissions-polluants/dossier/oxydes-dazote-nox/entreprises-comment-maitriser-emissions-nox>

90. Médicaments Périmés, non utilisés à rapporter en pharmacie | Cyclamed [Internet]. 2018 [cité 24 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/>

91. Moreau Defarges T. Le médicament non utilisé, un enjeu sanitaire et environnemental maîtrisé. Actualités Pharmaceutiques [Internet]. 1 mars 2020 [cité 12 sept 2022];59(594):24-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370020300082>

92. Les dépenses de l'industrie manufacturière pour protéger l'environnement : en douze ans, protection de l'air et du climat et prévention progressent - Insee Première - 1570 [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1560255>

93. L'écologie industrielle et territoriale [Internet]. Ministère de la Transition écologique. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/lecologie-industrielle-et-territoriale>

Table des matières

PLAN	4
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	8
CHAPITRE 1. LE CONTEXTE ENVIRONNEMENTAL, REGLEMENTAIRE ET ECONOMIQUE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE	10
1. Contexte environnemental : le péril environnemental	10
1.1. Le péril environnemental : origines	10
1.2. Le péril environnemental : une prise de conscience progressive	12
1.2.1. Constatations scientifiques	12
1.2.2. Réactions politiques	12
1.2.3. Sensibilisation publique	13
1.3. Le péril environnemental : état des lieux actuel	14
1.3.1. L'environnement dans le monde	14
a) Les limites planétaires	14
b) Le rapport du GIEC	15
1.3.2. L'environnement en France	15
a) Air	15
Gaz à effet de serre	15
Pollution de l'air extérieur	16
b) Eau	17
Eaux superficielles et souterraines	17
Littoral et eaux littorales	18
Littoral	18
Eaux littorales	18
c) Sol	18
d) Biodiversité	19
e) Ressources naturelles	20
f) Risques naturels et technologiques	20
Risques naturels	20
Risques technologiques	21
1.4. Le péril environnemental : un enjeu pour l'industrie pharmaceutique	21
1.4.1. Une exigence éthique	21
1.4.2. Une exigence des usagers	22
1.4.3. Une exigence réglementaire	22
a) Règlementations	22
La notion de risque	22
Directive Seveso 3	23
Loi « Risques »	24
Directive IED	25
Code de l'environnement : transposition nationale	25
Charte de l'environnement	25
b) Acteurs de la réglementation	26
Contrôle	26
Recherche et expertise	26
2. Contexte économique : une rentabilité attaquée	27
2.1. Coûts de recherche et de développement	27

2.2.	Remboursement et fixation du prix du médicament.....	27
2.3.	Des blockbusters aux génériques.....	28
2.4.	Concurrence accrue.....	29
3.	Contexte réglementaire de l'industrie pharmaceutique : un cadre strict	29
3.1.	Nécessité croissante de réglementer l'industrie pharmaceutique	29
3.1.1.	Croissance de l'industrie pharmaceutique	29
3.1.2.	Scandales sanitaires	29
3.2.	Règlementation en France	30
3.2.1.	Expérimentation thérapeutique : les essais cliniques	30
3.2.2.	Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)	31
3.2.3.	Autorisation de mise sur le marché (AMM)	32

CHAPITRE 2. L'EXCELLENCE OPERATIONNELLE : VERS UNE INDUSTRIE PLUS PERFORMANTE 34

1.	Les origines de l'excellence opérationnelle	34
1.1.	Ère préindustrielle	34
1.2.	Le Taylorisme	34
1.3.	Le Fordisme	35
1.4.	Limite de ces organisations.....	36
1.5.	Du Toyotisme au Lean	36
2.	Les concepts de l'excellence opérationnelle.....	37
2.1.	Définir la valeur	37
2.2.	Visualisation de la chaîne de valeur	37
2.3.	Flux continu	39
2.3.1.	Muri	39
2.3.2.	Mura	40
2.3.3.	Muda.....	40
2.4.	Le Takt-time.....	42
2.5.	L'amélioration continue	43
2.5.1.	La roue de Deming ou PDCA	43
2.5.2.	Le Kaizen	44
3.	Les basiques de l'excellence opérationnelle.....	45
3.1.	Management de la performance	45
3.1.1.	Fixer un objectif.....	45
	a) Importance de fixer un objectif.....	45
	b) La rédaction d'un objectif.....	46
	c) Exemples de définition d'objectifs	47
	d) Autres types d'objectifs	47
3.1.2.	Créer un support visuel.....	47
3.1.3.	Animation de la performance	48
3.2.	Résolution de problèmes	49
3.2.1.	La définition du problème ou le QQQCCP	49
3.2.2.	La formulation du problème	51
3.2.3.	La collecte de données.....	51
3.2.4.	Le diagramme d'Ishikawa ou diagramme des 6M	51
3.2.5.	Le 5 pourquoi ou l'arbre des causes	52
3.2.6.	Corrective And Preventive Action (CAPA).....	53
3.2.7.	Revue d'efficacité de la CAPA.....	54
3.3.	Le 5S	55
3.4.	Les standards de travail	56

3.5.	Management visuel	57
3.6.	Gemba walk	58
3.7.	Trouver du temps pour effectuer ces tâches : le Leader Standard Work	59

CHAPITRE 3. LE DEVELOPPEMENT DURABLE DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

1.	Système de Management Environnemental (SME)	60
1.1.	Mesures générales.....	60
1.2.	Inventaire des effluents aqueux et gazeux.....	60
1.3.	Plan de gestion des risques.....	61
1.4.	Recyclage des déchets	61
1.5.	Efficacité énergétique	61
1.6.	Emballages.....	62
2.	Procédés de fabrication des principes actifs	62
3.	Traitement des effluents	63
3.1.	Traitement des effluents aqueux	63
3.1.1.	Techniques intégrées	63
3.1.2.	Récupération des polluants à la source	63
3.1.3.	Prétraitements des effluents aqueux	63
	a) Homogénéisation	63
	b) Neutralisation.....	64
	c) Séparation physique	64
	Dégrillage et tamisage	64
	Dessablage.....	64
	Dégraissage	65
3.1.4.	Traitement primaire des effluents aqueux : décantation, coagulation-floculation	65
3.1.5.	Traitements secondaires biologiques des effluents aqueux	65
	a) Boues activées	65
	b) Bioréacteur à membranes	66
3.1.6.	Traitement des boues	66
	a) Conditionnement	66
	b) Épaississement/déshydratation	67
	c) Stabilisation	67
	d) Séchage	67
	e) Incinération	67
3.1.7.	Traitements tertiaires	67
	a) Élimination de l'azote	67
	b) Déphosphoration	68
3.1.8.	Autres techniques	68
3.1.9.	Valeurs Limites d'Émissions (VLE)	68
3.2.	Traitement des effluents gazeux.....	68
3.2.1.	Techniques intégrées	68
3.2.2.	Récupération des polluants à la source.....	69
3.2.3.	Traitements secondaires	70
	a) Techniques de récupération.....	70
	Poussières, particules métalliques, PCDD/F particulaires, PCB type dioxines particulaires	70
	Cyclones	70
	Filtres à manche.....	70
	Filtres HEPA.....	71

COV, PCDD/F gazeux, PCB type dioxines gazeux, NO _x , SO _x	71
Adsorption.....	71
Absorption.....	72
Condensation.....	72
Séparation membranaire	72
b) Techniques oxydatives pour les COV, furanes, dioxines.....	72
Oxydation thermique	72
Oxydation catalytique	72
Oxydation biologique	73
c) Techniques réductives pour les NO _x et les SO _x	73
Réduction thermique des NO _x	73
Réduction thermique sélective.....	73
Réduction thermique non sélective.....	73
Réduction chimique des SO _x	73
3.2.4. Valeurs Limites d'Émission (VLE).....	74
4. Chaîne d'approvisionnement.....	74
5. Médicaments.....	74
5.1. Médicaments inutilisés	74
5.2. Résidus de médicaments.....	75
6. Écologie industrielle et territoriale.....	75
CONCLUSION.....	76
BIBLIOGRAPHIE	78
TABLE DES MATIERES.....	85
TABLE DES ILLUSTRATIONS	89
TABLE DES TABLEAUX	90
ANNEXES.....	91

Table des illustrations

Figure 1 : étapes de conception d'un médicament (43)	27
Figure 2 : Schéma du format CTD (41)	33
Figure 3 : Les différentes méthodes d'amélioration (58)	38
Figure 4 : Exemple de VSM de production d'un médicament	39
Figure 5 : La Roue de Deming (65)	44
Figure 6 : Les objectifs SMART (67)	46
Figure 7 : Procédés par boue activée (77)	66

Table des tableaux

Tableau 1 : Explication de la méthode QQQCCP	50
Tableau 2 : Exemple d'un QQQCCP	50
Tableau 3 : Exemple d'application d'un 5 pourquoi (Pertes complexes).....	53
Tableau 4 : Exemple d'application d'un plan d'action	54
Tableau 5 : Exemple pratique de vérification d'efficacité des actions.....	55

Annexes

Annexe 1 : Tableau des NEA-MTD pour le COT, la DCO et les MEST, issu de la directive 2010/75/UE relative aux émissions industrielles, dite IED

NEA-MTD pour le COT, la DCO et les MEST (émissions directes) dans les eaux réceptrices

Paramètre	NEA-MTD (moyenne annuelle)	Conditions
Carbone organique total (COT) ⁽¹⁾ ⁽²⁾	10–33 mg/l ⁽³⁾ ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾	Le NEA-MTD s'applique si les émissions dépassent 3,3 t/an.
Demande chimique en oxygène (DCO) ⁽¹⁾ ⁽²⁾	30–100 mg/l ⁽³⁾ ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾	Le NEA-MTD s'applique si les émissions dépassent 10 t/an.
Matières en suspension totales (MEST)	5,0–35 mg/l ⁽⁷⁾ ⁽⁸⁾	Le NEA-MTD s'applique si les émissions dépassent 3,5 t/an.

⁽¹⁾ Aucun NEA-MTD ne s'applique pour la demande biochimique en oxygène (DBO). À titre indicatif, le niveau annuel moyen de la DBO₅ des effluents d'une installation de traitement biologique des effluents aqueux est généralement ≤ 20 mg/l.

⁽²⁾ Le NEA-MTD applicable est soit celui pour le COT, soit celui pour la DCO. Le paramètre COT est préférable, car sa surveillance n'implique pas l'utilisation de composés très toxiques.

⁽³⁾ La valeur basse de la fourchette est généralement atteinte lorsque peu de flux secondaires d'effluents aqueux contiennent des composés organiques et/ou lorsque les effluents aqueux contiennent principalement des composés organiques facilement biodégradables.

⁽⁴⁾ La valeur haute de la fourchette peut atteindre 100 mg/l pour le COT ou 300 mg/l pour la DCO, en moyenne annuelle dans chaque cas, si les deux conditions suivantes sont réunies:

— condition A: efficacité du traitement ≥ 90 % en moyenne annuelle (prétraitement et traitement final compris),

— condition B: si un traitement biologique est appliqué, l'un des critères suivants au moins est rempli:

— on a recours à une étape de traitement biologique à faible charge (c'est-à-dire ≤ 0,25 kg DCO/kg de matière organique sèche des boues), ce qui implique que la DBO₅ de l'effluent est ≤ 20 mg/l.

— on a recours à une nitrification.

⁽⁵⁾ La valeur haute de la fourchette peut ne pas être applicable si toutes les conditions suivantes sont réunies:

— condition A: efficacité du traitement ≥ 95 % en moyenne annuelle (prétraitement et traitement final compris),

— condition B: identique à la condition B de la note ⁽⁴⁾,

— condition C: les effluents arrivant au traitement final présentent les caractéristiques suivantes: COT > 2 g/l (ou DCO > 6 g/l) en moyenne annuelle et forte proportion de composés organiques réfractaires.

⁽⁶⁾ La valeur haute de la fourchette peut ne pas être applicable lorsque la principale charge polluante résulte de la production de méthylcellulose.

⁽⁷⁾ La valeur basse de la fourchette est généralement atteinte en cas de recours à la filtration (par exemple, filtration sur sable, microfiltration, ultrafiltration, bioréacteur à membrane), tandis que la valeur haute de la fourchette est classiquement obtenue si l'on utilise uniquement la sédimentation.

⁽⁸⁾ Ce NEA-MTD peut ne pas être applicable lorsque la principale charge polluante résulte de la production de soude par le procédé Solvay ou de la production de dioxyde de titane.

Annexe 2 : Tableau des NEA-MTD pour l'azote et le phosphore, issu de la directive 2010/75/UE relative aux émissions industrielles, dite IED

NEA-MTD pour les émissions directes d'éléments nutritifs dans les eaux réceptrices

Paramètre	NEA-MTD (moyenne annuelle)	Conditions
Azote total (NT) ⁽¹⁾	5,0–25 mg/l ⁽²⁾ ⁽³⁾	Le NEA-MTD s'applique si les émissions dépassent 2,5 t/an.
Azote inorganique total (N _{inorg}) ⁽¹⁾	5,0–20 mg/l ⁽²⁾ ⁽³⁾	Le NEA-MTD s'applique si les émissions dépassent 2,0 t/an.
Phosphore total (PT)	0,50–3,0 mg/l ⁽⁴⁾	Le NEA-MTD s'applique si les émissions dépassent 300 kg/an.

⁽¹⁾ Le NEA-MTD applicable est soit celui pour l'azote total, soit celui pour l'azote inorganique total.

⁽²⁾ Les NEA-MTD pour TN et N_{inorg} ne s'appliquent pas aux installations n'ayant pas recours au traitement biologique des effluents aqueux. La valeur basse de la fourchette est généralement atteinte lorsque les effluents aqueux qui arrivent à la station d'épuration biologique ont une faible teneur en azote et/ou lorsqu'une nitrification/dénitrification peut être réalisée dans des conditions optimales.

⁽³⁾ La valeur haute de la fourchette peut atteindre 40 mg/l pour NT ou 35 mg/l pour N_{inorg}, en moyenne annuelle dans chaque cas, si l'efficacité du traitement est ≥ 70 % en moyenne annuelle (prétraitement et traitement final compris).

⁽⁴⁾ La valeur basse de la fourchette est généralement atteinte lors de l'ajout de phosphore pour le bon fonctionnement de l'unité de traitement biologique des effluents aqueux, ou lorsque le phosphore provient principalement des systèmes de chauffage ou de refroidissement. La valeur haute de la fourchette est classiquement obtenue lorsque des composés phosphorés sont produits par l'installation.

Annexe 3 : Tableau des NEA-MTD pour les AOX et les métaux, issu de la directive 2010/75/UE relative aux émissions industrielles, dite IED

NEA-MTD pour les émissions directes d'AOX et de métaux dans les eaux réceptrices

Paramètre	NEA-MTD (moyenne annuelle)	Conditions
Composés organohalogénés adsorbables (AOX)	0,20–1,0 mg/l ⁽¹⁾ ⁽²⁾	Le NEA-MTD s'applique si les émissions dépassent 100 kg/an.
Chrome (exprimé en Cr)	5,0–25 µg/l ⁽³⁾ ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾	Le NEA-MTD s'applique si les émissions dépassent 2,5 kg/an.
Cuivre (exprimé en Cu)	5,0–50 µg/l ⁽³⁾ ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾ ⁽⁷⁾	Le NEA-MTD s'applique si les émissions dépassent 5,0 kg/an.
Nickel (exprimé en Ni)	5,0–50 µg/l ⁽³⁾ ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾	Le NEA-MTD s'applique si les émissions dépassent 5,0 kg/an.
Zinc (exprimé en Zn)	20–300 µg/l ⁽³⁾ ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾ ⁽⁸⁾	Le NEA-MTD s'applique si les émissions dépassent 30 kg/an.

⁽¹⁾ La valeur basse de la fourchette est classiquement obtenue lorsque l'installation utilise ou produit peu de composés organohalogénés.

⁽²⁾ Ce NEA-MTD peut ne pas être applicable lorsque la principale charge polluante résulte de la fabrication de produits de contraste iodés à usage radiologique, en raison des fortes charges de composés réfractaires. Ce NEA-MTD peut aussi ne pas être applicable lorsque la principale charge polluante résulte de la production d'oxyde de propylène ou d'épichlorhydrine par le procédé à la chlorhydrine, en raison des fortes charges.

⁽³⁾ La valeur basse de la fourchette est classiquement atteinte lorsque l'installation utilise ou produit peu des métaux (composés métalliques) correspondants.

⁽⁴⁾ Ce NEA-MTD peut ne pas être applicable aux effluents inorganiques lorsque la principale charge polluante résulte de la production de composés inorganiques de métaux lourds.

⁽⁵⁾ Ce NEA-MTD peut ne pas être applicable lorsque la principale charge polluante résulte de la transformation de grands volumes de matières premières inorganiques solides qui sont contaminées par des métaux (par exemple, soude dans le procédé Solvay, dioxyde de titane).

⁽⁶⁾ Ce NEA-MTD peut ne pas être applicable lorsque la principale charge polluante résulte de la production de composés organiques chromés.

⁽⁷⁾ Ce NEA-MTD peut ne pas être applicable lorsque la principale charge polluante résulte de la production de composés organiques cuivrés ou de la production de chlorure de vinyle monomère ou de dichlorure d'éthylène par le procédé d'oxychloration.

⁽⁸⁾ Ce NEA-MTD peut ne pas être applicable lorsque la principale charge polluante résulte de la production de fibres de viscose.

BALASKA Karine

L'excellence opérationnelle et le développement durable dans l'industrie pharmaceutique.

RÉSUMÉ

L'industrie pharmaceutique fait face à la difficulté de maintenir sa rentabilité dans un contexte économique compliqué : fin des blockbusters, coûts de recherche et de développement élevés, concurrence étrangère. Le péril environnemental constitue son deuxième enjeu devant ses propres exigences éthiques, l'opinion des usagers et les règlements qui se durcissent. Les entreprises du médicament relèvent les défis de la performance et du péril environnemental en appliquant l'excellence opérationnelle et une politique environnementale à chaque étape de la fabrication du médicament tout en respectant un cadre réglementaire spécifique. L'excellence opérationnelle et les mesures environnementales sont interconnectées : la sobriété et l'efficacité des procédés industriels que recherche l'excellence opérationnelle aboutissent à une industrie pharmaceutique moins polluante. Le pharmacien en tant que « leader » dans l'industrie pharmaceutique, tient un rôle clé dans la conduite de ces changements.

Mots-clés : Excellence opérationnelle, Développement durable, Industrie pharmaceutique

Operational excellence and sustainable development in pharmaceutical industry.

ABSTRACT

The pharmaceutical industry is facing the difficulty of maintaining profitability in a complicated economic context: end of blockbusters, high research and development costs, foreign competition. The environmental peril constitutes its second challenge because of: its own ethical demands, the consumers opinion, hardened regulations. The pharmaceutical companies take up the challenges that represent performance and environmental peril by applying operational excellence and an environmental policy at each stage of the drug manufacturing while respecting regulatory framework. Operational excellence and environmental measures are interconnected: sobriety and efficiency of industrial procedures that operational excellence aims, result in a less polluting pharmaceutical industry. As a leader in pharmaceutical industry, the pharmacist plays a very important role in change management.

Keywords : Operational excellence, Sustainable development, Pharmaceutical industry