



**HAL**  
open science

# La gestion de projet en développement pharmaceutique: application pratique au développement industriel de principes actifs

Aude Louyot

## ► To cite this version:

Aude Louyot. La gestion de projet en développement pharmaceutique: application pratique au développement industriel de principes actifs. Sciences pharmaceutiques. 2003. hal-01732657

**HAL Id: hal-01732657**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732657>**

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY I

2003

---

FACULTE DE PHARMACIE



**LA GESTION DE PROJET EN DEVELOPPEMENT  
PHARMACEUTIQUE :  
APPLICATION PRATIQUE AU DEVELOPPEMENT  
INDUSTRIEL DE PRINCIPES ACTIFS**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

**Le 05 septembre 2003**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Aude LOUYOT**

**née le 02 novembre 1975**

**à METZ (57)**

*De 2004*

Membres du jury

*Président* : M. Alain NICOLAS, Professeur

*Juges* : Mme. Frédérique BRUNE, Docteur en Pharmacie, Laboratoires Pierre FABRE

M. Vincent LOPPINET, Professeur Emérite

BU PHARMA-ODONTOL



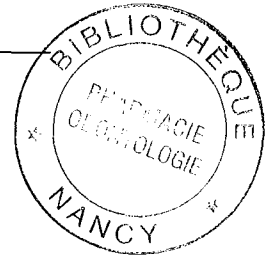
D

104 063711 4

PPN 0743285M

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2003



FACULTE DE PHARMACIE

**LA GESTION DE PROJET EN DEVELOPPEMENT  
PHARMACEUTIQUE :  
APPLICATION PRATIQUE AU DEVELOPPEMENT  
INDUSTRIEL DE PRINCIPES ACTIFS**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

**Le 05 septembre 2003**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Aude LOUYOT**

**née le 02 novembre 1975  
à METZ (57)**

03 19014

Membres du jury

*Président :* M. Alain NICOLAS, Professeur

*Juges :* Mme. Frédérique BRUNE, Docteur en Pharmacie, Laboratoires Pierre FABRE

M. Vincent LOPPINET, Professeur Emérite



## Membres du personnel enseignant 2002/2003

**Doyen**

Chantal FINANCE

**Vice Doyen**

Anne ROVEL

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Pierre LABRUDE

**Responsable de la Commission de la Recherche**

Jean-Claude BLOCK

**Responsable de la Filière officine**

Gérald CATAU

**Responsable de la Filière industrie**

Jeffrey ATKINSON

**DOYEN HONORAIRE**

M. VIGNERON Claude

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Mlle BESSON Suzanne

Mlle GIRARD Thérèse

M. JACQUE Michel

M. LECTARD Pierre

M. MARTIN Jean-Armand

M. MIRJOLET Marcel

M. PIERFITTE Maurice

**PROFESSEURS EMERITES**

M. BONALY Roger

M. HOFFMAN Maurice

M. LOPPINET Vincent

**PROFESSEURS**

M.	ASTIER Alain	Pharmacie clinique
M.	ATKINSON Jeffrey	Pharmacologie cardiovasculaire
M	AULAGNER Gilles	Pharmacie clinique
M.	BAGREL Alain	Biochimie
Mlle	BATT Anne-Marie	Toxicologie
M.	BLOCK Jean-Claude	Santé publique
Mme	CAPDEVILLE-ATKINSON Christine	Pharmacologie cardiovasculaire
Mme	FINANCE Chantal	Bactériologie -Immunologie
Mme	FRIANT-MICHEL Pascale	Mathématiques, physique, audioprothèse
Mlle	GALTEAU Marie-Madeleine	Biochimie clinique
M.	HENRY Max	Botanique, mycologie
M.	LABRUDE Pierre	Physiologie, orthopédie, maintien à domicile
M.	LALLOZ Lucien	Chimie organique
M.	LEROY Pierre	Chimie physique générale
M.	MAINCENT Philippe	Pharmacie galénique
M.	MARSURA Alain	Chimie thérapeutique
M.	MORTIER François	Pharmacognosie
M.	NICOLAS Alain	Chimie analytique
M.	REGNOUF de VAINS Jean-Bernard	Chimie Thérapeutique
M.	RIHN Bertrand (Professeur associé)	Biochimie
Mme	SCHWARTZBROD Janine	Bactériologie, parasitologie
M.	SCHWARTZBROD Louis	Virologie, immunologie
M.	SIEST Gérard	Biologie, pharmacologie moléculaire
M.	SIMON Jean-Michel	Droit officinal, législation pharmaceutique
M.	VIGNERON Claude	Hématologie, physiologie

## PROFESSEUR ASSOCIE

Mme GRISON Geneviève

Pratique officinale

## MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ALBERT Monique	Bactériologie - virologie
Mme	BANAS Sandrine	Parasitologie
M.	BOISBRUN Michel	Chimie Thérapeutique
M.	BONNEAUX François	Chimie thérapeutique
M.	CATAU Gérald	Pharmacologie
M.	CHEVIN Jean-Claude	Chimie générale et minérale
M.	CHILLON Jean-Marc	Pharmacologie
M	CLAROT Igor	Chimie analytique
M.	COLLIN Jean-François	Santé publique
Mme	COLLOMB Jocelyne	Parasitologie, conseils vétérinaires
M.	COULON Joël	Biochimie
M.	DECOLIN Dominique	Chimie analytique
M.	DUCOURNEAU Joël	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Mme	FAIVRE-FIORINA Béatrice	Hématologie
M.	FERRARI Luc	Toxicologie
Mle	FONS Françoise	Biologie végétale, mycologie
M.	GANTZER Christophe	Virologie
M.	GIBAUD Stéphane	Pharmacie clinique
Mle	HINZELIN Françoise	Mycologie, botanique
M.	HUMBERT Thierry	Chimie organique
Mle	IMBS Marie Andrée	Bactériologie, virologie, parasitologie
M.	JORAND Frédéric	Santé, environnement
Mme	KEDZIEREWICZ Francine	Pharmacie galénique
Mle	LAMBERT Alexandrine	Biophysique, biomathématiques
Mme	LARTAUD-IDJOUADIENE Isabelle	Pharmacologie
Mme	LEININGER-MULLER Brigitte	Biochimie
Mme	LIVERTOUX Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	MARCHAL-HEUSSLER Emmanuelle	Communication et santé
Mme	MARCHAND-ARVIER Monique	Hématologie
M.	MENU Patrick	Physiologie
M.	MONAL Jean-Louis	Chimie thérapeutique
M.	NOTTER Dominique	Biologie cellulaire
Mme	PAULUS Francine	Informatique
Mme	PERDIAKIS Christine	Chimie organique
Mme	PICHON Virginie	Biophysique
Mme	POCHON Marie-France	Chimie physique générale
Mme	ROVEL Anne	Histologie, physiologie
Mme	SAUDER Marie-Paule	Mycologie, botanique
M.	TROCKLE Gabriel	Pharmacologie
M.	VISVIKIS Athanase	Biologie moléculaire
Mme	WELLMAN-ROUSSEAU Maria-Monika	Biochimie
Mme	ZINUTTI Colette	Pharmacie galénique

## PROFESSEUR AGREGE

M. COCHAUD Christophe

Anglais

## ASSISTANTS

Mme	BEAUD Mariette	Biologie cellulaire
Mme	BERTHE Marie-Catherine	Biochimie
M.	DANGIEN Bernard	Mycologie
Mme	MOREAU Blandine	Pharmacognosie, phytothérapie
Mme	PAVIS Annie	Bactériologie



# SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

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

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,  
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES  
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## **A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur Alain NICOLAS**

**Professeur en Chimie Analytique et Bromatologie**

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.*

*Vous nous avez guidé pendant toute la préparation de ce travail.*

*Nous vous prions d'accepter nos remerciements et vous assurons de notre sincère estime et de notre respectueuse reconnaissance.*

## **A NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE DE THESE**

**Madame Frédérique BRUNE**

**Docteur en Pharmacie,  
Responsable du service de Développement Analytique  
Laboratoires Pierre Fabre, Gaillac**

*Qui nous a fait le grand honneur de nous accepter dans son service.*

*Ses directives et son aide ont été précieuses dans l'élaboration de ce travail.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse de votre accueil, votre disponibilité et la qualité de vos conseils.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre profond attachement.*

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE**

**Monsieur le Professeur Vincent LOPPINET**

**Professeur émérite**

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter de juger la qualité de cette thèse.*

*Nous sommes honorés de vous compter parmi nos juges.*

*Croyez en nos remerciements les plus sincères.*

**A mes parents,**

*Sans qui tout ceci n'aurait pu être possible.  
Je les remercie sincèrement pour leur confiance, leur compréhension  
et leur soutien tout au long de mes études.*

**A mes frères : Benoît et Jérôme**

*Je les remercie pour leurs encouragements et leur affection.*

**A ma sœur Estelle, et Marc**

*Je les remercie pour leur soutien et leur aide (en particulier informatique).*

**A mes neveux Arthur et Etienne**

**A mes grands-mères**

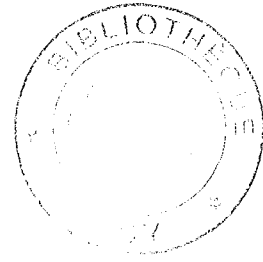
**A toute ma famille**

**A tous mes amis**

**A Alain**

*Sans qui cette thèse ne serait pas ce qu'elle est.  
Je le remercie pour son aide et son dévouement tout au long de ce travail.*

# INTRODUCTION



La gestion de projet est une technique organisationnelle qui permet d'améliorer la conduite de tous types de projets au sein des entreprises. D'origine très ancienne, elle a connu un grand essor depuis bientôt un demi-siècle. Elle est aujourd'hui introduite avec succès dans le domaine de l'industrie pharmaceutique, notamment pour le management de leurs projets de médicaments en développement.

Le développement pharmaceutique est en effet un processus long, coûteux et semé d'embûches dont l'objectif est de permettre à une molécule potentiellement active issue de la Recherche de pouvoir être mise sur le marché en tant que nouveau traitement.

Les gains apportés par une meilleure organisation de ce secteur peuvent être très importants voire essentiels pour le laboratoire pharmaceutique.

Nous verrons donc dans une première partie les fondements et les principes généraux de la gestion de projet.

Puis, dans une seconde partie, nous étudierons le processus de développement pharmaceutique en mettant en évidence les multiples avantages que peut apporter le management de projet dans ce domaine mais aussi les difficultés de mise en place.

Une application pratique de déploiement de cette technique au sein d'un laboratoire de développement industriel de principes actifs permettra d'illustrer cette théorie. L'auteur a pu, au cours d'une année passée dans ce laboratoire, expérimenter les avantages mais aussi les aléas de la mise en place de la gestion de projet dans une telle structure.



# 1<sup>ère</sup> PARTIE

## LA GESTION DE PROJET

# I. GENERALITES

Un projet peut être défini comme un groupe d'événements ou de phases, d'activités ou de tâches, qui accompagnent un effort en vue d'accomplir quelque chose. (Hilterbrand C., 1997)  
Il peut aussi être perçu comme un effort temporaire entrepris afin de créer un produit ou un service unique (définition du Project Management Institute citée dans Hughes, G., 2000).  
Un projet est initié par un ou plusieurs individus qui reconnaissent un problème, identifient une opportunité d'amélioration, définissent ce qui doit être fait et le réalisent jusqu'à atteindre l'objectif fixé.

## A. DEFINITIONS

### 1. PROJET

**Projet** : « image d'une situation, d'un état que l'on pense atteindre » (Maders H-P, 1998).  
Un projet peut être considéré comme la concrétisation d'un produit ou d'un service caractérisée par une date de début et de fin, c'est à dire comme un plan spécifique de durée limitée et comprenant une série de tâches reliées entre elles visant un même but orienté et unique (Andreoni V. et coll., 1995).  
C'est une activité focalisée, temporaire possédant un début et une fin ainsi que des contraintes de temps, de budget et de performances (Perce K., 1998).

La conduite et la gestion de la réalisation d'un projet au sein d'une entreprise s'appelle le management de projet (Project Management en anglais).  
Chaque projet est unique et doit être mis au point de façon à être en accord tant avec les besoins et les attentes spécifiques de l'entreprise qu'avec les moyens (forcément limités) qu'elle met à sa disposition.  
Le projet constitue un objectif à réaliser par des acteurs à l'intérieur d'un contexte précis, dans un délai donné et avec des moyens définis : cela nécessite l'utilisation d'une démarche et d'outils appropriés. La réalisation de ces projets doit toujours respecter des règles de base. Cependant, ces projets peuvent être confrontés à des événements aléatoires pouvant représenter des facteurs de risque.

Le management de projet est un concept largement utilisé pour manager tous types de projets dans des secteurs variés comme la construction, le lancement de nouveaux produits et le développement de logiciels.  
Parfois, un seul plan pourra servir de trame pour plusieurs projets dont le déroulement est similaire (plan standard multi-projets) ; chaque nouveau projet introduit dans le système devant s'insérer dans ce plan (*cf. partie II*).

## 2. MANAGEMENT DE PROJET

C'est un procédé permettant de définir la ou les missions du projet, de planifier les tâches et d'exécuter le projet avec succès (Andreoni V. et coll., 1995).

Il consiste à planifier, organiser, contrôler et mesurer : c'est à dire, après l'étape de planification, à organiser puis manager les tâches ainsi que les ressources du projet, à vérifier ensuite l'avancement de celui-ci puis à communiquer ses progrès et résultats. Cela requiert une bonne coordination des tâches, du temps, des équipements, des moyens humains et du budget (Hilterbrand C., 1997).

Un management de projet bien conduit permettra d'exécuter le travail à réaliser dans les délais impartis tout en restant dans les limites du budget alloué et en accord avec les spécifications attendues (Eichenberger, partie II, 1998).

Des délais, coûts et performances satisfaisants seront obtenus par une utilisation efficace et optimale des ressources : faire plus, mieux et plus vite.

Un management de projet efficace implique une meilleure utilisation des ressources grâce à des connaissances générales, à l'application d'outils et de techniques comme la planification, et à une compréhension de la structure et de l'organisation.

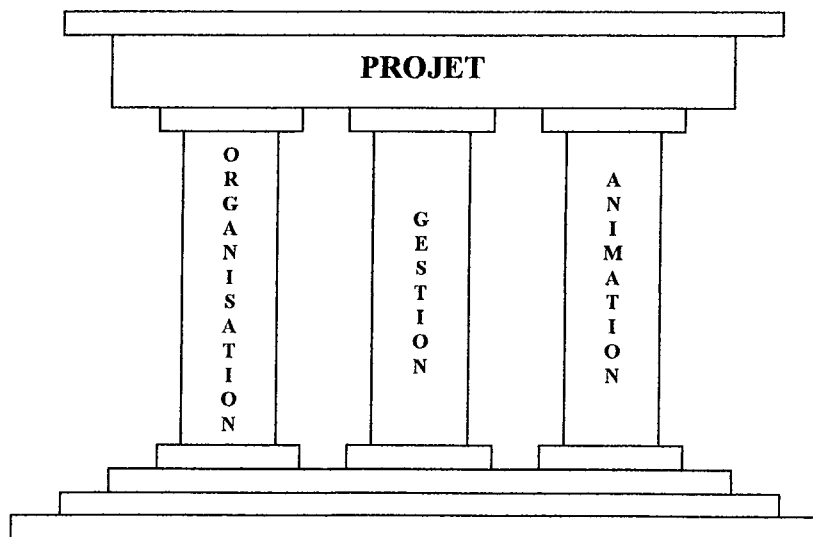
Un projet peut être comparé à une activité opérationnelle à durée de vie limitée dans le temps. Il doit être managé c'est à dire organisé, géré, animé :

☛ **Organiser** : décider qui doit faire quoi, où, quand, comment

☛ **Gérer** : contrôler l'utilisation ressources en évitant les dépassements de budget

☛ **Animer** : donner de la vie et du sens au projet pour en faire un événement extraordinaire.

**Ce sont les trois piliers du management de projet.**



Le management de projet regroupe **cinq fonctions primordiales** (Perce K., 1998) :

- **planifier** : définir les exigences du travail, le découper en tâches à accomplir et organiser en fonction les ressources et le personnel nécessaires,

- **suivre** : utiliser des outils de suivi des progrès du projet et des résultats,
- **évaluer** régulièrement le projet, comparer les progrès réels du projet aux délais et résultats prévus,
- **ajuster** sur la base du suivi du projet : c'est à dire réaliser des changements dans les tâches, ressources ou délais en fonction des résultats observés,
- **communiquer** régulièrement sur l'avancement du projet aux membres de la société.

C'est le manager de projet qui est responsable de ces cinq fonctions et de leur coordination avec pour objectif final le succès (mais les tâches sont exécutées par tout le monde).

### 3. QUALITE

☛ **La Qualité** est l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un produit, d'un système ou d'un processus à satisfaire les exigences des clients et autres parties intéressées (Norme ISO 9000 v.2000).

☛ **L'Assurance Qualité** est la partie du management de la Qualité visant à donner confiance en ce que les exigences pour la qualité seront satisfaites (Norme ISO 9000 v.2000).

### 4. PLANIFICATION

☛ **La Planification** est le processus par lequel sont programmées les actions à réaliser. Elle peut concerner un projet ou un contexte hors projet (exemple : planification des tâches d'un service).

Par définition, la planification permet :

- ♣ d'anticiper sur le déroulement du projet :
  - identifier tous les objectifs
  - s'engager sur les délais
  - maîtriser le travail à accomplir
  - identifier les moyens
  - négocier ces moyens avec les charges respectives à l'appui
  - identifier et répartir les compétences
  - donner des objectifs à chaque membre de l'équipe projet et à chaque intervenant
- ♣ d'organiser le projet :
  - assurer la cohérence des différentes parties à réaliser
  - maîtriser le global et le détail
  - faire un bilan global ou des bilans sélectifs
- ♣ de communiquer :
  - des rapports d'informations
  - des rapports de contrôle
  - des rapports de prise de décision.

Pour réunir toutes les conditions de réussite de la planification du projet avant de rentrer dans la phase d'exécution du projet, il faut :

- définir la mission et les objectifs du projet,
- identifier les tâches et leur séquence,
- allouer les ressources,
- estimer charges et durées,
- analyser les risques,
- communiquer et négocier les données du projet avec les divers acteurs.

## **B. HISTORIQUE DU MANAGEMENT DE PROJET**

### **1. UN PEU D'HISTOIRE**

Des historiens estiment que les grandes constructions de notre Histoire comme la grande muraille de Chine, les pyramides d'Egypte ou les constructions romaines ont déjà été réalisées en utilisant les principes fondamentaux du management de projet.

Les plannings muraux ont été les tous premiers outils de planification.

Dans les années 50 et 60, le développement de projets très complexes dans le domaine de la défense comme le sous-marin Polaris qui a permis le développement de la méthode de PERT, ou celui de l'Aérospatiale (la course du 1<sup>er</sup> homme sur la lune) ont mis en évidence un besoin d'outils de management de projet plus sophistiqués que ceux existant et ont permis ainsi de formaliser cette discipline.

Beaucoup d'outils ont été développés par l'industrie. Exemple : la société Dupont a mis au point le CPM : Critical Path Method et l'Armée le PERT : le Program Evaluation and Review Technique (*cf. chapitre I - I. 3. 3*).

### **2. CONTEXTE ACTUEL**

Aujourd'hui, les entreprises deviennent de plus en plus complexes et de plus en plus informatisées. En effet à l'âge de l'informatique, il existe une pression en constante augmentation au niveau des entreprises : faire plus avec moins c'est à dire atteindre des objectifs en optimisant les ressources limitées dont elles disposent.

Des coupes sont réalisées dans le budget, diminuant ainsi le nombre de personnes travaillant sur un projet.

Pour aider les entreprises à relever ce challenge, il existe des nouvelles solutions informatiques qui permettent d'augmenter la productivité des ressources existantes sans augmenter leur nombre : ce sont des logiciels de management de projet qui sont des outils d'aide mais dont l'utilisation représente une charge de travail importante pour le coordinateur de projets.

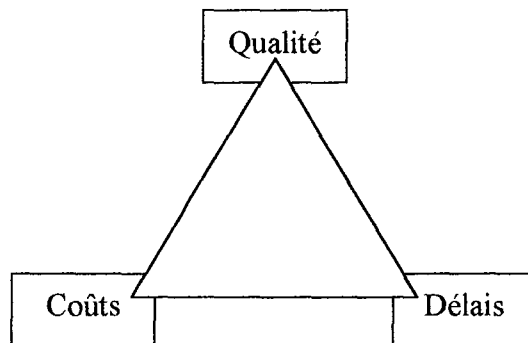
Il est possible ainsi d'estimer, évaluer, suivre et changer ses ressources au bon endroit et au bon moment tout en gérant les projets en fonction de leur importance et de leur priorité.

## C. LA TRIPLE CONTRAINTE

Il existe trois items qui sont des paramètres fondamentaux du management de projet. Ils constituent la triple contrainte. Ce sont le temps, le budget et les spécifications. (Eichenberger J., Partie II, 1998). Ils seront développés dans le *chapitre I - J*.

Chacun de ces items correspond à des outils, des techniques et des contraintes différents :

- **budget** : contrainte d'argent
- **temps** : délais à respecter et plannings à gérer
- **spécifications** : contrainte la plus difficile à respecter mais il existe des méthodes afin d'aider le manager de projet à définir ces spécifications clairement. Cet item peut être aussi considéré comme le respect de normes de Qualité dans la réalisation du projet et le résultat obtenu.



## D. QQQQCP

### 1. QUI ?

Tout le monde a, un jour dans sa vie, utilisé le management de projet pour planifier des vacances ou un budget. En général, dans ces cas là, le management de projet se réduit à une simple liste de tâches à réaliser.

**Tout processus, méthode ou moyen utilisé pour accomplir un objectif donné peut être considéré comme du management de projet dans sa plus simple forme** (Hilterbrand C., 1997).

Aujourd'hui, la plupart des entreprises utilisent ces techniques afin de manager toutes sortes de projets. En effet, pour continuer à progresser, une entreprise doit constamment avoir des projets : projets d'agrandissement (nouvelles installations, ...) ou simples améliorations de la manière de travailler (nouveaux logiciels). Ils peuvent constituer également de nouveaux sujets sur lesquels travailler comme les projets en développement pharmaceutique par exemple. Ces projets peuvent être de tailles très variables mais ils sont indispensables.

## **2. QUAND ?**

Aussi longtemps qu'il y aura des choses à construire, des endroits où aller, des objectifs à réaliser, une certaine forme de management de projet sera nécessaire (Hilterbrand C., 1997). Tout projet quelque soit son objectif, sa taille, ... nécessite pour être mené à bien un minimum de management de projet.

## **3. OU ?**

La gestion de projet est une technique applicable dans n'importe quelle industrie ou secteur industriel et touche tous les types de projet.

## **4. COMBIEN DE TEMPS ?**

La durée est très variable selon la taille et la complexité des projets mais aussi celles de l'entreprise.

Cependant, beaucoup plus de temps est perdu par manque de management de projet qu'il n'y a de temps utilisé à planifier adéquatement, à organiser, à contrôler efficacement et à mesurer correctement (Hilterbrand C., 1997).

## **5. POURQUOI ?**

Le management de projet est nécessaire pour suivre et mesurer les progrès accomplis vers un objectif donné mais également pour maximiser et optimiser l'utilisation des ressources.

Le management de projet permet de fournir un processus logique permettant une meilleure gestion du temps et des ressources disponibles, il crée un modèle de travail qui va permettre :

- de fournir des recommandations pour l'exécution du projet,
- de compléter l'objectif,
- de former les personnes concernées aux changements induits par le projet,
- d'évaluer l'efficacité du travail effectué,
- d'identifier les problèmes et de les solutionner.

Les principaux bénéfices alors obtenus sont :

- toutes les activités sont suivies,
- des priorités sont données,
- les problèmes de planning sont identifiés,
- les problèmes généraux sont identifiés,
- le degré d'accomplissement et les résultats du projet sont mesurés.

Ceci permet de réaliser le projet avec la meilleure qualité possible en utilisant les ressources de façon efficace en temps, personnel et argent.

Au final, le management de projet va permettre à l'entreprise de disposer de produits de qualité supérieure à des coûts avantageux grâce à sa réactivité et à l'adaptation rapide et efficace de sa capacité de production aux besoins du marché, assurant ainsi le succès commercial du produit (Wasescha D., 2000).

## **6. POURQUOI LE MANAGEMENT DE PROJET EST-IL IMPORTANT ?**

Le management de projet permet de tracer un plan d'action ou plan de travail (Hilterbrand C., 1997). Il permet ainsi de réfléchir de façon plus approfondie en évitant d'accomplir les choses au hasard. Il contrôle chaque élément du projet dans le but de le mener à la réussite :

- les ressources,
- les coûts,
- l'avancement,
- les différentes étapes,
- les problèmes rencontrés.

Le chef de projet a donc toutes les cartes et éléments en main pour mener le projet au succès.

De plus, le manager de projet devra identifier de façon rigoureuse:

- tous les événements et les phases impliquées dans l'accomplissement du projet,
- toutes les activités nécessaires à l'accomplissement des phases,
- toutes les tâches et sous tâches indispensables pour compléter chaque activité,
- toutes les ressources requises pour accomplir le projet dans sa globalité.

Cette parfaite connaissance de tous les aspects du projet lui permettra de le gérer au mieux afin de le mener au succès.

En effet, l'échec d'un projet devient inacceptable s'il est causé par un planning insuffisant, une mauvaise préparation ou une réalisation mal conduite.

Beaucoup de temps peut être gagné s'il existe une bonne planification et une bonne préparation du projet. Enfin, le simple fait de travailler de manière organisée permet de gagner du temps, de l'argent en évitant les tâches inutiles et la dispersion des efforts.

Par ailleurs, de plus en plus, même le secteur Recherche et Développement dans une entreprise doit fonctionner avec des spécifications formelles ainsi que des contraintes de délais et de budget à respecter. Il devra par conséquent, en plus des exigences Qualité travailler en incluant du management de projet (management des délais et management des ressources).

Tout cela requiert des compétences multiples concernant notamment la planification, la définition des jalons (go/no go) et des critères de décision, ainsi que la perception des potentielles sources erreurs pendant la préparation du projet.

## **7. INCONVENIENTS DU MANAGEMENT DE PROJET**

Le management de projet requiert beaucoup de moyens :

- humains : un manager et coordinateur mais aussi une équipe qui y travaillent régulièrement,
- matériels : locaux, installations, équipements, fournitures, matériel et logiciels informatiques, ... ,
- financiers.



La réalisation d'un projet bien organisé prend du temps : cela oblige à ne pas se lancer immédiatement dans son exécution.

Le danger vient du fait que le management de projet porte atteinte aux tâches réelles et ne diminue pas significativement le risque d'échec du projet.

En effet, il requiert des hypothèses sur les futurs besoins et les ressources requises, ce qui est très souvent difficile à prévoir.

Par ailleurs, le plus souvent, les projets sont menés par des personnes qui n'auront plus de contacts avec le système après son installation.

## **E. LES PARTICIPANTS AU MANAGEMENT DE PROJET**

Le succès de l'exécution du projet dépend largement des personnes : ce sont elles qui facilitent le changement du process, et non les équipements ou les logiciels. Par conséquent, il ne faut jamais sous-estimer l'importance des formations, stages, ... (Zimmer B., Smith G., 1998).

### **1. LE MANAGER DE PROJET**

#### **1) Ses missions**

C'est un cadre opérationnel ou fonctionnel détaché à temps plein pour la durée du projet. Sa mission principale est d'assurer la bonne réalisation du projet. Il doit s'assurer que chaque personne impliquée dans le projet atteigne les objectifs qui lui ont été fixés. Il est responsable du respect des délais, de la qualité et des coûts du projet et doit apporter une solution à tout problème pouvant affecter ces trois éléments fondamentaux.

Le manager de projet doit être capable de clairement définir le projet, de créer un plan détaillé et de le manager tout en identifiant les objectifs, en estimant les besoins, en maintenant les équipements, en suivant les progrès.

Il va donc formuler le plan du projet ainsi que les tâches, composer l'équipe, évaluer les facteurs de risque et les gérer, affecter les travaux à réaliser en assignant des ressources pour compléter chaque tâche, suivre leur avancement et l'accomplissement du projet, formaliser les documents intermédiaires et finaux, arbitrer les conflits entre les acteurs, suivre les budgets et les délais et faire remonter toutes les informations au comité de direction.

Il rend compte également de l'avancement du projet. Après avoir évalué ses progrès, il réalise des ajustements pour assurer son succès. Il doit en effet être capable de connaître et pouvoir rendre compte de la situation du projet à n'importe quel moment en sachant toujours quelles sont les étapes qui vont suivre.

Enfin, il communique efficacement et périodiquement sur l'avancement du projet avec l'équipe, les responsables budgétaires, les membres et la hiérarchie de l'organisation.

Le manager de projet est responsable de l'exécution totale du projet depuis le planning jusqu'à son succès (Bode P., 2000).

A ces fins, il doit obtenir des ressources qui seront affectées de façon temporaire sur le projet ainsi qu'un budget limité. Il est différent en cela d'un chef de service à fonction continue qui peut compter sur un budget récurrent.

Il établit les directions à suivre grâce à sa vision du futur ainsi que les stratégies nécessaires pour développer le changement. Il doit alors communiquer ses idées à ceux dont le projet a besoin et les y aligner. En effet, sa première responsabilité est de motiver et inspirer les personnes concernées malgré les barrières (Hughes G., 2000).

Un manager de projet doit travailler avec un ensemble d'utilisateurs comprenant des membres de différents secteurs de l'entreprise voire d'entreprises différentes et possédant des connaissances, des cultures et des intérêts différents. Il doit donc être un leader qui supervise et résout les conflits. En effet, beaucoup de membres de l'équipe possèdent d'autres responsabilités et travaillent par conséquent de façon partielle sur le projet. Celui-ci dépend donc de leur travail quotidien : le manager de projet doit alors réussir à les persuader et à les motiver mais également être habile en négociation avec leurs supérieurs hiérarchiques directs. Il doit aussi savoir mener des réunions efficacement pour éviter les pertes de temps.

## 2) Ses qualités

L'ensemble des missions et devoirs décrits ci-dessus requiert des connaissances techniques et des aptitudes au management de projet. Comprendre son environnement et le traduire sont des aptitudes différentes d'un manager normal car « chef de projet » est une fonction temporaire.

Le choix du manager de projet est souvent réalisé sur ses connaissances techniques. Or ses compétences doivent largement dépasser la technique. Il doit posséder différentes qualités nécessaires pour mener ses missions à bien et notamment :

- ♣ posséder une somme de connaissances lui permettant de manager le temps, les coûts, la qualité, les ressources humaines et la communication de façon structurée,
- ♣ être un excellent négociateur afin d'obtenir les résultats ou les expériences les plus positifs de l'ensemble projet équipe,
- ♣ savoir féliciter et encourager les membres de l'équipe projet pour leur travail,
- ♣ être un excellent communicateur : la communication est essentielle comme nous le verrons par la suite (*cf. chapitre I - J. 3.*). Le chef de projet doit intervenir au niveau de chaque acteur du projet et posséder un bon esprit de synthèse pour conserver la vue générale de son avancement,
- ♣ être organisateur et rigoureux pour préciser et suivre la réalisation de chaque tâche mais aussi savoir anticiper pour ne pas être pris au dépourvu,
- ♣ savoir utiliser des outils et méthodes de toutes sortes.

En définitive, le manager de projet peut être comparé à un chef d'orchestre qui coordonne l'ensemble des actions de chaque membre de l'équipe.

Un chef de projet ne doit donc pas être choisi au hasard : s'il ne possède pas d'expérience, le projet va échouer. Il serait idéal qu'il ait déjà managé des projets similaires et qu'il connaisse bien techniquement les processus impliqués dans le projet. Il doit travailler sur le projet à plein temps sans avoir aucune autre activité ou responsabilité sous peine d'augmenter les délais et de diminuer les résultats obtenus.

Travailler longtemps dans la même entreprise permet de développer l'expérience du manager de projet au niveau de la planification, de l'exécution et de la supervision de projets (Zender A, 1997). Il a en effet la possibilité de beaucoup apprendre à ce niveau. En se créant ainsi de nouvelles compétences, le chef de projet pourra envisager une nouvelle opportunité de carrière, créer un nouveau métier et prouver que son profil y correspond.

Ce changement de travail peut constituer pour lui un défi à relever qui peut être très gratifiant. Cependant, pour continuer dans cette voie, il doit garder ses connaissances et ses compétences constamment à jour (Hughes G., 2000). Pour cela il peut utiliser des techniques professionnelles de développement comme :

- interroger des collègues, voire se trouver un mentor qui lui montre comment travailler,
- suivre des séminaires annuels de management de projet,
- lire des revues spécialisées,
- suivre un programme de formations (cours à l'université, stages dans des organismes de conseil aux entreprises, cours par ordinateur...),
- visiter certains sites Internet comme celui du Project Management Institute qui est un institut américain spécialisé dans le management de projet : cet institut expose les principes du management de projet, fournit de l'aide, dispense des formations (en anglais) certifiées et peut aider à l'évolution de carrière.  
(<http://www.pmi.org>)

### 3) Conclusion

Le travail de chef de projet est différent des autres : il nécessite ingéniosité et créativité afin de travailler sur des projets nouveaux et différents à chaque fois.

- ☛ Le manager de projet doit posséder une large expérience avec des projets similaires et doit utiliser des processus et des outils bien testés (Hefner D., 2002).
- ☛ Il doit comprendre le fonctionnement, les processus et les opérations à l'intérieur de l'organisation, mais aussi appliquer des pratiques d'excellence organisationnelle et insister sur le management de comportement (Stromsikova D., 2001).
- ☛ En résumé, c'est un travail d'ingénieur avec des tâches et des compétences élargies.
- ☛ Faire des mauvais choix peut affecter gravement sa carrière car il n'a pas de marge pour l'erreur.

## 2. L'EQUIPE PROJET

L'équipe est formée des personnes chargées de l'exécution du projet et du chef de projet (Zimmer B, Smith G, 1998).

Elle est constituée afin de compléter une tâche temporaire dans une brève période en utilisant des ressources prédéfinies. L'expérience de l'équipe en matière de projets doit être importante (Love S., 1998).

Ses membres sont des représentants des principaux secteurs affectés par les changements : ils connaissent la réalité existante et ont le désir d'obtenir des résultats qui améliorent leurs conditions ou façons de travailler au quotidien en utilisant éventuellement de nouveaux outils. Le nombre de membres de l'équipe dépend de la taille et du domaine du projet ainsi que de la taille de l'organisation et des délais d'exécution.

Parfois, l'équipe peut inclure des personnes externes provenant soit d'autres secteurs ou bien d'autres entreprises, des consultants extérieurs, des intérimaires, ... Mais, ils doivent rester en petit nombre car il y a parfois des changements à effectuer après la fin du projet et seuls les membres internes à l'entreprise pourront les réaliser.

Cependant, les grosses sociétés travaillent souvent avec des consultants.

**Concept of teaming** : Une équipe doit posséder toutes les composantes nécessaires pour fonctionner, c'est à dire avoir au moins un de ses membres compétent dans chaque domaine.

Mais elle ne doit pas être constituée d'un trop grand nombre de personnes : elle doit rester un petit comité.

Comme généralement, seules quelques personnes possèdent des compétences pointues dans un certain domaine, il est nécessaire de leur laisser une marge de pouvoir de décision, sinon cela ralentit le projet et fait perdre de l'argent. Il n'y a pas besoin d'impliquer tout le monde dans chaque décision.

Par ailleurs, le besoin de communiquer est essentiel, ce qui est rendu plus difficile si l'équipe projet est trop importante.

Idéalement, non seulement chaque membre de l'équipe doit connaître la façon actuelle de travailler, mais il doit aussi posséder de bonnes aptitudes de communication, savoir anticiper le futur, réussir à se familiariser avec les changements induits et être impliqué dans l'objectif poursuivi par le projet afin d'obtenir des résultats et le succès au final.

Enfin, il doit être flexible, techniquement compétent, orienté vers les tâches à accomplir et être conscient des délais.

Les participants doivent donc non seulement être expérimentés sur le sujet mais aussi savoir comment travailler en équipe et conduire de bonnes réunions, comment manager les détails, comment rassembler les données utiles, comment les analyser et enfin comment communiquer les résultats (Andreoni V. et coll., 1995).

Des procédures établissant l'équipe projet peuvent être développées en incluant les autorisations de travail provenant des supérieurs hiérarchiques de chaque membre de l'équipe.

Un leader doit être sélectionné : le manager de projet qui sera responsable de l'accomplissement des objectifs. Il est la seule personne à plein temps sur le projet et l'unique à connaître le procédé jusqu'à la fin. Il peut donc seul prendre les décisions sur les délais et problèmes (Wasescha D., 2000).

En général, l'équipe projet est perçue comme un groupe de travail dont les rôles et responsabilités sont déterminés quand l'étude est conçue et finalisés avant son démarrage (Lenz E., 1999). L'équipe projet réalise les travaux en en rendant compte au chef de projet : elle a un rôle exécutif.

Des applications informatiques peuvent permettre aux membres de l'équipe de connaître leurs affectations, ainsi que les projets et leurs statuts. Ces applications fournissent également un accès immédiat aux résultats créés par les autres membres de l'équipe.

Comme l'équipe est composée de membres de l'organisation provenant de différents horizons et ne se connaissant pas toujours, des stratégies efficaces doivent être suivies pour la construire : elles sont cruciales pour assurer sa cohésion et sa productivité (Perce K., 1998). La diversité des équipes souvent pluridisciplinaires nécessite toutes les compétences du chef de projet décrites précédemment et en particulier celles concernant l'aspect « communication ».

Pour créer une équipe, il faut faire une requête à tous les départements de la société pour obtenir des volontaires. L'aide de ces départements est indispensable au projet.

Il faut contacter les volontaires et leurs managers directs dans les départements concernés afin de leur demander leur soutien pour une certaine durée.

### **3. LES RESSOURCES**

Les ressources d'un projet regroupent les moyens nécessaires pour réaliser les tâches du projet. Ce sont le personnel (ressources humaines), les équipements, les matières ou matériaux, le temps et l'espace nécessaires au projet (Perce K., 1998).

Les ressources humaines du projet sont l'ensemble des personnes qui auront à travailler sur celui-ci. C'est une partie du personnel de la société. Les ressources peuvent être connues et prévues avant le démarrage du projet ou bien au contraire inconnues (c'est alors au chef de projet de définir ses besoins et de constituer son équipe).

Il faut d'abord déterminer quelles sont les ressources nécessaires ainsi que leurs compétences et aptitudes indispensables pour leur travail sur le projet. Puis, il est nécessaire non seulement de suivre les affectations des personnes en fonction de leurs différentes aptitudes mais aussi d'estimer les heures et le temps qu'elles ont passés à travailler pour le projet sans les sous ou les surestimer. Cette estimation de temps est difficile au début du projet.

Des applications informatiques permettent d'observer la manière dont les différentes compétences sont utilisées dans l'organisation et de s'assurer que les « meilleures » personnes travaillent sur les « meilleurs » projets ou tout au moins sur les tâches pour lesquelles elles seront les plus utiles (O'Neill J., 2001).

Cas particulier de personnes travaillant sur des appareils ou logiciels pour le projet : ces personnes doivent posséder l'expérience adéquate pour utiliser les appareils et logiciels.

Cependant, il faut garder en tête que l'accomplissement d'une tâche se réalise à 90% par l'attitude et 10% par la compétence (Hilterbrand C., 1997).

Comme dans tout système qualité, les personnes employées doivent pouvoir donner la preuve de leur compétence technique pour les activités qu'elles effectuent afin de minimiser les erreurs, la mauvaise communication, ... Des procédures documentées doivent être disponibles pour toutes les opérations. Enfin, une formation doit être fournie par les anciens aux nouveaux arrivants dans le projet. Les personnes nouvellement formées fournissent en retour la preuve de leur capacité à réaliser les opérations. Pour chaque équipement, la liste des utilisateurs qualifiés est disponible.

Ces critères sont ceux généralement retrouvés lors de la mise en place de référentiels Qualité au sein des entreprises.

Une ressource est caractérisée par un nom générique ou nominatif, un calendrier, le taux de disponibilité, les compétences exigées, les coûts, le service auquel elle appartient, ...

La disponibilité de la ressource dépend :

- du calendrier qui comprend les jours de congé (payés ou non) et les jours de formation,
- des horaires de travail (certaines ressources peuvent être à mi-temps ou temps partiel),
- des périodes de disponibilité (certaines ressources ne peuvent être disponibles qu'à certaines périodes définies),
- du taux de participation dans le projet (certaines ressources ne travaillent qu'à temps partiel sur le projet).

En fonction des possibilités et compétences de chaque ressource, le chef de projet pourra déléguer les différentes tâches.

A chaque tâche sont affectées la ou les ressources nécessaires ainsi qu'une charge de travail en jours, coûts ou quantités. Concernant les personnes, leur taux de charge peut avoir des incidences sur les délais c'est à dire les dates de réalisation des tâches en fonction de leur taux de disponibilité.

La détermination du plan de charge des ressources permet d'identifier les périodes où les ressources sont les plus sollicitées et d'en tirer des conséquences. Il est possible ainsi de mettre en évidence des périodes où certaines personnes sont en surcharge de travail ou au contraire sont sous-employées, ceci afin de lisser ces charges. Le plan de charge permet aussi de visualiser exactement qui fait quoi.

Pour résoudre les conflits de sur utilisation des ressources, il est possible de remplacer les ressources sur utilisées par celles sous-utilisées après vérification des compétences, ou de former d'autres ressources sous-utilisées, ou encore de créer de nouvelles ressources en les formant.

Le logiciel de gestion de projet peut niveler ces charges de travail c'est à dire déplacer les tâches et décaler la date de fin, ou bien les lisser en ne modifiant pas la date de fin du projet.

Chaque ressource dispose donc de la liste des tâches qu'elle a à réaliser avec les dates de début et de fin de son intervention, des résultats qualitatifs et quantitatifs à atteindre lors de cette intervention et de la liste des personnes avec lesquelles elle va travailler pour chaque tâche. Les affectations des ressources sur les tâches vont permettre :

- d'associer les moyens nécessaires à la réalisation des tâches définies,
- de négocier ces moyens,
- de mettre à disposition ces moyens,
- aux ressources de mieux gérer leur temps.

A chaque ressource est également associée une notion de coût (*cf. chapitre I - J. 2.*).

#### 4. LES BENEFICIAIRES ET UTILISATEURS

C'est l'ensemble des personnes physiques ou morales, clients internes ou externes à qui le résultat final est destiné (AFITEP, 1994).

Ces personnes sont aussi appelées « stakeholders » en anglais. Elles sont définies comme les personnes ou les entités qui ont un intérêt, peuvent recevoir des bénéfices ou au contraire possèdent un risque de souffrir d'une perte du système, processus ou projet mais ce sont aussi les personnes qui ont influence ou autorité pour affecter le système, le processus ou le projet. Les bénéficiaires sont des personnes qui vont devoir faire vivre le projet en tant qu'acteurs au quotidien. Leur implication et leur motivation dès le démarrage du projet et pendant toute sa durée sont cruciales pour la suite (communication, motivation, responsabilisation).

Il faut identifier les participants clés dès le début du projet : cela peut faire la différence. Puis, il faut obtenir leur accord. Ensuite, il est nécessaire de déterminer qui possède l'autorité : est ce le client ? (cela peut se négocier). En effet, si la réponse est oui, il faut obtenir l'accord du client à la fin de chaque phase accomplie et recueillir ses critiques. Les individus et organisations affectés par les résultats du projet doivent donc être identifiés par l'équipe qui détermine leurs besoins et attentes mais aussi manage et influence ces attentes pour assurer le succès. Ils doivent être sondés comme des clients du projet afin de connaître leurs visions des problèmes du projet et ce qu'ils souhaitent comme résultats (Andreoni V. et coll., 1995). Ces sondages aident à désigner des individus intéressés par le projet. Leur analyse est donc utilisée pour sélectionner les personnes les plus appropriées pour l'équipe.

Lors de la réalisation, les utilisateurs devront être formés de manière à pouvoir faire vivre le projet très rapidement. Il est judicieux de poser des spécifications sur ce que les personnes doivent connaître pour faire vivre le projet. Il faut, avant même le début de la formation, spécifier ce que les utilisateurs auront besoin de connaître à la fin de celle-ci et tester leurs connaissances dès qu'elle sera terminée.

En général, les personnes travaillant sur le terrain n'aiment pas les projets imposés depuis le haut par la hiérarchie. Or, ce sont les utilisateurs qui vont devoir faire vivre le projet au quotidien, c'est pourquoi, obtenir leur acceptation est une phase très importante.

De plus, l'acceptation du changement est en général difficile dans n'importe quelle société.

Un changement est souvent une excellente chose pour l'entreprise mais s'il n'est pas accepté par ceux utilisant le système au quotidien, il échouera, non par leur faute mais par la faute des responsables du changement du système et par le processus de changement lui-même.

Généralement, la personne qui connaît le mieux un travail est celle qui l'effectue au quotidien. Possédant un intérêt à améliorer son travail, elle sera peut-être réticente au début puis elle pourra suggérer des idées intéressantes dont il faudra tenir compte dans les modifications à apporter au processus.

Par ailleurs, la hiérarchie de cette personne devra également être incluse dans le déploiement du changement.

Enfin, il faut insister sur le fait que l'équipe est là pour changer la manière de travailler et non les personnes.

Equation du succès :

$$\text{CHANGEMENT} \times \text{ACCEPTATION} = \text{SUCCES}$$

☛ **Changement** : c'est la qualité de son exécution : comment le changement désiré est-il apporté techniquement ?

☛ **Acceptation** : comment les personnes utilisant le processus acceptent-elles le changement ?

☛ **Succès** : c'est obtenir le maximum de bénéfices de la combinaison précédente. Pour cela, l'acceptation des utilisateurs est indispensable.

## 5. LES SOUTIENS DU PROJET

### 1) Animateur

C'est en général une personne située à un endroit stratégique. Son soutien est nécessaire : il doit être impliqué, motivé et convaincu à 100% de l'utilité du projet. Il n'est pas forcément haut placé dans la hiérarchie mais il est important pour la suite du projet. Chaque projet est animé par un « entraîneur » qui est quelqu'un possédant un intérêt important dans le processus à améliorer lors de l'exécution du plan de ce projet (Smith G., 1999).

Si ce soutien n'est pas identifié de façon évidente au sein de l'équipe, le manager de projet ne doit jamais renoncer à le rechercher : c'est à dire trouver quelqu'un dans l'organisation qui prenne une part importante dans le processus ou/et bénéficie du succès du projet.

Le manager de projet doit aller voir cette personne pour lui demander conseil, puis lui donner la possibilité de s'impliquer dans le projet de telle façon que les autres membres de l'organisation notent son engagement et son soutien au projet.

### 2) Direction

Il est également indispensable d'obtenir le soutien de la direction afin d'aboutir au succès. Cependant, le manager de projet reçoit rarement l'appui qu'il attend ou mérite. Mais, il n'est pas possible d'utiliser ce manque de soutien comme justification de l'échec du projet.

A l'inverse, un excès de soutien de la direction ne produira jamais de problème dans la réalisation du projet.

### 3) Partenaires

**Vendeur** : fournit un produit ou un service

Des applications informatiques permettent au manager de projet d'identifier, évaluer et qualifier les fournisseurs de services externes afin de créer un environnement continu Qualité basé sur les faits et de créer des relations de travail éclairées (O'Neill J., 2001).

Le vendeur organise, réalise, manage le travail et suit les progrès et les coûts.

**Consultant** : fournit un conseil, une direction et a de l'influence pour affecter le système. Certains projets peuvent aussi nécessiter ponctuellement un apport d'expertise interne à la société : avis métier technique.



#### 4) Autres services

Selon les projets, un certain nombre de secteurs de l'entreprise peuvent être impliqués en soutien dans le projet. Ce sont :

- services technique et maintenance : ils apportent un savoir-faire technique concernant les installations, le matériel, ...
- service logistique : il met à disposition du projet les moyens nécessaires en hommes mais surtout matériels, matières.
- service juridique réglementaire : il prend en charge les aspects juridiques du projet :
  - conformité du projet aux textes et normes nationales et internationales en vigueur
  - rédaction de contrats
- service achat : il sélectionne et choisit les fournisseurs mais aussi négocie les contrats.
- service Qualité : il met à disposition du chef de projet les normes et règlements à respecter au niveau de la Qualité du projet. Des réunions périodiques ou planifiées à ce sujet ont lieu pendant tout le déroulement du projet.
- direction des ressources humaines (DRH) : elle met à disposition les personnes avec les qualifications nécessaires pour mener à bien les diverses réalisations prévues dans le projet.

#### 6. LE COMITE DE DIRECTION

Il est constitué de managers seniors. Il fournit la direction à suivre sur l'établissement des projets, buts et objectifs et il est impliqué dans la sélection de l'équipe et du manager de projet. Un de ses premiers rôles est de justifier le projet : il revoit son plan et ses statuts, approuve son financement, et établit les critères de mesure du succès.

Il n'est pas concerné par les problèmes quotidiens et fournit uniquement un soutien clé à l'équipe pendant l'exécution du projet grâce à des réunions avec toutes les personnes concernées et à l'introduction d'un climat positif au changement. C'est le « mentor » de l'équipe.

Il sert aussi d'intermédiaire pour communiquer avec la haute hiérarchie de l'entreprise à laquelle ses membres appartiennent souvent.

#### 7. LA DIRECTION

Un représentant de la direction doit approuver l'initiation du projet, obtenir son financement, fournir le budget, déléguer ou approuver le manager de projet, et apporter des conseils et des avis si nécessaires. L'obtention d'un appui important et constant de la part de la direction est essentiel pour la réussite du projet.

## F. LES FORMES D'ORGANISATION POSSIBLES

Tant que le projet est simple et peut être réalisé par un homme seul, les problèmes d'organisation sont relativement peu importants : c'est de l'organisation personnelle. Dès qu'un nombre important d'intervenants est amené à consacrer du temps (partiel ou non) au projet, il y a lieu de se pencher sur les liaisons à établir entre eux et de définir des responsabilités et des règles de prise de décisions (Maders H-P, 1998).

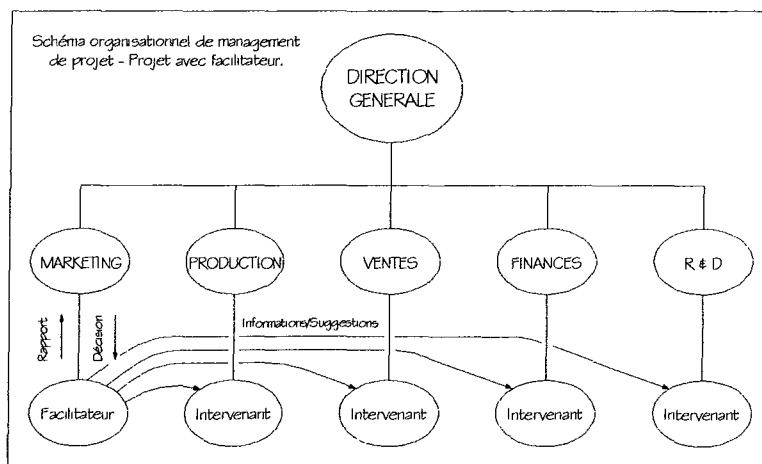
Or, il existe plusieurs types d'organisation selon le rôle du chef de projet par rapport aux intervenants. Le choix dépend du type de projet à traiter, du nombre de projets à traiter simultanément, de l'organisation en place dans l'entreprise et des hommes disponibles.

L'organisation choisie pourra être un panachage adapté aux circonstances particulières découlant de la technologie ou des hommes en place. Elle devra permettre au chef de projet de réaliser sa mission dans les meilleures conditions possibles.

Les différents types d'organisations sont :

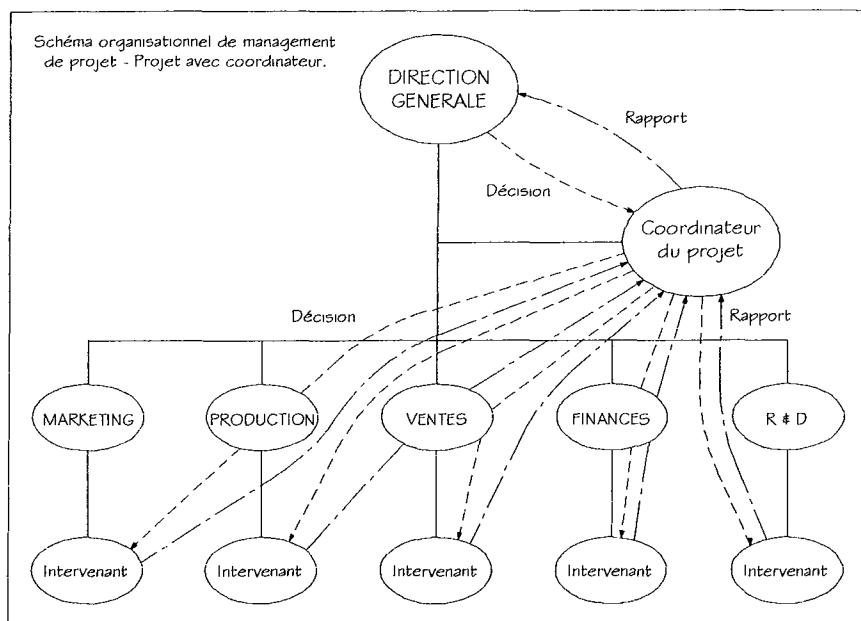
### 1. LE PROJET AVEC « FACILITATEUR »

Le facilitateur est un assistant des membres de la direction chargé de faire des propositions aux intervenants et de faire circuler l'information : c'est une « courroie de transmission » n'ayant aucun rôle dans l'utilisation des ressources. Il agit sur demande de son supérieur hiérarchique. Cette organisation est utilisée pour des projets de faible importance lorsque la division du travail entre les différents secteurs de l'entreprise est bien définie et que les lignes de communication entre ces secteurs sont fixes et fonctionnent correctement.



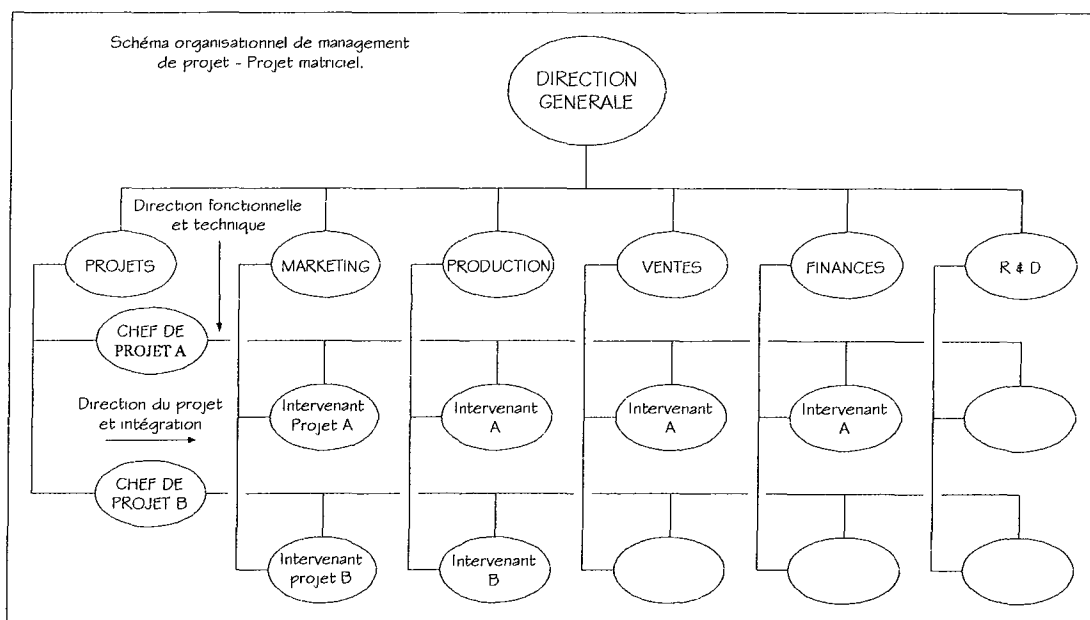
### 2. LE PROJET AVEC « COORDINATEUR »

Le coordinateur est rattaché directement à la direction générale. Dépourvu d'autorité hiérarchique, il possède une autorité fonctionnelle lui permettant d'agir sur le personnel, de prendre des décisions et de les appliquer en fonction de sa position, de ses connaissances et de son expertise. Cette organisation est utilisée lorsque les enjeux du projet sont moins importants que ceux liés au bon fonctionnement des directions spécialisées de l'entreprise.



### 3. LE PROJET « MATRICIEL »

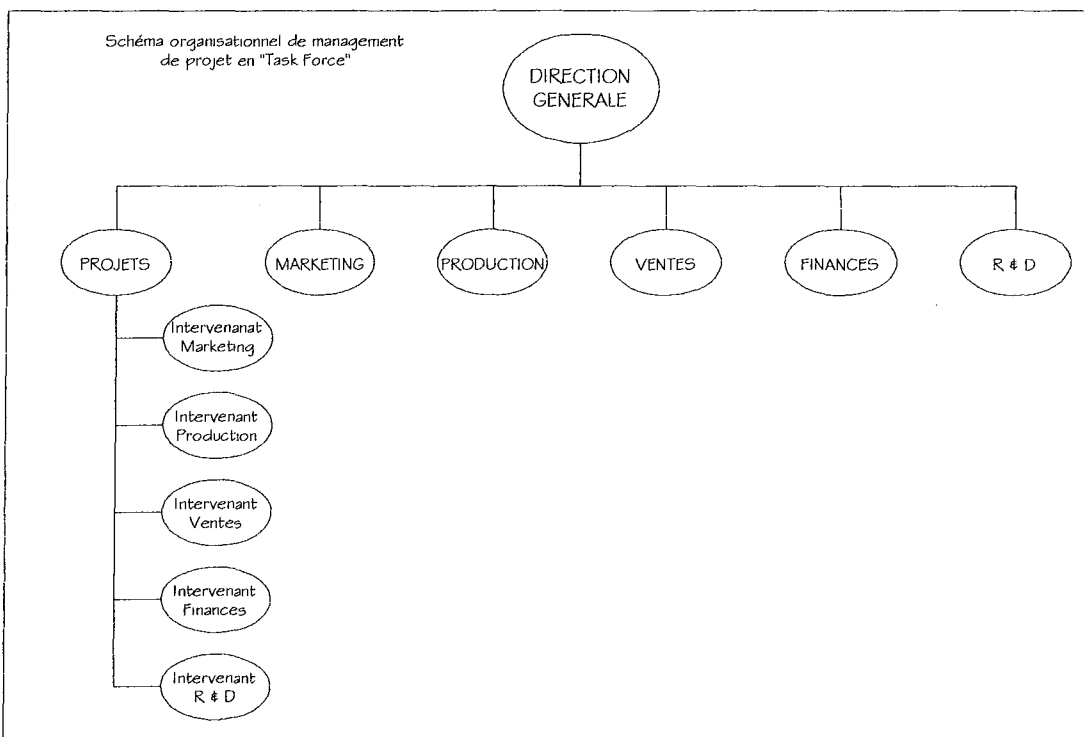
C'est une organisation croisée. Le chef de projet désigné planifie, organise et contrôle l'activité du personnel sur le projet mais seulement dans le cadre du projet dont il a la responsabilité. Il est responsable de l'utilisation des ressources pour son projet mais le personnel dépend hiérarchiquement de sa direction d'origine. Dans le cas où la taille du projet le justifie, le chef de projet peut disposer d'une équipe qui lui est rattachée hiérarchiquement et qui l'aide dans son rôle. Si le nombre de chefs de projets le justifie, il peut être créé une direction des projets. Dès que le personnel n'est plus nécessaire sur un projet, il est utilisé sur d'autres projets. Ce type d'organisation est utilisé surtout dans des entreprises traitant en parallèle un nombre important de projets différents mais faisant appel à un même ensemble de spécialistes et pour lesquelles la réussite des projets représente un enjeu fondamental (cas du développement pharmaceutique).



#### 4. LE PROJET EN « TASK-FORCE »

Le chef de projet a la responsabilité complète du projet qui est érigé en structure totalement indépendante. Il est comme le directeur général d'une entreprise devant transformer les ressources mises à sa disposition, en une installation répondant aux objectifs désignés. Il supervise hiérarchiquement l'ensemble du personnel qui travaille sur le projet en étant détaché de sa direction d'origine (qu'il retrouve dès que le projet a pris fin).

Ce type d'organisation est utilisé lorsqu'il s'agit d'un projet important, de grande complexité, qui nécessite l'emploi à plein temps de spécialistes. Il est particulièrement utilisé dans le bâtiment et les travaux publics.



#### G. CONSTRUCTION ET REALISATION DU PROJET

La base du succès du projet est la phase de démarrage : elle constitue l'ébauche du produit fini. Le travail qui suit est seulement un affinement et de la rédaction, les grandes lignes sont tracées lors de cette phase et seront peu changées (Wasescha D., 2000).

C'est une phase créative qui demande des aptitudes techniques au manager de projet : il doit comprendre les souhaits des utilisateurs et les concrétiser sur papier.

L'importance de cette phase est souvent sous estimée : la structure qui y est établie pourra subir des améliorations mais ne reviendra pas en arrière.

## 1. NAISSANCE ET CONCEPTION DU PROJET

Un projet c'est d'abord une idée qui jaillit et dans laquelle il est possible de trouver un avantage important pour l'entreprise. La première étape consiste donc à présenter cette idée afin de rechercher le soutien de tous en présentant les profits mutuels qu'il est possible de tirer par le succès de ce projet (Walker L., 2001).

Il est nécessaire de faire percevoir les besoins de la société en les comparant aux bénéfices possibles de ce projet, ce qui crée une certaine excitation.

La naissance d'un projet résulte de différentes causes regroupées en deux types :

- l'ambition : un projet provient initialement d'une idée à laquelle la société a trouvé un avantage substantiel.
- un problème : suite à un dysfonctionnement, le groupe de travail entend clarifier le problème et y trouver une solution.

Cette initiative devient projet lorsqu'un objectif clair est déterminé ainsi que les résultats attendus. Cette clarification concernera le domaine, les coûts, les délais, la Qualité attendue, .... qui doivent être définis et acceptés par tous.

« Un projet a pour finalité l'atteinte d'objectifs précis » (Maders H-P, 1998) :

- il faut définir les objectifs : quel besoin doit être satisfait pour obtenir quel résultat ?
- une bonne définition des objectifs participe à la réussite du projet.
- ces objectifs doivent être réalistes, mesurables, positifs et motivants.

## 2. FORMALISATION DES OBJECTIFS

La conception du projet débute par une idée et finit par la rédaction d'un rapport descriptif du projet ou/et éventuellement celle d'un cahier des charges en vue d'un appel d'offres si le projet consiste en l'achat et l'installation de matériels ou de services (Perce K., 1998). La formalisation de l'idée est nécessaire car cela va clarifier les objectifs du projet, les concrétiser, les rendre accessibles à tous en dégagant l'intérêt du projet, en en faisant apparaître les avantages et inconvénients, et en définissant les conséquences prévisibles des objectifs.

La proposition descriptive du projet dépend de la société et contient :

- ♣ le nom du projet,
- ♣ les besoins à combler,
- ♣ la description du projet,
- ♣ les bénéfices du projet,
- ♣ son impact sur le personnel mais aussi sur les clients,
- ♣ le temps et les ressources nécessaires,
- ♣ le rapport coûts / bénéfices,
- ♣ l'estimation des coûts initiaux et l'analyse financière : elles doivent permettre la justification du projet afin qu'il obtienne son financement.

Le cahier des charges contient les contraintes, objectifs, la justification économique, les délais, l'état des lieux, le contexte, l'impact, les besoins actuels et futurs, la disponibilité des ressources, les intérêts de la société.

Il comprend :

- un préambule et une introduction,
- la description générale du projet,
- les spécifications techniques particulières,
- les obligations et conditions diverses,
- les conditions financières.

Enfin, il faut définir précisément le résultat final. C'est une étape primordiale du projet. Pour chaque objectif, il faut identifier :

- la preuve qui marque l'accomplissement,
- la période de temps,
- les contraintes (coûts, qualité),
- les acteurs et responsables,
- les spécifications.

### **3. FAISABILITE**

Il est également recommandé de parfaitement évaluer la faisabilité technique, financière et humaine du projet. Elle doit inclure une liste de spécifications dans la conception et l'architecture du projet. Si, dans la hâte à obtenir l'approbation et à commencer le projet, cette étape est négligée, des problèmes inattendus, des dépassements de budgets ou de délais peuvent survenir dans l'exécution du projet.

La proposition de plan doit énumérer les hypothèses de travail, les ressources requises, les contraintes et délais.

Le recueil du consentement éclairé au projet est conduit afin d'obtenir les engagements des individus concernés à propos du personnel, des locaux, des plannings de formation, et des priorités.

Cette étape va ralentir le Projet au début mais permettra de quantifier les risques d'échec pour chaque option retenue.

### **4. IDENTIFICATION DES PARTICIPANTS**

Puis vient l'étape de nomination des personnes qui composeront le comité de direction auquel l'avancement du projet sera rapporté. Ce comité identifie ensuite le manager de projet, responsable de la bonne exécution du projet et chargé de suivre son avancement et ses résultats, de résoudre les problèmes survenant au quotidien et de rapporter les progrès au comité.

Une fois nommé, le chef de projet établit à son tour l'équipe projet qui travaillera au quotidien.

Certains membres de l'équipe doivent posséder l'autorité nécessaire pour accéder aux ressources de l'entreprise indispensables au projet. Ils peuvent ainsi contrôler les activités de ces ressources afin d'obtenir des résultats dans les délais, mais aussi négocier les contrats avec les fournisseurs et construire l'acceptation générale du projet dans l'organisation grâce à des réunions et à la reconnaissance du travail effectué.

## 5. PLANIFICATION

### 1) Mise en place du plan

Après avoir approuvé les objectifs du projet, il faut développer un plan de travail et un calendrier.

L'étape de planification doit être réalisée de façon consciencieuse et précautionneuse. Elle fait l'objet d'un suivi continu.

Le plan de travail à créer doit être détaillé afin de guider toutes les activités majeures avec les délais, les rôles de chacun, les risques clés, la dépendance de chaque étape par rapport aux autres.

Une analyse préliminaire des étapes est nécessaire pour en avoir une bonne compréhension et prendre les bonnes décisions : il faut y consacrer beaucoup de temps avant de commencer la phase technique.

L'équipe doit bien analyser la situation : identifier les personnes et les départements de l'entreprise qui seront affectés par le projet puis organiser vis à vis d'eux un plan de communication afin de clarifier leur niveau d'implication.

Il faut ensuite collecter des informations grâce à des enquêtes dans les phases précoces du projet pour être sûr avant de commencer que celui-ci se base sur des données exactes. Après analyse des informations obtenues, les problèmes deviennent évidents. Cette phase permet aussi de gagner le soutien des membres de l'entreprise et de perfectionner les objectifs à atteindre ainsi que les délais à respecter.

Après cette étape, l'équipe de projet peut commencer à planifier le travail nécessaire : elle développe un plan de travail qui définit les tâches à accomplir, les moyens à mettre en œuvre en personnes, temps, fournitures, équipements, ...

Le projet est divisé en segments manageables séparément afin de réduire sa complexité . Il est découpé en tâches qui sont assignées chacune à un individu ou un petit groupe de membres de l'équipe afin d'être réalisées dans des délais impartis. Les segments seront ensuite facilement combinables entre eux. Il est possible de rédiger à ce moment la description des tâches et les exigences pour chacune. La séparation du projet en petits morceaux rend ce travail plus facile (Perce K., 1998).

Il est important de s'assurer précocement que le plan choisi est compris complètement et sans ambiguïté.

Il existe de nombreuses façons différentes de présenter un plan de projet mais en général cette présentation inclut :

- le domaine, l'objectif et les résultats attendus du projet,
- la description de l'approche choisie,

- le diagramme des tâches à réaliser sous forme de WBS (Work Break-down Structure, cf. *chapitre I - I. 1.*) qui est une liste des tâches à réaliser combinée à un diagramme de Gantt,
- les estimations en coûts et en temps du projet : pour chaque activité du plan, il est possible d'inclure le meilleur et le pire des scénarii concernant l'estimation des délais,
- date de début,
- contrôles à réaliser,
- moyens de mesure des performances,
- les étapes principales et les dates limites,
- les principaux problèmes pouvant survenir,
- détails, ...

Concernant les personnes à impliquer dans le projet, il est important de déterminer les compétences nécessaires pour chaque tâche afin de les assigner à chaque participant en fonction de ses intérêts et aptitudes.

Le chef de projet détermine aussi les équipements et ressources nécessaires : il y a parfois besoin d'un recrutement ou d'un achat de matériel, ...

Un programme va être mis au point : le nombre d'heures, jours, semaines nécessaires pour réalisation sera déterminé ainsi que la date attendue de fin. Si cette date est déjà prévue par le client ou l'organisation, alors il faut compresser le programme jusqu'à la respecter : cela implique de réaliser des tâches simultanément, ou d'obtenir plus de ressources : personnel, temps, équipements, budget, ...

Puis il faudra revoir le plan régulièrement afin d'ajuster le programme à l'évolution suivie.

## 2) Objectifs de la planification

L'objectif de la planification est de structurer les actions ou tâches à réaliser, d'ordonnancer ces actions et de déterminer les moyens en termes de ressources humaines, matérielles, matières, mais aussi de charges de travail et de coûts (AFITEP, 1994).

Les étapes de la planification comprennent :

- la détermination de la mission et des objectifs du projet,
- la structuration des tâches du projet,
- l'ordonnancement et la réalisation du planning,
- les estimations de durées des tâches,
- les estimations des ressources nécessaires,
- l'analyse des risques,
- l'équilibrage de la qualité, des délais et des coûts.

Par définition, la planification permet :

- d'anticiper sur le déroulement du projet :
  - identifier tous les objectifs,
  - s'engager sur les délais,
  - maîtriser le travail à accomplir,
  - identifier les moyens,
  - négocier ces moyens avec les charges respectives à l'appui,
  - identifier et répartir les compétences,



- donner des objectifs à l'équipe projet et à chaque intervenant.
- d'organiser le projet :
  - assurer la cohérence des différentes parties à réaliser,
  - maîtriser le global et le détail,
  - faire un bilan global ou des bilans sélectifs.
- de communiquer :
  - rapports d'informations,
  - rapports de contrôle,
  - rapports de prise de décision.

Le plan de travail est un outil efficace pour l'équipe s'il définit clairement les responsabilités pour chaque tâche.

Beaucoup de temps sera également nécessaire pour développer le système qui supporte le projet : formations des personnes, enquêtes de satisfaction des clients, établissement des méthodes de collection des données, ...

### 3) Identification des tâches

Une bonne identification des tâches est nécessaire pour en avoir bonne compréhension et prendre les bonnes décisions (Love S., 1998). Ce sont le manager de projet et l'équipe qui décident de leur contenu et de leur durée en négociant leur cadre temporel puis leur séquence :

- ⇒ quelles sont les tâches à faire avant les autres ?
- ⇒ quelles sont les tâches pouvant être effectuées en même temps ?
- ⇒ quelles sont les contraintes des tâches ?
- ⇒ est-il possible de réaliser de multiples tâches en même temps ?
- ⇒ certaines tâches ne peuvent-elles être réalisées qu'à certains moments ?
- ⇒ si une tâche n'est pas finie, va-t-elle bloquer tout le projet ?

Cela nécessite l'identification de la séquence des étapes à exécuter et l'assignation d'un responsable pour chaque tâche. Chaque tâche porte un numéro qui montre sa place par rapport aux autres afin d'établir l'ordre de la séquence. Il est possible de définir les tâches devant être réalisées entre deux objectifs intermédiaires.

Cette étape permet d'aboutir à des représentations schématiques de type Gantt ou PERT (*cf. chapitre I - I.*).

Quand toutes les tâches à réaliser sont connues, il faut :

- lister toutes les tâches à réaliser,
- regrouper chacune de ces tâches par thème,
- vérifier la cohérence de l'ensemble obtenu,
- vérifier que la liste des tâches est exhaustive.

Puis cette liste des tâches doit être saisie dans le logiciel de planification de manière organisée.

Il est conseillé de ne pas dépasser 1500 tâches pour un environnement industriel et 500 pour un environnement de services. Au-delà, soit le projet est trop détaillé sans réelle justification, soit le découpage est vraiment justifié et dans ce cas il s'agira de plusieurs projets qu'il faudra coordonner.

Certaines tâches peuvent dépendre d'intervenants extérieurs à l'équipe projet. Elles seront incluses dans le planning si le chef de projet pilote leur avancement ou bien si l'équipe projet participe à leur réalisation. Sinon, elles donneront lieu à la mise en place de jalons.

Une fois la liste des tâches définie, il faut ensuite identifier les liens et interdépendances entre elles, ce qui permettra de décrire leur ordonnancement et leurs délais de réalisation. Le processus de mise en place des liens entre les tâches permet de définir leur séquence. Toutes les tâches possèdent des liens entre elles. Il n'en existe pas de libre et indépendante. Quatre types de liens peuvent être décrits :

➤ **lien FIN - DEBUT** : c'est le type de lien le plus souvent rencontré, les tâches sont exécutées de manière séquentielle. Chaque fin de tâche (prédécesseur) déclenche le début de réalisation de son successeur. Une même tâche peut avoir plusieurs prédécesseurs et peut elle-même déclencher ou piloter plusieurs successeurs. Le lien peut posséder un écart positif c'est à dire qu'il y a une certaine durée entre la fin de la 1<sup>ère</sup> tâche et le début de la 2<sup>nde</sup>, ou négatif (la 2<sup>nde</sup> tâche commence avant la fin de la 1<sup>ère</sup> tâche).

➤ **lien FIN - FIN** : dans ce type de lien, des tâches concourantes mais pas forcément de la même durée doivent se terminer en même temps. Il peut également exister des écarts négatifs ou positifs.

➤ **lien DEBUT - DEBUT** : dans ce type de lien, les tâches démarrent en même temps. Il peut également exister des écarts négatifs ou positifs.

➤ **lien DEBUT - FIN** : très rare.

A partir de la réalisation des liens entre les diverses tâches, deux types de représentations graphiques peuvent être utilisés dans les logiciels de gestion de projet (*cf. chapitre I - I.*) :

- le réseau PERT,
- le diagramme de Gantt

L'inconvénient de ces représentations est qu'il n'est pas possible de faire apparaître un point de décision qui pourrait générer plusieurs voies possibles.

Quel que soit le logiciel de planification utilisé, il est important d'identifier puis de saisir les liens entre les tâches afin de décrire l'ordre d'exécution des actions ou « flux des travaux ». Ainsi, toute actualisation d'une ou plusieurs tâches permet de mettre à jour l'ensemble du planning. Cependant, certaines personnes continuent à utiliser ces logiciels comme simple outil graphique.

La mise en place des liens entre les tâches apporte les avantages suivants :

- bonne visibilité du déroulement des tâches,
- mise à jour facile et rapide de l'ensemble du réseau si utilisation d'un logiciel de planification,
- identification du chemin critique et des tâches critiques et non critiques (*cf. chapitre I - I. 3. 1*),
- prise en compte immédiate de toute remise en cause d'un échéancier si apparition d'un problème,
- communication facile des dates prévisionnelles.

Enfin, la dernière étape de l'identification des tâches d'un projet consiste à rédiger pour chacune d'entre elles la fiche de tâche qui décrit :

- les objectifs de la tâche,

- les pré requis et les contraintes,
- la preuve qui marque l'accomplissement,
- la période de temps,
- les responsables et acteurs,
- les documents pré requis et ceux issus de la tâche.

#### 4) Structuration du projet

Il convient maintenant de définir la structure la plus adaptée au projet. Elle dépend de sa complexité. Cette étape permet d'organiser et de présenter le projet. Elle a plusieurs intérêts :

- elle assure la cohérence du projet,
- elle permet de maîtriser le global et le détail,
- elle permet de réaliser des bilans,
- elle facilite la communication et la négociation,
- elle identifie les responsabilités de chacun et les interlocuteurs décisionnels,
- elle évite les activités redondantes,
- elle limite les risques d'oubli,
- elle facilite la gestion des conflits,
- elle permet de donner un devis préliminaire,
- elle permet de prendre des décisions si des demandes de modifications se présentent dans la phase de réalisation du projet, car il est possible de mesurer la conséquence de toute modification de la structure du projet.

Plusieurs types de structures sont envisageables. Nous verrons en détail dans la *partie I - I*. le WBS qui est la plus utilisée. Cependant, il est possible de citer :

➤ **le WBS** : « Working Breakdown Structure » ou « organigramme des tâches » permet de structurer les tâches du projet par lot de travaux. C'est une démarche structurée qui décompose les travaux du projet en partant du niveau général jusqu'au niveau le plus détaillé. (*voir partie I. I. 1.*)

➤ **le PBS** : « Product breakdown structure » permet de structurer les travaux à mener en prenant en compte en premier lieu l'aspect produit. Le projet est décomposé en fonction des différentes parties composant le produit à réaliser.

Exemple pour un projet de médicament : il sera décomposé en principe actif, excipient, produit fini.

➤ **le OBS** : « Organisation Breakdown Structure » ou « organigramme fonctionnel » permet de structurer le projet en prenant en compte les différents services, départements ou fournisseurs impliqués dans la réalisation du projet. Ce choix est dicté par le fait que le chef de projet n'a pas une totale autorité sur ses ressources et doit impérativement passer par un intermédiaire désigné au niveau de chaque département impliqué afin d'obtenir la mise à disposition des ressources, de changer une priorité, de mettre à jour l'avancement du projet,...

➤ **le RBS** : « Ressource Breakdown Structure » permet de structurer le projet par corps de métier (exemple : métiers du bâtiment). Il permet d'identifier les différentes professions nécessaires au projet mais aussi d'anticiper les besoins nécessaires en ces métiers (recrutements, ...). Le croisement d'un RBS et d'un WBS permet de visualiser les professions les plus sollicitées par rapport aux tâches à réaliser.

➤ **le CBS** : « Cost Breakdown Structure » est une décomposition par enveloppe budgétaire, utile pour évaluer la répartition des dépenses prévisionnelles du projet.

► **le GBS** : « Geographical Breakdown Structure » est utilisé lorsque le projet concerne plusieurs sites géographiques distincts.

## 5) Apports d'un logiciel de planification

Plusieurs types d'outils (des logiciels en général) peuvent être utilisés pour le planning du projet (exemple : simples tableurs ou logiciels plus perfectionnés).

Aujourd'hui ces logiciels sont faciles à utiliser même sans expérience.

Il existe également des logiciels intégrés de management de projet qui font plus que planifier les tâches. Le choix d'un outil comme celui-ci relève de la société qui doit peser ses avantages et inconvénients car il peut permettre également d'améliorer le suivi et le report des performances.

Cependant, avant d'utiliser un tel outil, il est nécessaire de se poser quelques questions :

- combien de tâches et de ressources composent le projet ?
- quelle durée a le projet ?
- l'utilisation du logiciel facilite-t-elle la réalisation du projet ?
- le coût du logiciel est-il justifié par l'importance, la taille et le budget du projet ?

Beaucoup de logiciels sont conçus pour des projets de plus de 5000 tâches.

Si le logiciel met trop de temps à être opérationnel (formations, ...), il diminue beaucoup le temps consacré au projet lui-même. Il est donc recommandé d'utiliser un logiciel si le projet a une durée supérieure à 6 mois et requiert plus de quatre ressources et plus de 100 tâches. Sinon, il existe beaucoup de programmes informatiques simples comportant des outils comme des diagrammes de Gantt, des plannings, ...

Les logiciels de gestion de projets qui réalisent en plus de la simple planification, des analyses concernant l'avancement des projets, les délais et les coûts, sont disponibles sur PC depuis les années 80. Mais ils existaient déjà dans les universités depuis les années 60. Ils ont été ensuite utilisés dans l'Armée et l'Aérospatiale dans les années 70 (AFITEP, 1994). Depuis les années 2000, ils sont intégrés dans l'intranet et l'Internet.

La facilité d'utilisation de ces logiciels, leur disponibilité sur PC et Macintosh, leurs prix les rendent accessibles à toutes les entreprises quels que soient la taille et le type de projets qu'elles mènent.

Cependant, un logiciel de gestion de projet ne gèrera pas le projet à la place du chef de projet (une mauvaise prise en main entraînerait plutôt des inconvénients). Les aspects opérationnels comme la définition de la mission du projet, des objectifs, de l'organisation, des tâches et de leur ordonnancement, des risques, de l'adéquation tâche/compétence, ... ne sont pas du ressort du logiciel mais du chef de projet et de son équipe. Néanmoins, l'aide et le gain de temps que peut apporter cet outil informatique sont considérables.

Il est donc nécessaire d'identifier l'outil le mieux adapté au contexte de l'entreprise en ayant en tête les formations qu'il faudra fournir aux divers acteurs.

Les possibilités de ces logiciels sont énormes. Ils permettent de :

- saisir une fiche d'informations générales sur le projet (nom, dates, ...),
- créer et mettre à jour le calendrier du projet (en tenant compte des week-end, jours de fériés et en ajustant au nombre d'heures travaillées par jour et semaine),
- saisir les tâches et leur codification,

- saisir les durées de ces tâches ainsi que les liens ou relations logiques entre ces tâches, les priorités et les dates de contrainte,
- visualiser les marges libre ou totale,
- visualiser le diagramme de Gantt,
- visualiser le chemin critique,
- saisir des ressources humaines ou matérielles sur les projets avec éventuellement leurs compétences,
- mettre à jour le calendrier de chaque ressource,
- affecter les ressources sur chaque tâche,
- identifier la charge de travail de chaque ressource et leur taux d'utilisation,
- solutionner les conflits d'utilisation des ressources,
- visualiser les coûts de chaque ressource ou tâche,
- créer des rapports personnalisés à imprimer,
- créer des tâches de réunions hebdomadaires ou mensuelles pour faire le point sur l'avancement du projet,
- mettre à jour le planning,
- saisir l'avancement des tâches (durée, dates, charge de travail, ...),
- visualiser le planning de référence en le comparant au réel et l'imprimer,
- visualiser les dérives de durées, de charges de travail, de coûts,
- exporter ou importer des données d'autres logiciels pour des analyses plus détaillées, des tableaux de bord, ... ,
- réaliser des analyses de coûts
- mettre à jour l'avancement du projet par rapport à la date du jour,
- coordonner des projets,
- lier des tâches de projets différents,
- partager des ressources entre plusieurs projets.

A l'aide des logiciels de planification, il est possible de construire une base de données de connaissances, c'est à dire extraire certaines informations des fichiers utilisés lors de la réalisation de projets pour les projets futurs (fournisseurs, estimations de durées, charges, coûts, identification des métiers les plus sollicités).

Mais surtout, dans le cas des entreprises qui mènent des projets dont les étapes principales ainsi que certaines tâches sont toujours relativement identiques (cas des projets en développement pharmaceutique), il peut être envisagé la création d'un plan standard contenant ces tâches et constituant la trame commune pour le développement des futurs projets. Le planificateur n'a plus qu'à mettre à jour les données prévisionnelles en fonction des spécificités du projet puis celles liées à son avancement.

Cette trame commune permet un gain de temps important dans la phase de planification et de préparation du projet par la prise en compte rapide de toutes les tâches du projet. Cependant, le chef de projet pourra peut-être avoir des difficultés à bien comprendre et anticiper les étapes de son projet, vu que ce n'est pas lui qui a créé cette trame.

Il existe de nombreux logiciels de projet (Microsoft Project, Open plan, Primavera Project Planner, Project Management Workbench, PSN, Intelligent Planner, OPX) mais nous n'en verrons qu'un seul en détail : OPX 2 pro, celui présenté dans l'application pratique de cette thèse (*cf. partie II*).

L'évolution des logiciels de gestion de projet tend vers des fonctions intégrant les aspects liés aux tableaux de bord, au système d'information avec mise à jour automatique des informations de chaque acteur, aux outils de production en associant les tâches planifiées aux outils de production, mais aussi :

- à une meilleure aide dans la gestion des surcharges et sous charges,
- à une plus grande flexibilité dans la saisie et la gestion des coûts,
- à l'intégration de la dimension Qualité,
- à plus de flexibilité dans la mise à jour et l'exploitation des données,
- à une connexion vers les réseaux Internet et intranet.

Le choix du logiciel est effectué sur des critères de sélection variables d'une entreprise à l'autre :

- ergonomie : facilité de mise en place et d'utilisation,
- documentation,
- service technique,
- mises à jour : périodicité, ... ,
- licences,
- formations : stages, ... ,
- personnalisation, automatisation de certaines opérations.

Bien sûr, ce choix se réalise également en priorité sur les caractéristiques techniques du logiciel.

L'installation et le déploiement d'un logiciel de gestion de projet au sein d'une entreprise peut constituer en soi une démarche de gestion d'un nouveau projet de la part de la société.

## 6. EXECUTION

Après la phase de planification, vient celle d'exécution (Perce K., 1998). Le manager de projet travaille avec l'équipe afin de s'assurer que les tâches sont complétées et achevées de façon satisfaisante tout en maximisant l'utilisation des ressources.

Les rôles et responsabilités des membres de l'équipe sont bien définis : tous ces items doivent être bien clarifiés lors d'une 1<sup>ère</sup> réunion. Une mauvaise compréhension pourrait mener le projet à l'échec.

Le manager de projet suit les progrès, compare les tâches sur le planning avec celles réalisées, regarde les problèmes et ajuste le planning si besoin. Les ressources sont contrôlées pour vérifier qu'elles sont utilisées efficacement. Les problèmes de conflits de ressources sont résolus. Le chef de projet peut réarranger les tâches, substituer les ressources, demander et obtenir de l'aide. Il effectue un suivi avec les membres de l'équipe : chaque tâche terminée doit être vérifiée.

Tout au long du projet, des réunions régulières devront avoir lieu. Le chef de projet doit donc dès le début du projet déterminer en plus des phases majeures et des objectifs, la fréquence des réunions et de leur lieu. Il existe deux types de réunions :

- revue d'équipe ou revue de projet : elle rassemble de façon régulière (tous les mois ou semaines) tous les membres de l'équipe dans le but de revoir les délais

et l'avancement de toutes les tâches, mais aussi d'identifier les problèmes majeurs. Elles sont bien structurées (ordre du jour, compte-rendu). Au cours de ces réunions, les problèmes rencontrés ne seront pas forcément résolus mais ils seront assignés à des réunions de travail séparées.

- les réunions de travail : elles rassemblent tout ou partie seulement de l'équipe et sont dévolues à résoudre un seul problème particulier.

Ces différents types de réunions permettent d'utiliser le temps efficacement et d'éviter des délais dans la résolution des problèmes. Cette diversité permet une certaine flexibilité et des réunions uniquement en cas de besoin.

Il faut ensuite établir les moyens à utiliser pour mesurer clairement les performances et suivre les progrès régulièrement. En particulier il est possible d'identifier des indicateurs de performance dont la mesure permet d'observer si l'avancement du projet aux étapes majeures (tâches ou dates) est en accord avec les spécifications attendues (exemples d'indicateurs : acceptation des utilisateurs, satisfaction de la hiérarchie, résolution de problèmes, ...).

Les performances sont suivies au niveau de chaque tâche par un membre de l'équipe impliqué dans cette tâche et résumées dans un rapport qui sera présenté au comité de direction par le manager de projet. Celui-ci doit rester honnête en estimant les performances et les progrès. Les différences entre les résultats attendus et obtenus sont discutées avec le comité et l'équipe afin de renforcer la responsabilité personnelle de chacun et de développer des plans pour corriger le problème.

En effet, en cas de problème, il s'avère nécessaire de prendre les décisions d'actions correctives tôt plutôt que trop tard afin de résoudre toutes les variations de performances rapidement.

La résolution de problèmes et le développement de solutions suivent le cycle Qualité de la roue de Deming (ou cycle PDCA) qui sera abordé au *chapitre I - J. 4*.

Lorsqu'une déviation survient, il faut :

- identifier le facteur causant le problème afin de l'éliminer ou tout au moins en réduire les effets négatifs,
- analyser les causes des problèmes. La cause racine est la cause réelle ou originelle du problème. Elles sont identifiées par des techniques Qualité particulières,
- identifier les différentes solutions possibles en évaluant les avantages et inconvénients de chacune. La meilleure solution est choisie selon sa capacité à atteindre les objectifs pour un coût modéré,
- tester les solutions choisies et déterminer la solution à standardiser,
- standardiser la solution choisie,
- communiquer les changements à tous ceux dont le travail doit évoluer,
- former les personnes à ces changements,
- mettre en place des méthodes de contrôle de l'amélioration apportée par ces solutions.

Finalement, il est possible d'observer que le management de projet consiste en un cycle Qualité continu :

- créer et exécuter le plan du projet,

- revoir le plan du projet régulièrement,
- vérifier l'exactitude et résoudre tout problème : ajustement,
- exécuter tout ajustement du plan et vérifier son efficacité,
- communiquer régulièrement avec l'équipe, la hiérarchie, l'organisation,
- et tout ceci jusqu'à la fin du projet !

## **7. FIN DU PROJET**

A cette étape, l'équipe détermine si les buts du projet sont atteints. Celui-ci est jugé sur le coût du projet, le respect du planning et la qualité du produit.

L'équipe évalue de façon documentée le succès du projet et facilite le retour d'information des leçons apprises. Elle fournit des recommandations à la hiérarchie pour les futurs projets.

A côté de cela, si le projet est réussi, il faut en profiter pour reconnaître la qualité des participants. Mettre leurs mérites sous les projecteurs permet de partager le succès du projet et ainsi de renforcer son acceptation. Il est important de faire reconnaître son impact.

Une grande visibilité du déroulement du projet est nécessaire pendant toute sa durée. Un des moyens de l'obtenir est de fêter chaque nouvelle étape franchie avec toute l'organisation ce qui permet aussi de renforcer la cohérence de l'équipe.

Enfin, des audits Qualité peuvent être réalisés. Ils peuvent donner lieu à la recherche d'une certification selon une norme appropriée. Cette certification sera prétexte à une dynamique d'amélioration constante de la Qualité.

## **H. AMELIORER LE MANAGEMENT DE PROJET**

Le succès du management de projet peut être défini comme : « réaliser le projet dans les délais, à l'intérieur du budget et à un niveau acceptable de Qualité ».

Chaque décision prise par rapport à un projet individuel doit prendre en compte l'intérêt du projet et de la société comme un tout. Le projet doit s'accorder avec la mission, ainsi que les objectifs de l'entreprise et les participants doivent être satisfaits de la manière et des résultats obtenus.

Il est possible de séparer plusieurs composantes qui participent au succès du management d'un projet :

- utilisation de procédés intégrés : management des risques, management des changements, management des problèmes, ... ,
- culture de l'organisation et culture du projet,
- encouragement et soutien de la direction,
- éducation et formation,
- informations sur le management de projet : coopération, communication, travail en équipe,
- amélioration des comportements de chacun : tolérance, résolution des conflits,
- utilisation correcte d'outils de management de projets,
- établissement de contrôles,
- implication du client.



Une des composantes fondamentales de la réussite d'un projet est la motivation de tous les participants et utilisateurs. La motivation d'une équipe est la satisfaction de besoins conscients ou inconscients. Pour motiver une personne, il faut identifier ses besoins et les satisfaire.

Mais il existe d'autres facteurs généraux de succès bien que chaque projet soit unique :

➤ Malgré l'adage qui dit : « planning bien préparé prévient l'échec », un bon planning ne garantit pas une bonne performance des résultats du projet (Smith G., 1999).

Les managers de projet ont tendance à tout planifier jusqu'au moindre détail et jusqu'au plus petit sous niveau du diagramme de Gantt. Mais, au moment de l'exécution, ces plans posent des problèmes, notamment d'ordre pratique.

L'importance d'un bon planning n'est jamais exagérée : un bon planning facilite le succès du projet et nécessite une intense préparation. Cependant, c'est à l'exécution du plan que le succès est finalement mesuré. Ce dernier est le résultat de la réalisation pratique de ce qui a été planifié.

Un bon planning suivi d'une parfaite exécution est critique pour atteindre un degré maximal de succès.

➤ Une part importante du management de projet est le management des performances. Il faut identifier avant le début du projet les meilleures méthodes de contrôle des performances (*cf. chapitre I - G. 6.*).

## I. LES OUTILS

☛ **Outil** : instrument qui sert à effectuer un travail (**petit Larousse Illustré 2001**)

### 1. WBS (WORKING BREAKDOWN STRUCTURE)

C'est une liste des tâches à réaliser reliées les unes aux autres. Le WBS définit pour un projet complexe son contenu de façon exhaustive (*cf. exemple en annexe 01*).

Il permet de découper le projet en niveaux successifs jusqu'à un niveau de détail permettant une affectation des tâches rigoureuse, une planification soignée et un contrôle efficace des opérations à réaliser. C'est en fait un organigramme des tâches.

Il faut d'abord faire la liste de toutes les actions à effectuer, puis séparer le projet en plusieurs phases majeures et lister les tâches se rapportant à chacune d'entre elles (découpage habituel : projet en sous projets, puis les sous projets en tâches). Le WBS est la formulation de haut en bas de la façon dont sont organisées les tâches dans le projet (*cf. annexe 01*).

Il sert de base au planning. Il a la forme d'un tableau ou d'un diagramme : chaque phase est séparée en tâches et chaque tâche en sous tâches.

Il est réalisé en général informatiquement. Si aucun programme informatique n'est disponible, certains outils donnent un maximum de flexibilité comme les post-it (un pour chaque tâche à arranger et réarranger sur un tableau avec la description détaillée de la tâche).

Attention : un découpage trop fin peut alourdir le processus de suivi, mais s'il n'est pas assez précis, il peut nuire à l'anticipation de dérapages éventuels et compliquer le suivi de l'avancement.

## 2. DIAGRAMME DE GANTT

Le diagramme de Gantt améliore l'efficacité de l'équipe (Perce K., 1998).

Henry Gantt est un des pères de l'ingénierie industrielle.

Ce diagramme consiste simplement en une liste de tâches sur un axe vertical face à un calendrier (axe horizontal). Il est largement utilisé pour le planning de projets car il est facile à construire et facile à comprendre (*cf. exemple en annexe 02*).

Il permet d'exposer le planning, la liste des activités et une estimation de leurs durées, ainsi que les relations inter-tâches.

Les tâches du WBS sont placées sur un diagramme en barres : les tâches sont listées sur un axe vertical et le temps mesuré sur un axe horizontal. Les diamants et les triangles sont des symboles utilisés comme bornes et jalons.

Cela permet de voir quand les tâches doivent commencer et quand elles doivent finir.

Si on ajoute les dates de début et de fin réelles, il est facile d'observer le décalage existant sur un projet car le diagramme transmet le retard : il est possible alors d'observer la différence entre le début programmé et le début réel.

Pour construire un diagramme de Gantt, il suffit donc de se servir de la liste des tâches du WBS et de la superposer à un calendrier vertical. Chaque tâche est représentée par une barre horizontale de longueur proportionnelle à sa durée. Puis, il faut créer les différents liens pouvant exister entre les tâches (début - fin, ...) et ajouter les jalons. Le planning est complété au fur et à mesure. Il permet de visualiser au jour le jour la situation du projet et de prévoir les actions correctives si nécessaires. Au fur et à mesure de l'avancement du projet, les dates ou longueurs de tâches sont modifiées avec les conséquences que cela entraîne sur la fin du projet.

Le format visuel permet d'observer les chevauchements de tâches mais aussi de mettre en évidence et de suivre facilement les liens entre les différentes tâches.

## 3. PERT/CPM

### 1) le chemin critique

**Le chemin critique** : est le chemin comprenant les tâches et des jalons dits « critiques ». C'est le chemin le plus long au niveau du projet. Toute modification des dates de l'une de ces tâches ou jalons entraîne une modification de la date de fin de projet.

Il ne devient significatif qu'à partir du moment où les interdépendances entre les tâches sont établies, les durées et les charges affectées. L'intérêt d'identifier le chemin critique du projet est :

- de garder une vigilance sur la réalisation dans le temps des tâches composant ce chemin et sur la durée totale du projet,
- de négocier une certaine marge entre les tâches ne faisant pas partie de ce chemin,
- si un conflit de charge est détecté entre deux ou plusieurs tâches s'exécutant en parallèle à la même période, il est possible selon la valeur de la marge de décaler les tâches non critiques sans remettre en cause la date de fin de projet.

## 2) Les marges

La marge correspond à la durée d'une tâche ou d'un réseau pouvant être retardée sans dommages pour le reste du projet. Il en existe de plusieurs types :

**La marge libre** : elle correspond à la durée dont la fin d'une tâche peut être retardée sans affecter le début au plus tôt de la tâche suivante.

**La marge totale** : c'est la durée dont une tâche peut être retardée sans affecter la fin du projet.

## 3) Le diagramme de PERT

Le diagramme de Gantt est très utile pour décrire les différentes tâches et leurs chevauchements mais il ne montre pas toutes les conséquences pour un projet d'un changement des dates ou d'une modification d'une tâche critique.

Deux techniques développées dans les années 50 permettent d'observer les conséquences sur le planning général d'une modification du chemin critique :

- **Le PERT** : Programme Evaluation and Review Technique
- **CPM** : Critical Path Method

Elles sont toutes deux basées sur un diagramme de flux similaire : il en a été tiré une méthode hybride qui est un diagramme en réseau.

Pour construire un PERT/CPM il faut d'abord créer un WBS pour le projet. En effet, le PERT/CPM incorpore des informations de planification dans un diagramme de flux basique : les tâches du WBS sont placées dans des boîtes et ces boîtes sont disposées selon la séquence avec laquelle elles se déroulent (cela est facilement réalisé en réarrangeant les post-it !)

Il est ainsi possible d'observer les relations entre tâches, les marges entre elles et de définir clairement quelles tâches doivent être accomplies les unes avant les autres.

Quand l'équipe est d'accord avec la séquence et le planning, le diagramme de flux est créé.

Chaque boîte contient aussi des informations sur la durée nécessaire pour chaque tâche.

Les tâches sont donc ainsi représentées graphiquement sous forme d'un réseau permettant la mise en évidence de l'ordre de leur succession et des possibilités de travail en parallèle.

Le PERT permet d'évaluer la durée totale du projet en retenant la durée la plus probable pour chacune des tâches. Il permet aussi de déterminer le degré d'incertitude sur ces durées.

Enfin, pour chaque tâche, il faut identifier les facteurs de risque avant son commencement afin de diminuer la probabilité d'apparition d'aléas et s'ils apparaissent pour en diminuer les conséquences.

En observant le diagramme de flux, il est possible de distinguer facilement le chemin critique : c'est le chemin constitué par l'ensemble des tâches critiques c'est à dire la séquence de toutes les tâches de durée incompressible. C'est en fait également la séquence des tâches les plus longues. Elle nous donne la durée totale du projet. Si une difficulté survient causant un retard de x jours à une tâche du chemin critique, alors le projet total aura x jours de retard !! Si le même retard survient sur une tâche non critique, il n'y aura pas de retard sur le projet global grâce aux marges qu'il est possible de décaler. Donc il faut être vigilant sur les activités du chemin critique pour éviter un retard de planning. Cependant, le fait de décaler une tâche non critique d'une valeur supérieure à sa marge peut la rendre à son tour critique.

Cette méthode est très utile car elle force le manager de projet à identifier avec précaution les tâches qui doivent être réalisées ainsi que les relations qui les lient. Après la détermination du chemin critique, il faut également déterminer l'espace de liberté pour chaque tâche hors chemin critique (c'est le calcul des marges).

Le PERT va plus loin que le diagramme de Gantt dans l'identification des conflits possibles à l'intérieur du planning et les interdépendances des tâches (Perce K., 1998). En distinguant la séquence d'activités qui requiert la plus grande quantité de temps, il devient très utile dans les projets très complexes comme dans la construction, ...

Le PERT a différentes caractéristiques :

- ⇒ C'est une méthode de planification : elle permet de coordonner les tâches qui doivent être réalisées pour atteindre les objectifs du projet.
- ⇒ C'est une méthode statistique : elle donne des renseignements sur le degré d'incertitude de réalisation du projet dans les délais souhaités.
- ⇒ C'est une méthode de pilotage : elle aide à prendre les décisions d'arbitrage sur les objectifs, les délais, les moyens.

Avec la pratique, WBS, GANTT et PERT deviennent faciles à construire mais le manager de projet doit prendre le temps de le faire.

Leur construction est réalisée en général grâce aux logiciels de planification. Elle devient alors aisée. Cependant, il faut noter que ce que les logiciels de management de projet appellent en général « PERT » est en fait le diagramme de Gantt !!

#### 4. AUTRES OUTILS

- Tableau de bord : outil de gestion du projet. C'est un « panneau où sont réunis des instruments de bord ». Il est constitué d'un ensemble d'indicateurs permettant de contrôler (maîtriser) l'avancement du projet et ses aléas. Il contient les échéances de chaque action, la charge de travail par intervenant, la dépense par poste budgétaire, l'état d'avancement général du projet et le portefeuille des risques. Si un écart survient entre prévision et réalisation, il faut recadrer le projet dans les limites du possible, ou bien engager une action corrective.
- Tableau des risques : outil de gestion. Il contient les risques pouvant survenir. Il est établi dès le début du projet et actualisé régulièrement.
- Rapport d'avancement : outil d'animation. C'est un outil de communication qui synthétise l'état d'avancement des travaux et décisions. Il homogénéise le niveau de connaissance des différents acteurs, et permet des entretiens dynamiques auprès des bénéficiaires. Il est réalisé à la fin de chaque tâche, de chaque phase, de chaque sous projet, et à la fin du projet.
- Plan de communication : c'est un outil d'animation (*cf. chapitre I - J. 3.*).

## J. LES CONTRAINTES

### 1. LA CONTRAINTE DE TEMPS

☛ **La durée** correspond au nombre d'heures, de jours, de semaines que la tâche prend dans le temps pour se réaliser (la valeur de la durée est en général en jours ouvrés).

☛ **La charge de travail** est le nombre de jours total de travail de chaque ressource affectée à une tâche, à une activité, une phase ou un projet (AFITEP, 1994).

La contrainte de temps est un élément essentiel du management de projet : il existe des techniques spécifiques pour la manager (Eichenberger J., partie II, 1998). Une majorité des efforts de l'équipe projet porte donc sur la planification grâce à trois outils utiles pour planifier les projets les plus complexes : WBS-GANTT-PERT/CPM

Après avoir défini les tâches, il faut déterminer les délais de réalisation de chacune et au-delà la date de fin du projet indépendamment des ressources. Ces délais peuvent être remis en cause par la disponibilité, la quantité ou la qualité des ressources. Cette détermination n'est pas facile.

Deux modes de calcul peuvent être utilisés pour évaluer la date de début et de fin du projet :

- **calcul à rebours** : il se fait à partir de la date du dernier jalon ou la date de fin de la dernière tâche et positionne toute tâche ou jalon à la date au plus tard en tenant compte des liens définis dans le planning : il faut déterminer les dates de début et de fin au plus tard de chaque tâche. Il permet d'observer si la date de début du projet est réaliste.
- **calcul progressif** : c'est un calcul du projet par rapport à la date de début (calcul des dates de début et de fin au plus tôt de chaque tâche). Il se fait à partir de la date de début définie (ou date du 1<sup>er</sup> jalon ou date de début de la 1<sup>ère</sup> tâche) et positionne toute tâche ou jalon au plus tôt en tenant compte des liens. Il permet de connaître la date de fin du projet au plus tôt.

Il est nécessaire d'évaluer avec une précision raisonnable les durées des différentes actions du projet et la durée totale du projet. Il est possible de :

- évaluer la durée si tout se passe bien (1)
- évaluer la durée si tout se passe mal : plusieurs facteurs de risque se produisent successivement ou simultanément (2)

Plus la différence entre 1 et 2 est grande, plus l'incertitude sur les délais est importante et par conséquent plus il faut être vigilant.

Il faut donc prévoir une marge de sécurité à gérer rigoureusement.

### 2. CONTRAINTE BUDGETAIRE

**Les coûts** correspondent aux investissements consentis pour aboutir aux résultats finaux. Les gains financiers pour un projet doivent être au minimum strictement supérieurs aux investissements. Cependant, un projet a également un impact et des conséquences non

négligeables sur les connaissances techniques, le comportement des acteurs de l'entreprise et l'image de cette dernière.

**Un moyen** est une ressource mise à disposition du projet : il se traduit par des dépenses de personnel (interne ou externe) et/ou l'acquisition d'outils ou de matériel.

Il existe trois types de dépenses :

- dépenses de développement (dans les phases de conception et réalisation),
- dépenses d'investissement (dans les phases de réalisation et de mise en oeuvre),
- dépenses de fonctionnement (dans la phase d'exploitation).

A chaque ressource est également associée une notion de coût :

- coût standard (heures normales d'ouverture de l'entreprise),
- coûts pour heures supplémentaires,
- coûts forfaitaires (sous-traitants).

Il est possible d'évaluer le coût de chaque ressource et le coût de chaque tâche ou étape (ils ne comprennent pas seulement ceux liés aux ressources).

Une fonction « calcul des coûts » existe sur les logiciels de gestion de projet permettant de suivre et de gérer les coûts du projet.

Il faut essayer d'être le plus exhaustif possible lors de l'estimation du budget afin d'éviter la tendance naturelle qui consiste à sous-estimer le budget pour le faire approuver.

Il existe des techniques spécifiques pour manager des ressources financières et des budgets (Eichenberger J., partie III, 1998).

L'argent est un facteur très important dans le management de projet : rester dans les limites du budget est un gage de succès pour le manager. Quand un projet dépasse le budget, il sera regardé comme un échec même si son résultat est un succès !

⇒ Le budget est en fait un plan numérique qu'il faut planifier et contrôler. Mais c'est aussi un outil de planning car il donne une direction sur la manière d'exécuter le projet. Il permet de distinguer quelles sont les activités importantes et quelles ressources allouer à chaque activité.

⇒ Le budget est également un outil de contrôle. Il fournit un standard où se référer pour mesurer la consommation des ressources : le manager de projet peut suivre les progrès du projet en observant les dépenses, il peut ainsi réaliser des ajustements pour la suite du projet. Le management exécutif possède une fonction de contrôle des dépenses : il peut refuser les dépenses perçues comme trop élevées. L'observation simultanée de la courbe cumulative du budget, du planning et du diagramme de Gantt permet de déterminer les causes de variations.

**Courbe cumulative des dépenses** : les dépenses cumulées sont calculées et reportées sur un diagramme sur lequel sont ajoutées les dépenses de chaque mois : les dépenses actuelles sont comparées à celles planifiées.

Cette grande attention portée sur le budget se manifeste par l'utilisation de techniques standardisées de budget et d'outils existants qui assureront la cohérence et l'acceptation du plan de budget. Ces outils pourront se retrouver intégrés dans les logiciels de gestion du projet. L'idéal est d'estimer le budget exactement. Mais il peut parfois être approprié de le sous ou surestimer.

Cette estimation est réalisée en utilisant le WBS qui est le point de départ du calcul du budget.

Le coût de chaque activité est estimé en commençant du bas vers le haut. La somme totale des activités constitue le budget total.

En conclusion, comme dans n'importe quel milieu, le management de projet est soumis à une pression financière (Wasescha D., 2000).

Le budget devient alors une contrainte impérative et il faut adapter les objectifs et délais aux moyens tout au long du projet.

### 3. COMMUNICATION

Elle est indispensable avec l'équipe : « Pas assez ou trop de communication tue la communication » (Amghar A., 2002).

Aux moments clés, elle permet de faire passer la reconnaissance et la fierté pour les tâches accomplies : énoncer ce qui est bien, ce que l'équipe a appris, mais aussi ce qui aurait pu être mieux fait.

Le chef de projet doit constamment travailler avec une variété de comportements humains et d'attitudes tout en les dirigeant vers le but recherché. Il doit faire passer une atmosphère positive, laisser ouverte la communication, concilier les différents intervenants et résoudre les conflits. Cela requiert des compétences développées de management de comportement.

Une communication verbale et non verbale, une écoute réfléchie, une capacité de réaction rapide et de résolution de conflits sont donc des compétences nécessaires car le manager de projet doit toujours savoir où en est l'avancement du projet et quelle est la suite à donner afin de pouvoir donner une image instantanée du projet à un temps T.

Enfin, le manager de projet doit pouvoir s'adapter à toutes sortes d'organisations et d'industries.

La communication est donc nécessaire du haut vers le bas comme du bas vers le haut (Love S., 1998). Il est nécessaire d'écouter les personnes qui réalisent les tâches dans leur métier quotidien et s'écouter les uns les autres. Il sera ainsi possible de casser les barrières de communication en travaillant ensemble et de se focaliser sur le succès.

La communication avec tous les participants et utilisateurs est vraiment essentielle : elle permet à l'équipe de partager les progrès tout au long du processus.

Développer un programme de communication permet de promouvoir l'acceptation du projet dans l'organisation (Hefner D., 2002). En effet, manager les changements à l'intérieur de l'organisation est un élément critique.

La communication parmi les participants ou les utilisateurs finaux doit donc être encouragée dans l'institution grâce à des journaux, mails, réunions, ...

Un plan de communication peut être créé. Il s'adresse à tous les acteurs : comités, bénéficiaires, personnel. Il présente les moyens de communication utilisés.

Celle-ci se réalise en général sous forme d'un message synthétique à l'ensemble des personnes et plus détaillé à certains.

Il faut mobiliser, répondre aux personnes intéressées, négocier leur coopération, utiliser la dynamique de personnes qui adhèrent au projet, et mettre à l'écart les personnes réticentes.

Pour exposer les progrès du projet, le manager de projet peut utiliser :

- ♣ des graphiques temps/coût/performance qui comparent les délais et les coûts du projet
- ♣ des tableaux de contrôle montrant les données et les degrés de variation des process ou les résultats d'une action d'amélioration. Ils exposent donc les performances obtenues grâce au projet.

La communication est essentielle pour connaître les attentes des utilisateurs finaux. L'importance de communiquer des informations sur le projet régulièrement à l'équipe projet et aux autres membres de l'organisation ne sera jamais trop surestimée (Perce K., 1998).

#### 4. ASSURANCE QUALITE DANS LE MANAGEMENT DE PROJET

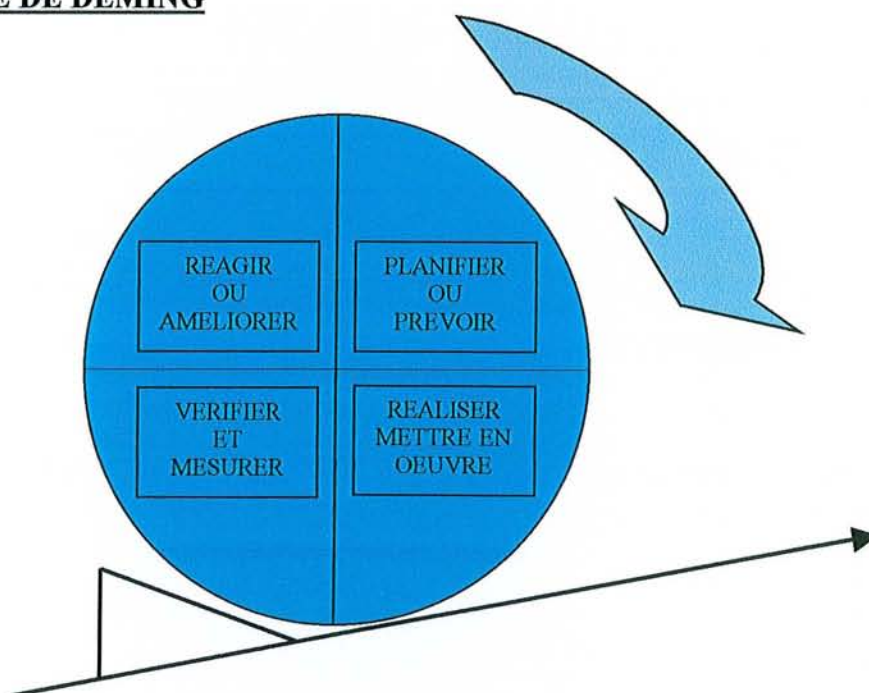
La planification et le management de projet suivent le cycle de la Qualité décrit dans la roue de Deming (Hilterbrand C., 1997).

Le management de projet est une technique Qualité (Andreoni V. et coll., 1995). Il peut en effet se modéliser selon un cycle d'amélioration continue de la Qualité tel la roue de Deming, dont l'objectif serait de manager efficacement le temps et les ressources afin d'aboutir au succès du projet.

Des formations avec un consultant spécialisé en Qualité peuvent fournir une aide précieuse au manager de projet. En utilisant le principe de la roue de Deming ainsi que d'autres techniques Qualité, il est possible de facilement identifier les facteurs qui gênent l'efficacité du projet. Exemple : clarifier les responsabilités de chaque personne, rationaliser le travail, fournir un guide aux projets, optimiser l'efficacité par un process logique, ...

La Qualité est un modèle de travail qui va permettre un meilleur management du temps et des ressources disponibles.

#### LA ROUE DE DEMING





La roue de Deming est une des bases de la Qualité : un système Qualité doit toujours aller de l'avant (la cale l'empêchant de reculer) malgré les difficultés croissantes. Elle consiste en un cycle « Plan / Do / Check / Act »

**Planification** : planifier est le processus de management le plus critique. Le manager de projet, l'équipe et les utilisateurs établissent et déclarent un objectif à atteindre, puis le manager de projet identifie les ressources humaines, matérielles, et budgétaires requises pour atteindre cet objectif. L'équipe prépare alors un plan écrit afin de guider l'exécution du projet et forme les nouveaux membres.

**Réalisation** : grâce à une bonne organisation. Celle-ci est nécessaire pour réaliser des progrès en accomplissant toute chose de façon ordonnée. Exécuter requiert d'assigner des parties du projet aux membres de l'équipe et de suivre le planning, les coûts et les progrès.

**Mesure** : c'est une étape nécessaire pour déterminer si le but ou la cible sont atteints : le travail est-il efficace ? Productif ? Quel en est le résultat ? Est-ce celui recherché ? Cette étape est critique si la société désire utiliser ses ressources sagement. Il faut contrôler tous les items nécessaires comme le temps, l'argent, les personnes, l'équipement, le matériel informatique, les logiciels, les locaux et les fournitures.

**Correction** : réalisation des ajustements nécessaires au niveau du planning, du budget, ... pour coller à l'avancement réel du projet ou corriger afin de revenir au plan valide si une des valeurs cible est dépassée.

Cette analogie avec un des fondements mêmes de la Qualité permet de comprendre que la gestion de projet est une technique Qualité appliquée à un cas particulier qui est la réalisation de projets dans l'entreprise. Elle permet de garantir la qualité du choix des projets, de leur préparation et de leur réalisation. Ces projets constituent eux-mêmes souvent des perspectives d'améliorations du fonctionnement de l'entreprise ou d'agrandissement de son domaine d'activités.

C'est pourquoi « manager de projet » est un métier en relation avec l'Assurance Qualité : il permet de s'assurer que les bonnes techniques ont été employées pour garantir le succès et la qualité du projet. Cette profession peut être donc un moyen de diversification pour un professionnel de la Qualité.

## 5. CONNAITRE LES CAUSES D'ECHEC

Tous les managers de projet ont au moins connu une fois dans leur carrière un projet qui a échoué (Zimmer B., 1999, 21, 1).

L'échec est défini comme l'incapacité du projet à délivrer les effets désirés en respectant le budget et les délais impartis.

Le PMI (Project Management Institute) a publié « les 7 péchés qui font échouer les projets ».

♣ Chaque projet est défini sur les besoins de la société : il faut développer des spécifications. L'élément d'échec le plus commun est de ne pas établir de spécifications (exemple : achat de nouvelle technologie sans besoin défini).

♣ Si la hiérarchie dicte des délais non réalistes, c'est très démoralisant !!

Chaque objectif doit être atteignable dans des délais raisonnables.

♣ Le manager de projet doit posséder certaines compétences pour obtenir le succès et notamment une bonne compréhension globale du process. Il doit être un bon coach, motivant, et un excellent communicateur. S'il n'est pas compétent, il peut faire échouer le projet.

♣ Si le projet n'est pas assez soutenu par la hiérarchie : ce manque d'engagement du niveau exécutif est très critique car il peut affecter beaucoup l'organisation.

♣ Si le projet est exécuté d'emblée dans sa globalité. Il est nécessaire de fractionner le projet en étapes avec pour chacune un délai et des responsabilités assignées. Il faut procéder avec méthode, sous peine de perdre beaucoup de temps avec des oublis, des retours forcés en arrière, ...

♣ Le management de projet doit être bien architecturé sinon il y a oubli de pièces clés.

♣ Le plan doit englober tous les domaines concernés par le projet et être compréhensible : il faut anticiper les résultats.

Mais il est possible de citer également d'autres sources d'erreurs :

- une bonne idée de projet mais beaucoup trop coûteuse,
- trop d'excitation peut faire négliger le management des risques du projet,
- si le manager de projet et la hiérarchie se focalisent sur les résultats mais pas sur le process lui-même,
- si le planning est basé sur des informations limitées par manque de recherche.

## 6. MANAGEMENT DES RISQUES

La définition AFNOR/AFITEP du **risque** est :

« Le risque est la possibilité qu'un projet ne s'exécute pas conformément aux prévisions de date d'achèvement, de coût et de spécifications, ces écarts par rapport aux prévisions étant considérés comme difficilement acceptables, voire inacceptables. » (AFITEP, 1994).

Tout projet comporte des risques, car un projet transforme des éléments inconnus en éléments connus. Un risque ne mérite d'être considéré que s'il a une possibilité de conséquence ; une conséquence ne sera considérée que si elle risque d'influer sur le projet.

Un facteur de risque est un événement possédant une probabilité d'apparition élevée et dont la survenue entraîne des conséquences graves pour le projet (Maders H-P, 1998). Exemple : insatisfaction des utilisateurs, annulation du projet, démotivation de l'équipe.

Le chef de projet doit inventorier tous les aléas pouvant se transformer en facteurs de risque et évaluer leur probabilité d'apparition ainsi que leurs effets sur le projet. Il existe pour cela des logiciels d'analyse des risques (active risk manager, risk project, ...).

L'identification dans risques est faite à travers :

- l'analyse des risques (indispensable),
- l'enregistrement de toutes les questions soulevées,
- la hiérarchisation des risques.

Ces risques peuvent être de toutes natures (disponibilité des ressources, inflation, taux de change, taxes, difficultés de transport, météo, ...)

Puis il faut mettre au point des plans d'action pour limiter ces risques au maximum.

Chaque membre de l'équipe doit être sensibilisé sur les sources d'erreurs potentielles et comment y remédier (Bode P., 2000).

Devant une non-conformité, trois possibilités d'actions se présentent en fonction de l'importance et de la gravité de cette erreur :

- 1) enregistrer l'erreur, arrêter tout et consulter une personne pour savoir que faire,
- 2) enregistrer l'erreur, réaliser une action corrective et continuer,
- 3) enregistrer l'erreur et continuer.

Cet enregistrement permet la traçabilité, l'évaluation et le report des non-conformités.

Les actions préventives permettent d'éviter que le risque se présente réellement.

Les actions correctives sont mises en oeuvre lorsqu'un risque est survenu.

Ces risques seront définis avant le lancement du projet (possibilité de les suivre). Si cette étape est négligée, ils viendront se manifester tôt ou tard pendant l'exécution du projet sous formes de problèmes, de pertes, de retards, ...

Les risques majeurs se trouvent au niveau :

- des installations informatiques,
- des études de marché qui doivent détailler les demandes et les offres possibles,
- des limitations au niveau technique.

La plupart des risques associés sont relativement peu importants et n'affecteront pas le succès du projet mais certains d'entre eux peuvent être graves et le mener à l'échec.

Il n'est pas possible de tout planifier parfaitement et de tout prévoir : mais il est possible de manager nombre de points importants afin d'éviter des problèmes graves pouvant conduire le projet à l'échec.

## 2<sup>ème</sup> PARTIE

# LA GESTION DE PROJET EN DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

## II. GENERALITES SUR LA RECHERCHE ET LE DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX MEDICAMENTS

### A. LA GESTION DE PROJET EN DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

#### 1. GENERALITES SUR LE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

☛ **Médicament** : On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques (Article L. 511 du **Code de la Santé Publique**).

☛ **Recherche - Développement** : ensemble des procédures qui permettent la conception, la mise au point et la fabrication d'un nouveau produit (**Petit Larousse Illustré 2001**).

La mise au point de nouveaux médicaments innovants par les entreprises pharmaceutiques est un processus long et très coûteux qui passe par une phase de Recherche, puis une phase de Développement. Celui-ci dure au minimum 10 ans et en moyenne 12 ans (Bougaret J., 2003) mais il peut s'écouler parfois jusqu'à 20 voire 30 ans entre la 1<sup>ère</sup> découverte de la molécule en laboratoire de recherche et sa commercialisation en tant que médicament (ce cycle était réalisé en 3 ans dans les années 60).

Cependant, la partie Recherche et Développement de nouveaux produits est une part indispensable de l'activité de l'industrie pharmaceutique à côté de la production des médicaments.

Elle poursuit un double objectif :

- un objectif de santé publique. La recherche est indispensable pour arriver à soigner de mieux en mieux la population, à diminuer sa mortalité et sa morbidité, et à augmenter le bien-être des patients. Régulièrement, de nouvelles maladies apparaissent pour lesquelles il n'existe aucun traitement (exemple : nouveaux agents infectieux comme le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère, nouvelles formes de cancers, ...). Chacune d'entre elles va entraîner la mise au point des médicaments indispensables pour la combattre afin de pouvoir soigner et guérir les personnes atteintes. Cette population de malades va constituer un marché pour le médicament. Plus la maladie possède une forte incidence dans la population, plus le nombre de malades sera important et par conséquent plus les bénéfices obtenus par les ventes du médicament qui la guérit seront élevés. Cela explique l'existence des maladies « orphelines »,

maladies dont le nombre d'individus concernés est trop faible pour pouvoir rentabiliser la recherche éventuelle de nouveaux médicaments.

- un objectif économique pour l'entreprise. En effet, les médicaments sont protégés par un brevet pour une durée limitée. Une fois ce délai expiré, les médicaments pourront être copiés et donner naissance à des médicaments génériques concurrents vendus à des prix beaucoup plus bas. Il est donc nécessaire que l'entreprise mette au point régulièrement de nouveaux produits pour remplacer ceux dont le brevet arrive à échéance.

## 2. LES ETAPES DU DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

La conception et la mise au point d'une nouvelle molécule thérapeutique passe par deux phases majeures :

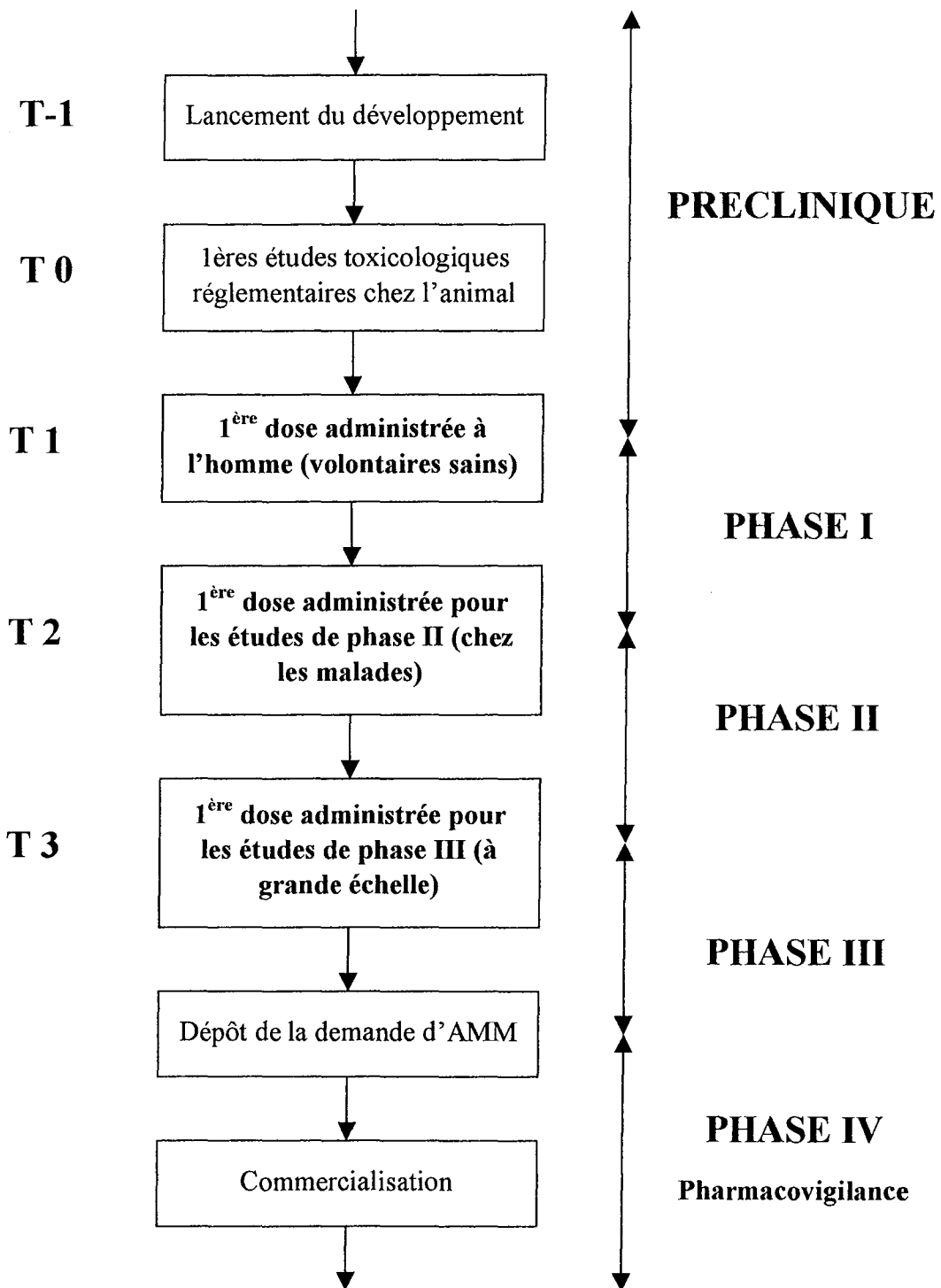
- l'étape de **Recherche** permettant la sélection d'une molécule candidate à partir d'un grand nombre de composés (grâce à un screening). Cette molécule est supposée posséder par sa structure chimique, une activité pharmacologique qui sera testée in vitro et chez l'animal. Il n'y a pas vraiment de planning à long terme car celui-ci est constamment adapté aux résultats du screening.
- l'étape de **Développement** où un seul composé va faire l'objet de nombreux essais cliniques et non cliniques exigés réglementairement pour prouver son activité pharmacologique, son efficacité, et sa non toxicité, ceci afin de pouvoir obtenir sa mise sur le marché. L'organisation et le déroulement du développement doivent obligatoirement se conformer à différents guides et réglementations (Good Manufacturing Practices, Bonnes Pratiques Cliniques, Bonnes Pratiques de Fabrication, ICH, ...) afin que le dossier de demande d'AMM reçoive l'approbation nécessaire à sa commercialisation.

Par ailleurs, le développement pharmaceutique implique la contribution de nombreuses disciplines différentes (galénique, toxicologie, analytique, clinique, chimie, pharmacologie). Une coordination soigneuse est indispensable afin d'optimiser au maximum le temps et les coûts du développement.

Le développement pharmaceutique est donc un long processus qui peut être décomposé en différentes phases. La plupart de ces phases sont définies par rapport aux étapes de la partie clinique du développement (*cf. tableaux pages suivantes*).

Le début de chaque phase coïncide avec un jalon. Le processus de développement est donc jalonné par ces différents points de repère comme le montre le *schéma* suivant.

# RECHERCHE



## LES PHASES DU DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

PHASE	DEBUT	TACHES PRINCIPALES	FIN	Durée moyenne (mois)	% moyen de succès
Pré clinique	Décision de lancement du développement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation <b>toxicologique</b> chez l'animal</li> <li>- Mise au point du <b>process et des méthodes analytiques</b> et passage au pilote afin de fournir des lots GMP, c'est à dire conformes aux Good Manufacturing Practice, comme matière pour les études cliniques</li> <li>- Mise au point de la <b>formulation galénique</b> pour la phase I</li> </ul>	Approbation permettant l'administration chez les sujets humains	15	55
I	Début des 1 <sup>ères</sup> études de tolérance et de pharmacocinétique chez l'homme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sécurité, tolérance et pharmacocinétique</b> chez l'Homme : petites études chez le <b>volontaire sain</b> (20-80)</li> <li>- Dose simple puis multiples</li> <li>- Etudes <b>toxicologiques</b> plus approfondies (détermination d'effets secondaires inacceptables)</li> <li>- Mise au point de la <b>formulation galénique</b> pour la phase II</li> </ul>	Obtention de l'approbation pour débiter les 1 <sup>ères</sup> études thérapeutiques	12	75



## LES PHASES DU DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

PHASE	DEBUT	TACHES PRINCIPALES	FIN	Durée moyenne (mois)	% moyen de succès
Pré clinique	Décision de lancement de développement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation <b>toxicologique</b> chez l'animal</li> <li>- Mise au point du <b>process et des méthodes analytiques</b> et passage au pilote afin de fournir des lots GMP, c'est à dire conformes aux Good Manufacturing Practice, comme matière pour les études cliniques</li> <li>- Mise au point de la <b>formulation galénique</b> pour la phase I</li> </ul>	Approbation permettant l'administration chez les sujets humains	15	55
I	Début des 1 <sup>ères</sup> études de tolérance et de pharmacocinétique chez l'homme	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sécurité, tolérance et pharmacocinétique</b> chez l'Homme : petites études chez le <b>volontaire sain</b> (20-80)</li> <li>- Dose simple puis multiples</li> <li>- Etudes <b>toxicologiques</b> plus approfondies (détermination d'effets secondaires inacceptables)</li> <li>- Mise au point de la <b>formulation galénique</b> pour la phase II</li> </ul>	Obtention de l'approbation pour débiter les 1 <sup>ères</sup> études thérapeutiques	12	75

## 1) Développement industriel

Il comprend le développement du procédé de synthèse du Principe Actif mais aussi la mise au point des méthodes nécessaires pour analyser les Matières Premières, intermédiaires, contrôles en cours de fabrication et Principe Actif final tout au long de ce process. Le développement industriel dure en moyenne 2 à 3 ans. Son objectif est de réussir à transférer en les adaptant, le procédé de synthèse et les méthodes analytiques issues de la Recherche vers une échelle de production. Dans beaucoup de cas, ce n'est pas possible, le Développement Industriel doit alors trouver et mettre au point une nouvelle voie de synthèse adaptable en fabrication, ainsi que les méthodes analytiques associées.

Généralement au cours du développement pharmaceutique, ce sont les études cliniques et toxicologiques qui prennent le plus de temps et sont les activités critiques (Kennedy T., 1998). C'est aussi à leur niveau qu'il y a le plus de risques de mauvais résultats pouvant mener le projet à un retard important voire à l'échec.

Cependant, la synthèse du principe actif et la fabrication du médicament sont des problèmes de plus en plus complexes et nécessitant une attention particulière au cours de la planification. Les raisons de ce phénomène sont à rechercher dans les structures chimiques de plus en plus compliquées (stéréoisomères, ...) des principes actifs menant à des procédés de synthèse comprenant de nombreuses étapes, des CRI (coûts de revient industriels) plus élevés et des exigences réglementaires (GMP) plus draconiennes pour la fabrication.

Les nouveaux procédés de synthèse sont souvent longs et il n'est pas rare de rencontrer des synthèses en 10 voire 20 étapes. Ils requièrent donc en général une optimisation importante puis un scale-up avec pour conséquences un taux de survenue de problèmes inattendus élevé et donc un retard important.

## 2) Galénique

La galénique consiste à choisir la forme d'administration la plus appropriée pour le principe actif en fonction de sa biodisponibilité, de ses paramètres pharmacocinétiques, de son activité pharmacologique, des contraintes techniques (faisabilité), commerciales (économiques), réglementaires, environnementales, ... (Bougaret J., 2003)

Il faut d'abord sélectionner la voie d'administration qui peut être orale, injectable, oculaire, transcutanée, transdermique, buccale, anale, vaginale, .... Puis, il s'agit de trouver la forme la plus adaptée pour la voie choisie en fonction de l'indication, des propriétés du principe actif, de la population ciblée. Enfin, il faut choisir les excipients qui sont les constituants non actifs des médicaments les plus appropriés.

L'objectif est d'obtenir le plus rapidement possible une formulation industrialisable. Le galéniste dispose de peu de temps pour formuler avant l'entrée en phase I, il n'est donc pas question de mettre en œuvre des études de formulation complexes en début de développement. Cependant, des efforts doivent être réalisés pour tenter d'utiliser la formulation finale dès la phase III (lors des études cliniques multicentriques). Cette formulation définitive doit être obtenue par un procédé validé et des données de stabilité satisfaisantes. En effet, chaque changement de formulation requiert une preuve de bioéquivalence avec un risque inhérent de devoir répéter des essais cliniques.

Il existe trois grands types de développement galénique :

- celui lié à la formulation d'une NEC (Nouvelle Entité chimique),
- celui lié à la formulation d'une molécule déjà connue mais présentée sous une même forme galénique (générique) ou une forme galénique différente (extension d'indication dans l'AMM, ou extension de gamme, médicaments destinés à l'automédication). Dans ce cas, le galéniste doit prouver la bioéquivalence avec le princeps,
- les demandes de formulations particulières (formes à libération prolongée) de plus en plus fréquentes.

### 3) Etudes toxicologiques préliminaires

Les guides et réglementations existants permettent une grande flexibilité dans la conception des études toxicologiques (sélection des espèces, durées et séquence des études). Les espèces idéales sont celles où les paramètres pharmacocinétiques et métaboliques sont les plus proches des humains (Kennedy T., 1998). Malheureusement, ces données concernant la molécule chez l'homme ne sont pas connues au départ et un choix intelligent doit être fait en se basant sur les similitudes structurales de la molécule avec d'autres drogues étudiées précédemment. Cependant, beaucoup d'études sont réalisées sur des espèces standards comme le rat et le chien. Les données cinétiques et métaboliques chez l'homme doivent être collectées le plus tôt possible lors de la phase I afin de choisir les espèces les plus appropriées pour les études à plus long terme. La durée requise de ces études est déterminée par la durée du traitement envisagé.

Une pratique commune est de déterminer les organes cibles ainsi que les doses appropriées dans des études à court terme ou à petite échelle avant de commencer les études coûteuses à long terme. Cependant, pour des raisons éthiques, le programme toxicologique doit être conçu de façon à éviter des redondances inutiles d'études mettant en oeuvre de nombreux animaux. Généralement, le programme toxicologique le plus efficace sera déterminé par intégration d'un expert en toxicologie dans le programme d'études plutôt qu'en suivant un standard préétabli.

### 4) Etudes cliniques

La durée des études cliniques détermine la majeure partie du chemin critique du programme de développement (Kennedy T., 1998). Les calendriers prévus sont en général toujours très optimistes car il est difficile de présager des résultats d'une étude clinique et des demandes supplémentaires qui augmenteront les délais. La taille des études doit être choisie de manière à suffire à obtenir les données recherchées tout en ne dépassant pas le budget prévu. Il ne faut jamais perdre de vue l'objectif final de ces études qui est l'obtention d'une autorisation de commercialisation de la molécule en tant que médicament.

⇒ **PHASE I** : Le principal objectif de la phase I est d'établir l'innocuité et la tolérance de la nouvelle molécule chez des volontaires humains sains en petit nombre (<100). Après avoir débuté en utilisant une dose ne produisant pas d'effet chez l'animal, cette dose est progressivement augmentée par petits paliers avec observation et mesure minutieuses d'un grand nombre de paramètres cliniques et de laboratoire. Plusieurs étapes sont nécessaires avant d'atteindre les doses thérapeutiques et la **dose maximale tolérée (DMT)**.

Après établissement de la tolérance à une seule dose, des études identiques seront réalisées en utilisant des doses multiples avec une durée de traitement dépendant du schéma thérapeutique envisagé. Elles permettent d'établir la **dose maximale tolérée avec des doses répétées (DMTDR)**.

La durée totale du programme dépend du temps requis pour déterminer qu'une étude a été suffisamment complétée et justifier le passage à l'étape suivante.

En plus des informations toxicologiques, beaucoup d'autres informations sont dérivées des études de la phase I, notamment les données pharmacocinétiques.

Exemple : les mesures pharmacocinétiques donnent des informations critiques sur la biodisponibilité et la demi-vie chez l'homme qui sont parfois différentes des données obtenues chez l'animal. C'est un guide précoce pour le développement de la formulation galénique.

Une mauvaise biodisponibilité à l'oral d'un principe actif coûteux peut engendrer une incapacité de production industrielle du Principe Actif et donc un échec de commercialisation, si une formulation augmentant cette biodisponibilité n'est pas trouvée.

➤ **PHASE II** : La phase II des études cliniques peut être divisée en deux parties :

- **la phase IIa** comprend des études permettant de déterminer et de justifier l'efficacité de la molécule : c'est un jalon important du développement appelé « **Preuve de concept** ». En effet, beaucoup de molécules « tombent » à ce moment là. Elle comprend des études chez des volontaires malades (quelques centaines) et des études comparant la molécule étudiée avec d'autres de la même classe thérapeutique (si existantes) ou/et revendiquant la même activité pharmacologique.
- **la phase IIb** permet d'affiner la dose : des études sont réalisées en utilisant une gamme étendue de doses. Il est possible ainsi de déterminer la dose qui sera la plus efficace en engendrant le moins d'effets secondaires possible. Certaines molécules possèdent une marge (ou « gap ») importante entre les doses efficaces et les doses toxiques, ce qui rend ces études plus aisées. Mais d'autres possèdent une marge très étroite et pouvant varier selon les patients, ce qui nécessite des études longues et très précises pour déterminer exactement la dose appropriée. En effet, plus la différence est faible, plus le nombre de patients nécessaire à la démontrer est important.

Par ailleurs, les 1ères études chez des sujets porteurs de pathologies autres que celle visée par la molécule développée, permettent d'étudier les interactions éventuelles de celle-ci avec des pathologies concomitantes ou bien avec d'autres médicaments.

Enfin, des études toxicologiques à long terme sont également réalisées.

➤ **PHASE III** : la phase III est la phase des études de tolérance à grande échelle.

Elle comprend des études incluant des milliers de patients, souvent multicentriques, voire internationales. Un des choix importants est le pays ou le continent dans lequel se déroule l'étude. Ce choix est réalisé en fonction des pays où le fabricant veut déposer une demande de mise sur le marché. Si l'étude est multicentrique, une bonne coordination est indispensable entre les différents centres afin d'aboutir à une bonne efficacité et à un bon rendement de l'étude.

Cette phase teste la tolérance de la molécule sur le plus grand nombre possible de patients, permettant ainsi la mesure de l'efficacité du traitement mais aussi la détection d'effets secondaires moins fréquents, en quantifiant leur fréquence et leur gravité. Il s'avère pour cela nécessaire d'inclure un panel de patients représentatifs de la population générale avec des caractères physiques et physiologiques, des antécédents et des pathologies très variés. C'est pourquoi, les études de phase III sont toujours de tailles très importantes. Les sujets sont recrutés par l'intermédiaire des hôpitaux, des médecins, des laboratoires d'analyses. Il est même envisagé de donner aux pharmaciens d'officine la possibilité d'effectuer ce recrutement car ils sont des acteurs importants de la santé publique et ont accès à une population nombreuse et variée.

Par ailleurs lors de cette phase ont lieu des études de comparaison par rapport à des molécules de référence de la même classe pharmacothérapeutique. Au cours de ces études, une attention spéciale doit être portée pour trouver les molécules les plus adaptées. Ces molécules peuvent être différentes d'un pays à l'autre.

➤ **PHASE IV** : On identifie une phase IV d'essais cliniques post-AMM. C'est une surveillance des effets secondaires du médicament au sein de la population générale après sa commercialisation. Il s'agit en fait de **Pharmacovigilance**.

### 3. CARACTERISTIQUES DU DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE

Les projets en développement sont des projets de longue durée mobilisant de nombreuses personnes aux compétences diverses (Maders H-P, 1998). Les missions du Développement peuvent être de deux types :

➤ **Développement de projets internes** à l'entreprise destinés à la fabrication de nouveaux produits par le service production et à leur commercialisation par le service marketing. Les paramètres essentiels du projet sont ici le prix de vente du produit et son prix de revient industriel. Le coût des études est important mais il s'agit d'un investissement qui devrait être normalement vite rentabilisé. Ces missions internes sont très sensibles aux délais : c'est une course continuelle pour la mise sur le marché de nouveaux produits innovants avant les concurrents tout en utilisant les moyens de production les plus rentables. Par ailleurs, une économie de temps ou de moyens sur un développement permettra d'en engager un autre plus rapidement.

Il existe deux types de projets internes :

♣ le développement d'une Nouvelle Entité Chimique : une molécule potentiellement active issue de la Recherche sera développée complètement en vue d'aboutir à la commercialisation d'un nouveau médicament.

♣ le développement d'une molécule existante. Une molécule déjà sur le marché va être retravaillée afin de déposer une demande de variation d'AMM. Plusieurs objectifs peuvent être recherchés :

- une extension d'AMM pour une autre indication,
- une nouvelle formulation galénique,

- une homologation nouveau fournisseur pour le principe actif : la production de la molécule était auparavant sous-traitée à un autre fabricant mais le laboratoire propriétaire du brevet souhaite en changer (en général, il rapatrie la production au sein de ses propres ateliers). Il doit alors pouvoir justifier de ses compétences ainsi que d'équipements et d'une organisation aptes à produire le principe actif.

Dans ces trois cas, le laboratoire ne recommence pas un cycle de développement complet. Seules certaines parties et études sont réalisées selon les exigences réglementaires propres à l'objectif recherché.

Dans le cas d'une extension d'AMM mais aussi dans celui d'une nouvelle formulation galénique, le laboratoire pourra, si sa demande d'AMM est acceptée, solliciter une extension du brevet afin de protéger la molécule concernant la nouvelle forme galénique ou la nouvelle indication proposée. Il obtiendra ainsi une protection plus longue de son produit contre les génériques. Ceux-ci ne pourront en effet copier que la forme galénique originelle ou n'être prescrits que pour la 1<sup>ère</sup> indication pharmacologique qui a été déposée.

➤ **Développement de projets destinés à des clients externes.** Le prix de vente est contractuel et le prix de revient est essentiel : il détermine la marge. Par ailleurs, il est nécessaire de se plier aux exigences du client (délais, ...).

Contrairement à la Recherche qui est un travail scientifique ou technique d'érudition destiné à accroître le potentiel de savoir-faire de l'entreprise, le développement est un travail destiné à augmenter les connaissances concernant un produit existant en utilisant les compétences et l'expérience de la société dans un objectif précis et défini.

Au début du développement, c'est l'inconnu. Il est donc difficile de prévoir ou de gérer l'avancement. Cependant c'est précisément pour ces raisons qu'il faut organiser et tenter de planifier en utilisant des techniques de management de projet.

Certaines personnes estiment que le management de projet tue la créativité. Or, un management de projet efficace, souple et dynamique, ciblé pour le développement, destiné et conçu de manière à l'aider et donc de façon à ne jamais lui nuire, ira au contraire jusqu'à favoriser cette créativité.

Le développement de nouveaux produits s'appuie sur trois composantes : délais, prix de revient industriel et performances. Suivant les cas, il peut être demandé de développer en atteignant un certain niveau de performances avec des délais et coûts « minimums », ou bien au contraire de développer dans un certain délai en faisant au mieux avec les coûts et les performances.

De manière générale, le service de développement doit être organisé : il faut lister les thèmes de recherche, estimer leurs chances de réussite (études de faisabilité) et leurs enjeux sur les développements futurs, leur affecter des priorités, puis prévoir les charges de travail (*cf. partie I.*).

De plus, vu le coût et la durée de ce processus, une entreprise pharmaceutique a souvent des difficultés à l'assumer seule. C'est pourquoi, de plus en plus de partenariats sont noués avec d'autres entreprises afin de partager les frais du développement puis ensuite les bénéfices commerciaux. Ces alliances sont réalisées après plusieurs vérifications aux niveaux technique et organisationnel de l'entreprise investigatrice par le partenaire envisagé. Ces vérifications

peuvent prendre l'aspect d'audits Qualité. C'est pourquoi, l'entreprise pharmaceutique doit être en mesure de prouver que son organisation tout comme la gestion du projet concerné sont efficaces et conformes aux exigences Qualité.

Par ailleurs, le succès du développement d'un projet dépend en partie de la stratégie employée. Celle-ci doit d'une part s'intéresser notamment de très près à l'objectif recherché et aux besoins des patients. D'autre part, le développement nécessite une bonne connaissance du management des risques encourus (*cf. chapitre II - A. 4.*).

Mais, il faut tenir compte également des impératifs économiques : les nouveaux médicaments, sauf en cas d'innovation majeure de la nature du Principe Actif, de son mode d'action ou de la pathologie visée, ne doivent pas seulement être efficaces mais efficaces, c'est à dire efficaces pour un coût raisonnable afin que l'investissement consenti pour les mettre au point soit rapidement amorti. Par ailleurs, il faut noter que la vitesse de développement est également cruciale afin de rentabiliser les frais engagés au plus vite.

De plus, les avancées technologiques, notamment en génétique avec l'identification du génome humain, biotechnologie mais aussi informatique, robotique, ... vont révolutionner la façon d'appréhender le traitement des maladies ainsi que la manière dont sont découvertes les molécules actives. La capacité de découvrir de nouvelles molécules candidates va alors largement dépasser les ressources disponibles pour leur développement. Par conséquent, cela va accentuer le besoin d'une stratégie et d'un planning bien établis lors du développement assortis avec une organisation sans faille de celui-ci.

Enfin, il faut noter également qu'un des problèmes communs dans le développement pharmaceutique vient des changements fréquents qui surviennent dans le planning : tout le monde n'en est pas forcément informé (Vinson J. et coll., 1998). Par exemple : le développement clinique découvre un retard en production seulement au moment où il n'y a pas assez de principe actif disponible pour leurs études. Ce problème a été abordé dans la *partie I*. Il est donc indispensable que le manager de projet permette à toutes les parties de se tenir au courant des derniers changements dans le planning mais aussi des dernières données de la production, de la Qualité, des achats, ...

#### **4. LES RISQUES D'ECHEC EN DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE**

##### **1) Probabilités d'échec**

Le développement de médicaments requiert l'investissement de beaucoup d'argent et de ressources au cours d'une période de temps assez longue avant le lancement du produit et la possibilité de rentrer dans ses fonds. L'opportunité d'investissement doit donc être soigneusement étudiée. En effet, l'équipe a toujours tendance à surestimer les chances de son projet (Kennedy T., 1998).

Les probabilités de succès du développement au cours de chaque phase sont bien connues (*voir tableau dans le chapitre II - A. 2.*) et doivent être utilisées. Il faut accepter le fait que la majeure partie du travail d'un développeur va avorter ou ne sera jamais utilisée. Certaines

personnes, au cours de leur carrière, ne verront jamais un de leurs projets devenir médicament !!

Cependant, il est extrêmement rare qu'un projet de médicament échoue à cause du développement chimique et industriel du principe actif. Si la molécule a pu être synthétisée en laboratoire de Recherche, alors un procédé de fabrication existe et pourra généralement être adapté en production.

C'est pourquoi les risques d'échecs concernent très peu cette partie du développement mais surviennent en général au moment du développement clinique.

Un exemple de modèle mathématique a été créé (Kennedy T., 1998) : il aboutit à la nécessité de travailler toujours simultanément sur un portefeuille de 22 composés en phases diverses de développement dont la majorité dans les phases précoces, pour pouvoir réussir à en amener un seul chaque année au dépôt d'Autorisation de Mise sur le Marché (*voir tableau*).

Si un problème survient, il faut en effet tenter d'éliminer les projets, même si la décision est souvent difficile, le plus tôt possible en développement (coûts en argent et ressources de plus en plus élevés au fur et à mesure des phases de développement).

Nombre de projets en développement à cibler en fonction du taux d'échecs de celui-ci afin d'obtenir un dépôt d'AMM chaque année :

PHASE	0	I	II	III	AMM
Nombre de projets entrant	9	7.5	2.5	1.25	1
Nombre de projets sortant	7.5	2.5	1.25	1	
Nombre de projets éliminés	1.5	5	1.25	0.25	
Taux d'élimination	20%	67%	50%	20%	
Durée de la phase	0.9 année	1an	1.5 année	1.75 année	
Chance de dépôt d'AMM	11%	13%	40%	80%	

Il est possible d'observer que la majorité des échecs surviennent en phase I et II des essais cliniques où la molécule doit prouver son innocuité, sa non-toxicité, sa bonne biodisponibilité (phase I) et son efficacité (phase II).

Or, ce sont justement ces critères qui sont à l'origine de la majorité des échecs en développement (*cf. chapitre II - F.4.2*).

Il est facile aussi de remarquer que, fort logiquement, plus on avance dans les phases de développement, plus le taux de chances d'aboutir à l'AMM augmente : un composé arrivant en phase III avec de bons résultats obtenus au cours des phases précédentes a au moins 80% de chances voire plus d'obtenir son AMM et donc d'être commercialisé.

## 2) Les causes des échecs en développement

Les causes des échecs en développement (en excluant le développement chimique) sont très variées.

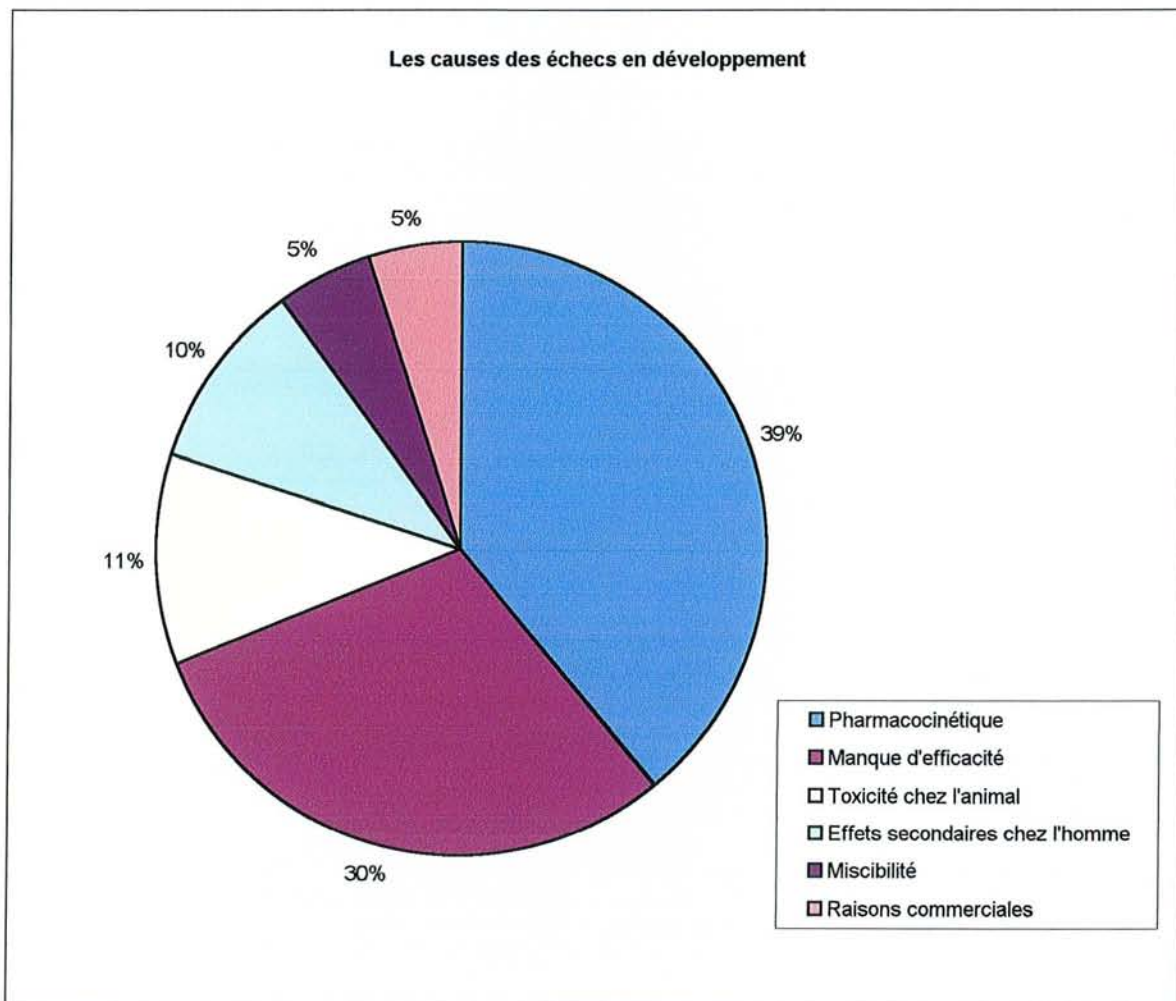
Cependant, 2 grandes causes sont majoritaires (*cf. schéma suivant*) :

- un manque d'efficacité : 1/3 des composés n'ont pu prouver leur activité pharmacologique dans l'indication choisie, ce qui est rédhibitoire pour le dépôt d'AMM.



- un problème pharmacocinétique : 1/3 des composés souffrent d'une mauvaise biodisponibilité : si le produit n'est retrouvé qu'en faible concentration dans les organes cibles, il s'avère nécessaire d'en augmenter les doses avec tous les risques de toxicité et d'effets secondaires que cela comporte. Il existe aussi des cas où le produit est mal absorbé, détruit au niveau de l'estomac, ou ne possède pas de transporteur spécifique, ... Il faut alors abandonner le développement si une solution spécifique n'a pas été trouvée.

Après ces deux causes principales, viennent la toxicité chez l'animal et les effets secondaires chez l'homme (10 % chacun) qui remettent en cause la tolérance du produit. Il faut alors évaluer le rapport bénéfices/risques du produit avant d'en continuer le développement. Les autres raisons sont moins fréquentes.



## 5. CONCLUSION

Le développement d'un médicament est donc une entreprise longue, complexe et à haut risque. Il va rassembler en les coordonnant de nombreuses disciplines très différentes les unes des autres et par conséquent des professionnels d'horizons très variés possédant des connaissances étendues et une grande expérience de leur domaine. C'est pourquoi, une coordination de ces différents partenaires impliqués est indispensable.

Le développement pharmaceutique est également un investissement très coûteux en argent mais aussi en ressources. Par conséquent, beaucoup d'industriels cherchent activement des moyens d'améliorer et d'optimiser leur processus de développement. Le succès d'une entreprise pharmaceutique n'est plus seulement basé sur une phase de recherche réussie mais aussi sur une phase de développement sans accroc, ce qui requiert une équipe très compétente, motivée et formée ainsi qu'un système documentaire au point et une organisation sans faille.

C'est dans ce contexte que le management de projet va jouer un rôle capital dans l'organisation du développement des nouveaux projets appelés à devenir des médicaments avec notamment la nomination en général d'un chef de projet. L'industrie pharmaceutique a été relativement longue à appliquer ce concept par rapport aux autres industries mais maintenant, il s'agit d'une technique qui tend à se généraliser au sein des laboratoires de développement.

## B. PLANIFICATION DU PROCESSUS DE DEVELOPPEMENT

Pour améliorer les performances de la Recherche et Développement en terme de coûts et de délais, l'industrie pharmaceutique a mis en place une organisation qui a pour unité de base le Projet avec un objectif, un programme à suivre et des ressources pour le réaliser.

L'objectif pour un laboratoire pharmaceutique est d'identifier et de développer une molécule capable de satisfaire à un besoin médical, puis de prouver son efficacité, sa tolérance, sa non-toxicité et sa qualité, conditions nécessaires à sa mise sur le marché.

### 1. GENERALITES

Les projets de développement se distinguent par leur caractère **incertain** car on ne connaît jamais bien le produit à développer et il sera alors plus facile de modéliser un développement une fois terminé afin de l'utiliser pour les projets suivants, mais aussi **fluctuant** (les aléas sont quotidiens en développement au point qu'un développement sans aléas est souvent perçu comme témoignant d'objectifs insuffisamment ambitieux). La réalité n'a donc aucune chance d'être identique aux prévisions. Celles-ci constituent alors seulement un guide du travail à effectuer et des étapes à franchir en permettant de prendre les bonnes décisions. Par conséquent, rechercher la précision dans la planification d'un projet de R et D est non seulement difficile en raison de l'incertitude mais de plus inutile en raison des fluctuations qu'il va subir. Les systèmes de gestion des projets de développement doivent donc être suffisamment souples pour tolérer et même aider toute évolution de la planification.

L'enchaînement des tâches est primordial. Il traduit l'architecture du produit à développer alors que les liens inter-tâches définissent les besoins des tâches en aval ainsi que la finalité des tâches en amont et par-là même leur contenu.

Les ressources sont en général assez spécifiques : chaque personne possède sa spécialité et le travail une fois commencé par quelqu'un, il est délicat de transmettre tout ou partie de ce travail à une autre personne.

Le découpage permet de diviser la problématique en tâches plus facilement maîtrisables. Il permet également d'être le plus exhaustif possible afin de ne rien oublier de ce qu'il faut faire

et obtenir. Le travail à réaliser va donc être découpé et séquencé en parties, sous niveaux et tâches élémentaires. Cependant, bien qu'un outil informatique n'ait pas trop de limites, il est préférable de limiter le nombre de sous niveaux à 5-6 sous peine de trop compliquer. Au-delà, il est préférable d'avoir une gestion du projet à deux niveaux : une gestion générale du projet et des gestions de sous-projets avec leur découpage, leur système d'information et leur personnel spécifiques. Par ailleurs, le niveau supérieur marquant les grandes étapes doit bouger le moins possible au cours du projet contrairement aux tâches qui s'adaptent aux aléas du projet.

La planification du développement d'un composé est elle-même un processus se déroulant par étapes avec au début un objectif défini et aboutissant à la fin à un plan d'action détaillé. Ce dernier sera constamment adapté en fonction des circonstances et des résultats obtenus au fur et à mesure du développement.

## **2. DEFINITION DES OBJECTIFS DU DEVELOPPEMENT**

Avant de commencer la planification, il faut d'abord clarifier les objectifs du projet. En général, l'aboutissement d'un projet en développement consiste à obtenir une autorisation réglementaire dans un 1<sup>er</sup> temps. Mais l'objectif final visé est, quels que soient les autres buts recherchés (améliorer la santé publique par exemple), de pouvoir produire au final un médicament commercialement rentable pour la société. Certains projets peuvent être extrêmement importants pour l'entreprise : leur succès peut lui permettre une expansion rapide, à l'inverse leur échec pourra entraîner sa chute.

Il existe plusieurs types de dossiers réglementaires qui vont permettre d'obtenir s'ils sont acceptés les autorisations correspondantes :

- ♣ Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : obligatoire pour la commercialisation d'un médicament en France. Elle a son équivalent dans chaque pays (Manufacturing Licence). Elle détaille en plus des études pré-cliniques et cliniques, le procédé de synthèse, les méthodes d'analyses et leurs spécifications ainsi que la manière dont ils ont été développés. Cependant, les exigences réglementaires à remplir et les études légales à réaliser pour l'obtenir varient d'un pays à l'autre. L'évolution tend vers une harmonisation des législations et l'utilisation d'un seul dossier commun à remplir qui permettrait d'obtenir la mise sur le marché dans plusieurs pays : c'est le CTD : Common Technical Document. Ce document est devenu le format obligatoire à remplir depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2003 pour les pays de la CEE. Cependant à terme, il devrait également concerner le Japon et les Etats-Unis.

- ♣ Son équivalent aux USA est pour l'instant encore le NDA (New Drug Application). Pour les médicaments génériques, on trouve un NDA « abrégé », le ANDA : Abbreviated New Drug Application où il n'y a pas besoin de démontrer l'efficacité ou la sécurité du produit mais seulement sa bioéquivalence avec le princeps original.

- ♣ Il existe également des autorisations pour réaliser les études cliniques : aux USA ce sont les IND : Investigational New Drug Application et en Europe les CTX : Common Trial Exemptions. Ils sont obligatoires avant le début de chaque phase d'essais cliniques. Ils incluent également le procédé, les méthodes d'analyses, les spécifications, les protocoles cliniques ainsi que des études de pharmacologie animale et toxicologiques.

♣ Le dossier de certification à la Pharmacopée Européenne : un laboratoire pharmaceutique peut déposer une demande de certification auprès de la Pharmacopée Européenne pour un de ses principes actifs. Ce composé fait l'objet d'une monographie Pharmacopée Européenne. L'objectif est donc de certifier que la qualité du principe actif fabriqué est conforme aux spécifications existantes dans la monographie Pharmacopée Européenne de ce produit. Le dossier est déposé auprès de l'European Directory Quality Médecine. S'il est accepté, le fabricant pourra vendre son produit avec la certification « conforme à la monographie Pharmacopée Européenne », ce qui est un gage de qualité auprès de sa clientèle potentielle.

♣ Enfin, il faut citer aussi le DMF qui est un dossier particulier : le Drug Master File, aux USA et en Europe (EDMF en Europe). Il contient uniquement le détail du procédé de synthèse chimique ainsi que les méthodes analytiques et les spécifications. Il est déposé par le laboratoire fabricant du principe actif. Il permet à un laboratoire pharmaceutique de sous-traiter la fabrication de son produit tout en gardant le brevet (il réalise donc les études cliniques), la demande d'AMM et la partie commercialisation pour lui seul. A l'inverse, le DMF permet au laboratoire fabricant (le sous-traitant) de protéger son savoir, son procédé de fabrication et ses méthodes d'analyses. Le DMF n'est pas approuvé ou refusé. Quand il est constitué, le laboratoire qui dépose une demande d'AMM y fait référence dans son dossier CTD ou NDA pour toute la partie concernant le développement du procédé et des méthodes d'analyses.

Un DMF est déposé par le laboratoire fabricant uniquement en référence à un dossier « maître » qui est un CTD ou un NDA. Son unique objectif est de préserver la confidentialité du savoir-faire du fabricant vis-à-vis du laboratoire qui dépose la demande de mise sur le marché.

Toutes ces réglementations sont supervisées suivant les pays par la FDA (Food Drug Administration) aux USA, l'EMA (European Agency for Evaluation of Medicinal Products) en Europe et l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en France.

Cependant, à côté de cela, les objectifs du projet peuvent également être définis comme des performances à obtenir : indication pharmacologique, voie d'administration, mais aussi efficacité, sécurité et commodité pour les patients.

Le but peut être aussi de créer un médicament particulièrement innovant capable de révolutionner les traitements existants contre une certaine maladie et de valoriser ainsi l'image de l'entreprise. Cette dynamique se répercutera alors sur les ventes de ses autres produits.

Enfin, des paramètres comme les bénéfices des ventes et le rapport coût / bénéfices entrent aussi en ligne de compte.

Parfois, un développement d'une molécule peut être considéré pour plusieurs indications ou plusieurs formulations différentes. Avant de commencer le planning, il est nécessaire de décider quel sous projet sera développé initialement et quels autres deviendront des options pour additions ultérieures. En effet, un développement parallèle requerrait trop de ressources en augmentant énormément le temps nécessaire à la mise sur le marché.

Enfin, il faut vérifier que les objectifs recherchés sont en adéquation avec les législations de tous les pays dans lesquels la demande d'AMM sera déposée.

### **3. CHOIX DE L'ORGANISATION**

Tant que le projet est simple et peut être réalisé par une seule personne, les problèmes d'organisation sont relativement peu importants : c'est de l'organisation personnelle (Maders H-P, 1998). Dès qu'un nombre important d'intervenants est amené à consacrer du temps au projet, il y a lieu de se pencher sur les liaisons à établir entre eux et de définir des responsabilités et des règles de prise de décisions.

Or, il existe plusieurs types d'organisations selon le rôle du chef de projet par rapport aux intervenants (*voir chapitre I - F.*). L'organisation choisie pourra être un panachage adapté aux circonstances particulières découlant de la technologie ou des hommes en place qui permettra au chef de projet de réaliser sa mission dans les meilleures conditions possibles. Cependant, l'organisation la plus souvent retenue en développement dans l'industrie pharmaceutique est de type « matricielle ».

### **4. MISE AU POINT DU PLANNING DE DEVELOPPEMENT**

#### **1) Objectifs de la planification du développement**

La planification est le fait de concevoir un plan qui permettra d'optimiser le processus identifié afin d'atteindre les objectifs et performances recherchés dans un délai le plus court possible et avec le minimum de ressources.

Par ailleurs, un plan est un moyen de communication essentiel entre tous les participants : il permet la transparence, la compréhension du travail à réaliser par l'ensemble des membres d'une équipe et leur implication à tous. Il leur fournit une assurance et une certaine liberté d'esprit car tout ce qui était raisonnablement anticipable aura été prévu et considéré. Bien sur, des événements imprévus finiront par survenir, nécessitant de revoir et d'adapter le plan.

Un plan de développement d'une molécule permet de répondre à trois questions :

- quelles sont les expériences et études qui doivent être conduites puis analysées pour atteindre les performances recherchées ?
- quelle est la durée minimale requise pour exécuter ce programme ?
- quelles sont les ressources requises pour réaliser le travail et quel est leur planning ?

Le planning vise à obtenir les meilleures performances en un temps minimum de développement. Dans ce domaine, les performances sont définies par la qualité des données obtenues, qui, insérées dans les dossiers réglementaires, permettront d'obtenir une AMM dans les meilleurs délais et par conséquent un bon positionnement sur le marché.

Ajouter des études de taille importante allonge inévitablement le temps de développement. Or, une entrée sur le marché tardive met en danger le retour commercial sur investissement car la durée de protection apportée par le brevet devient plus courte et par conséquent il y a un risque plus précoce d'arrivée d'un concurrent avec un produit similaire (générique) mais moins cher. En effet, le brevet protégeant la molécule, ses indications et le procédé de

fabrication est déposée très tôt lors du développement afin d'éviter qu'un concurrent ne prenne la société de vitesse en développant plus rapidement la même molécule et en déposant une demande d'AMM avant elle. La durée de protection de la molécule après sa mise sur le marché est donc raccourcie de la durée de développement restant après le dépôt du brevet. C'est pourquoi, il est important à ce stade d'optimiser au maximum la durée de celui-ci afin d'obtenir la durée de protection de la molécule la plus longue possible après sa mise sur le marché.

A l'inverse, il est possible que la demande d'AMM soit rejetée et la commercialisation compromise du fait du manque d'études en développement ou bien d'études bâclées.

**⇒ C'est pourquoi, le planning doit être réalisé soigneusement et rigoureusement de manière à définir le programme d'études minimum permettant d'atteindre les objectifs fixés, tout en diminuant au maximum le temps nécessaire et en évitant le plus possible les risques d'échecs du projet.**

## 2) Conception du plan

Avant de commencer à construire un plan pour une molécule spécifique, la 1<sup>ère</sup> tâche à accomplir est d'identifier les objectifs du développement de ce composé : en général, ce sera une demande d'AMM ou de CTX. Mais cela peut être aussi simplement la production et la libération d'un lot de principe actif pour un client extérieur.

Le développement de chaque molécule est spécifique en fonction des particularités du composé, des objectifs à atteindre, des délais et des ressources à disposition. Cependant, il existe beaucoup de caractéristiques communes (méthodes scientifiques, exigences réglementaires, ...) entre les plans de développement spécifiques de chaque Nouvelle Entité Chimique. C'est pourquoi, il est possible de créer un plan standard qui servira de « squelette » pour la planification des études à réaliser sur toute nouvelle NEC arrivant en développement. Le plan spécifique de chaque composé sera ensuite obtenu en réalisant à partir de cette trame les adaptations nécessaires et propres à chaque molécule.

Le plan standard doit être bâti de manière à respecter les lois et règlements concernant le développement pharmaceutique en vigueur dans le pays. Sa construction est basée sur une structure constituée de « blocs » qui sont des simples tâches, chacune menant à un résultat défini. Chaque tâche est un ensemble d'actions avec des pré-requis, un processus et des résultats à atteindre bien identifiés. Le contenu des études de chaque tâche et la manière de les réaliser sont généralement déjà définis dans des guides, procédures ou standards internes à la société.

La détermination d'un « plan standard » est très utile. Il permet de résumer les connaissances, expériences, rôles et définitions d'une organisation de développement et sert de modèle pour la création de chaque plan spécifique.

Le plan standard contient généralement :

- toutes les tâches requises pour développer le projet en tenant compte des exigences scientifiques et réglementaires,
- les liens entre toutes ces activités,
- les points de décision, bornes et jalons, ... ,
- la durée estimée de chacune des tâches,
- le responsable organisationnel de chacune.

Il est alors possible notamment grâce au logiciel de planification de calculer la durée totale du projet.

Le plan standard doit être régulièrement actualisé en fonction des nouvelles exigences scientifiques ou réglementaires.

Les durées des différentes tâches du plan doivent refléter celles d'exécution des tâches dans des conditions normales de ressources et sans problème inattendu.

Pour créer le plan standard, il est donc nécessaire d'avoir à sa disposition la liste de toutes les tâches ainsi que leurs définitions. La durée de chaque tâche doit ensuite être estimée en l'absence de problèmes ou de contraintes.

Le développement pharmaceutique implique de nombreuses disciplines et fonctions. Le planning doit donc être réalisé par une équipe composée de représentants de tous les secteurs concernés et menée par un manager de projet indépendant.

Les responsabilités de ce chef de projet sont :

- définir les tâches à réaliser c'est à dire l'ensemble des études nécessaires ici pour prouver l'efficacité, l'innocuité et la faisabilité technique de la molécule,
- s'engager sur des plannings de réalisation des tâches,
- assurer la disponibilité des ressources.

Pour mettre au point un nouveau plan, l'équipe va donc :

- lister toutes les tâches,
- déterminer leur durée,
- déterminer leur séquence (prédécesseur et successeur).

Un plan est souvent conçu en partant de la fin et en remontant vers le début. Il faut d'abord placer les études clés puis ajouter les autres au fur et à mesure.

La meilleure représentation reste le diagramme de GANTT. C'est un document utile, facile à utiliser et rapidement obtenu grâce aux logiciels de planification.

### 3) Plan initial

Le 1<sup>er</sup> plan obtenu sera donc une liste d'études cliniques et non cliniques avec leurs durées et leurs interdépendances schématisée sous forme de WBS puis de diagramme de Gantt après établissement des liens entre les tâches.

Une représentation graphique simple (diagramme de PERT) permettra de déterminer le chemin critique du projet et sa durée minimale.

Puis sont ajoutés les jalons et points de décisions très utiles pour suivre et vérifier l'accomplissement du plan.

Ce plan est réalisé grâce à la coordination du travail des représentants de chaque domaine concerné par le projet réunis en groupe de travail (ou « équipe projet »).

Le plan devra ensuite être ajusté en fonction des ressources disponibles et des opinions des personnes impliquées dans les tâches. Il peut être avantageux de décrire plusieurs hypothèses et d'ajouter des références aux guides réglementaires.

#### 4) Optimisation du planning

Le 1<sup>er</sup> plan peut parfois s'avérer trop long : toutes les potentialités de travail en parallèle et de chevauchement de tâches n'ont pas forcément été explorées. Il est donc possible de raccourcir le chemin critique en optimisant les durées et les positions des différentes tâches. Puis il faut les replacer par rapport à un calendrier réaliste incluant week-ends et jours fériés et il sera alors facile de planifier les différentes tâches à accomplir avec une bonne fiabilité. Si des ressources supplémentaires sont nécessaires, il sera donc également aisé de les prévoir.

#### 5) L'utilisation de logiciels informatiques de planification

Les logiciels de planification permettent une saisie puis des modifications rapides et pratiques du plan, au niveau des tâches, durées, et ressources. Il est possible aussi de construire des présentations très claires à différents niveaux de détails ou de cadres temporels. Certains de ces logiciels permettent également de réaliser plusieurs hypothèses de plan et de comparer les différentes versions d'un même plan en fonction de l'avancement du projet. C'est pourquoi les logiciels de planification sont aujourd'hui très utilisés. Accessibles sur PC, ils peuvent parfois échanger des données avec certaines bases de données.

Le choix du logiciel se réalise sur de nombreux critères et notamment sur la possibilité de gérer plusieurs projets simultanément et la potentialité pour plusieurs utilisateurs de se connecter en même temps. Ces logiciels vont permettre aux différents secteurs fonctionnels de la société de pouvoir suivre chacun de leur côté les activités planifiées de leur département ainsi que les ressources qui y sont affectées. En effet, chaque service diffère notamment par la quantité et la complexité des informations le concernant dans le plan.

Les accès aux données étant limités, il faut donc veiller à ce que chaque personne en ayant besoin pour son travail en possède un.

### 5. L'INTRODUCTION DU MANAGEMENT DE PROJET DANS LE SERVICE DE DEVELOPPEMENT

L'extension des méthodes de gestion de projets à la totalité des projets permet de gérer efficacement la charge des services concernés (Maders H-P, 1998). Il est alors possible de se servir du système de gestion des projets pour la politique stratégique du service de développement :

- orientation des développements face au partenariat et au réseau de sous-traitance à mettre en place, ainsi que choix des thèmes de recherche,
- sélection des formations et détermination des profils d'embauche.

Il est prudent de progresser par étapes en démarrant la gestion de projets sur un ou deux projets « pilotes » suffisamment importants pour focaliser les énergies et capter les motivations de façon significative. La valeur d'exemple doit être forte pour un bon impact sur les autres. Lors de cette étape, il y a structuration des méthodes de travail et des équipes,



formalisation des « procédures » et de l'organisation générale. La représentativité des projets « pilotes » doit être bonne pour servir d'enseignement à la prise en compte des autres projets. C'est une phase importante car l'échec de la gestion de projets sur ces projets « pilotes » sera vite généralisée dans l'esprit de tous à la méthode et au logiciel. Il faut donc exclure les projets à risques trop importants ou problématiques dès le départ.

Puis il faut étendre la gestion de projets à l'ensemble des projets en tenant compte des remarques qui ont été apportées et des problèmes rencontrés lors de l'étape précédente.

## **C. APPLICATION PRATIQUE AU DEVELOPPEMENT AU SEIN DU GROUPE PIERRE FABRE**

### **1. PRESENTATION DU GROUPE PIERRE FABRE**

Le groupe Pierre Fabre est le second laboratoire pharmaceutique français indépendant. Il se divise en plusieurs branches :

- PFM : pour les médicaments (Pierre Fabre Médicament)
- PFDC : pour la dermo-cosmétique (Pierre Fabre Dermo-Cosmétique 1<sup>er</sup> labo européen de dermo-cosmétique en officine)
- PFS pour les médicaments conseils (Pierre Fabre Santé)
- Dolisos (2<sup>ème</sup> laboratoire homéopathique mondial) pour l'homéopathie.

Le groupe Pierre Fabre a été fondé par un pharmacien d'officine français en 1961.

Il compte 7900 collaborateurs à travers 70 pays dans le monde, dont 1000 travaillant dans le secteur « Recherche et Développement ».

### **2. PRESENTATION DU SITE « PLANTES & INDUSTRIE »**

Le site « Plantes et Industrie » est un site à la fois de production et de développement industriel des laboratoires Pierre Fabre localisé à Gaillac (Tarn) à 25 Km d'Albi et 50 Km de Toulouse et de Castres. Il a été créé en juin 1976 et le démarrage de la production a eu lieu en avril 1977.

La vocation de l'usine est la production par extraction végétale, hémi synthèse et synthèse chimique totale de la grande majorité des principes actifs fabriqués par le groupe Pierre Fabre, constituants majeurs des médicaments de la société. L'unité d'extraction végétale de Gaillac produit par ailleurs les principes actifs d'origine naturelle de la plupart des produits dermo-cosmétiques du groupe.

Au sein de ce site de production, se trouve un site de développement chimique industriel : le Centre de Développement Chimique et Industriel (CDCI). Son rôle consiste à développer le procédé de synthèse (secteur Développement Chimique) de tout nouveau Principe Actif ainsi que toutes les méthodes d'analyse (secteur Développement Analytique) relatifs à cette molécule et à son procédé. L'objectif est d'obtenir une transposition depuis le stade de recherche en laboratoire (méthodes et procédé issus du Centre de Recherche) jusqu'au stade de fabrication industrielle grâce à une adaptation à l'échelle de production.

Son rôle est très important car le CDCI se trouve au cœur de la filière Recherche et Développement du groupe. En effet, il développe non seulement tous les composés issus de la synthèse chimique et appelés à devenir des principes actifs de futurs médicaments (branche « Médicament » du groupe) mais aussi toutes les molécules actives extraites des végétaux pour être utilisés dans les produits cosmétiques (branche « Dermo-cosmétique »).

Ce sont deux filières totalement distinctes mais pour lesquelles le CDCI est une étape essentielle. Les intervenants, la durée du développement, les exigences à respecter et les objectifs sont totalement différents.

### ➡ Filière Chimie

Les principes actifs chimiques sont découverts en général dans les Centres de Recherche Pierre Fabre et en particulier dans celui de Peraudel (81). Cependant, le CDCI met aussi son savoir-faire au service de sociétés extérieures qui lui confient le développement de leurs molécules.

Une fois que les effets pharmacologiques ont été prouvés en laboratoire, mais aussi qu'un procédé de synthèse a été mis au point et que les premières études toxicologiques ont été réalisées, la molécule candidate peut quitter le Centre de Recherche pour entrer en Développement. Elle est codifiée et va suivre toutes les étapes du développement telles qu'elles seront décrites plus loin.

Conjointement à la mise au point du procédé de synthèse et des méthodes d'analyses, Gaillac fabrique des lots de principe actif et les envoie au Centre de Développement Pharmaceutique de Labège (31). Là-bas, simultanément au développement de la formulation galénique, la molécule va subir des études toxicologiques ainsi que les longues études cliniques nécessaires au dépôt de sa demande d'Autorisation de Mise sur le Marché.

On estime que le développement d'un principe actif depuis sa découverte en Centre de Recherche jusqu'à sa commercialisation dure en moyenne 10 ans voire jusqu'à 20 ans. Seule, la partie du développement dévolue au CDCI durera au minimum 22 mois (objectif recherché).

### ➡ Filière Cosmétique

La molécule est détectée au niveau des Centres de Recherche et d'Extraction végétale comme celui-ci de Ramonville. Elle est développée au CDCI (concernant son procédé d'extraction et ses méthodes d'analyse) au sein d'une cellule spécialement dédiée à cette filière. Puis, elle est transférée au Centre de Recherche Dermo-cosmétique de Vigoulet (31) où sera choisie la formulation la plus adaptée pour le produit cosmétique avant sa commercialisation.

Le développement d'un produit cosmétique dure en moyenne 3 ans jusqu'à sa mise sur le marché. Celle-ci exige beaucoup moins de contraintes réglementaires et en particulier, il n'y a pas besoin de déposer un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché comme pour un médicament.

Ainsi, la totalité des molécules actives qu'elles soient à visée médicamenteuse ou cosmétique passe en développement au CDCI, avant d'être synthétisées pour la plupart dans les ateliers de production du site, ce qui facilite la transposition à l'échelle industrielle.

Nous nous intéresserons ici uniquement à la filière « Chimie » produisant les principes actifs de nature chimiques destinés à entrer dans la composition de futurs médicaments.

Le développement d'un composé chimique est d'une durée très variable.

Il est jalonné par la synthèse de différents lots qui vont permettre à la fois d'optimiser le procédé et les méthodes d'analyses, mais aussi de fournir de la matière pour le Développement Pharmaceutique de la molécule (études cliniques, toxicologiques et galéniques). Ces jalons ont été définis clairement dans le plan de développement standard et sont généralement les suivants :

- lot ES-1 : prise en main du procédé de recherche et re-synthèse du produit,
- lot ES 0 : 1<sup>er</sup> lot fabriqué par le CDCI. Il pèse environ 100 grammes et est destiné aux premières études pré cliniques et toxicologiques,
- lot LP 110 : c'est le 1<sup>er</sup> lot « pilote ». Il est obtenu grâce à la voie de synthèse issue de la Recherche. Il pèse 10 kg et sa fabrication doit répondre aux normes Qualité « GMP » (Good Manufacturing Practice) car il est destiné aux 1<sup>ères</sup> études cliniques chez l'homme (phases I et IIa),
- lot LP 120 : c'est un 2<sup>nd</sup> lot « pilote » de 10 kg. Il est identique au lot LP 110 et destiné aux mêmes objectifs,
- lots G0, G1, ... : ce sont des lots internes à Gaillac dont la fabrication sert uniquement à tester la faisabilité et la viabilité du procédé mis au point par le CDCI. En effet, en général, celui-ci est amené à trouver et à mettre au point une nouvelle voie de synthèse avec des meilleurs paramètres (coûts des réactifs et matières premières, sécurité, environnement, nombre d'étapes, ...) que la voie issue de la Recherche. Ces lots G permettront également de fournir de la matière au Développement Analytique pour améliorer son développement de méthodes,
- lot ES 210 : c'est un lot permettant de tester la reproductibilité de la voie de synthèse mise au point par le CDCI (voie définitive). Il est fabriqué par le CDCI,
- lot LP 210 : c'est le 1<sup>er</sup> lot « pilote » fabriqué selon la 2<sup>ème</sup> voie de synthèse. Il pèse environ 10 kg et répond également aux normes Qualité « GMP » car il est destiné aux études cliniques de phase IIb,
- il y a ensuite passage en production et fabrication de lots OP 1.0, 2.0, 3.0 de plusieurs centaines de kilos destinés aux larges études cliniques de phase III.

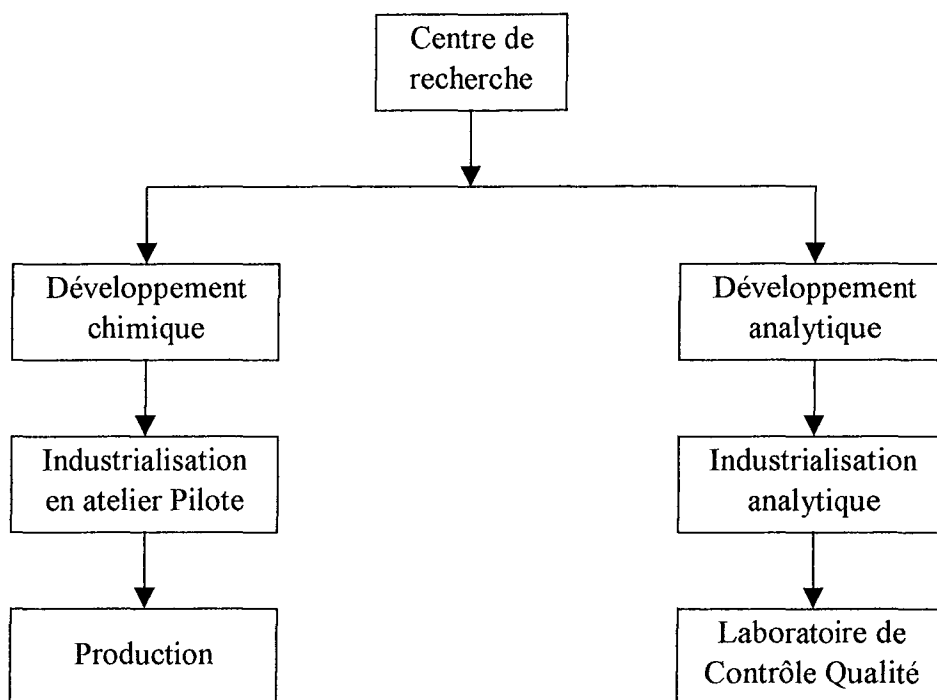
En effet, une fois le procédé de synthèse et les méthodes d'analyses développés en laboratoire, la nouvelle molécule va pouvoir être produite en atelier pilote à une échelle plus grande (semi industrielle). Concernant la partie analytique, c'est un autre service (l'Industrialisation Analytique), qui va prendre le relais et suivre la fabrication de ces lots « pilote ». Le Développement Analytique va lui transférer les méthodes mises au point, en même temps que le Développement Chimique transfère son procédé vers l'atelier pilote.

Puis, il existe un nouveau transfert vers le stade ultime de la chaîne qui est la fabrication industrielle de lots commerciaux en ateliers de production.

Tout au long du processus, le procédé, tout comme les méthodes d'analyses ont été modifiés et optimisés. Ils sont alors validés et transférés.

Ce sont alors les ateliers de production de l'usine qui prennent le relais en ce qui concerne la synthèse et la fabrication du principe actif. Les méthodes d'analyses sont transférées vers le laboratoire de Contrôle Qualité : c'est ce laboratoire qui réalise les analyses de routine de contrôle de la production.

#### SCHEMA DU PROCESSUS DE DEVELOPPEMENT



Le développement industriel aboutit au final à la rédaction de différents documents :

- des procédés de synthèse : modes opératoires de fabrication (CMO) par le Développement Chimique,
- des méthodes d'analyses : monographies analytiques (CMONOANA) par le Développement Analytique, mais aussi des consignes de réception des matières premières (CRECEPT), des consignes de prélèvement des matières premières, intermédiaires et produits finis (CCONSPRE).

Ces documents sont ensuite destinés d'une part aux ateliers de production pour les CMO afin de pouvoir réaliser la synthèse du produit, et d'autre part au contrôle de production (Laboratoire de Contrôle Qualité) afin de tester la qualité des lots fabriqués selon les GMPs (Good Manufacturing Practices).

De nombreuses étapes s'enchaînent depuis l'arrivée d'un nouveau projet en développement industriel jusqu'à l'obtention d'un procédé de fabrication et de méthodes d'analyses fiables et utilisables en routine.

Ce qui fait la complexité d'un projet est la conduite des différentes étapes du développement dans un temps donné avec les ressources humaines et matérielles disponibles dans chaque service.

Par ailleurs, un service de développement industriel ne travaille pas à un instant T sur un seul projet, mais, au contraire sur de nombreux composés à des stades divers de développement. La notion de gestion de projet apparaît alors comme une solution indispensable.

### **3. PRESENTATION DU DEVELOPPEMENT ANALYTIQUE**

#### **1) Le Développement Analytique**

Le Centre de Développement Chimique et Industriel de Plantes et Industrie à Gaillac a pour vocation de mettre au point et d'optimiser des procédés de synthèses et des méthodes d'analyses de nouvelles substances actives découvertes dans les Centres de Recherche Pierre Fabre.

Il est composé de 2 entités distinctes :

- le Développement Chimique qui optimise les procédés d'obtention de la nouvelle molécule (principe actif) afin de les rendre utilisables en production. Ces nouvelles substances peuvent être issues de synthèse chimique totale, d'hémi-synthèse ou d'extraction végétale,
- le Développement Analytique qui met au point des méthodes pour analyser les matières premières utilisées, les intermédiaires de synthèse et les principes actifs impliqués au cours du développement des procédés de fabrication par le Développement Chimique. En collaboration avec ce service, le Développement Analytique met également en place l'ensemble des contrôles en cours de procédé qui permettront de s'assurer que le principe actif final répondra aux spécifications exigées.

C'est au sein de ce service que la partie expérimentale de cette thèse a été réalisée. C'est pourquoi nous allons nous y intéresser plus particulièrement.

Les missions du Développement Analytique sont multiples :

- mise au point de nouvelles méthodes d'analyses,
- suivi des essais de mise au point des procédés de synthèse des lots fabriqués au Développement Chimique,
- rédaction des monographies analytiques,
- assistance à l'Industrialisation analytique et au L.C.Q. (Laboratoire de Contrôle Qualité),
- assistance au service réglementaire pour la rédaction de dossiers réglementaires.

#### **2) Les caractéristiques du travail au Développement Analytique**

Les principales caractéristiques de la Recherche et Développement sont :

- innovation dans le matériel et les process,
- travail sur de nouveaux produits,
- combinaisons complexes de composants habituels,
- recherche de traces dans des matrices inhabituelles.

Cela motive donc la création de nouvelles techniques analytiques ou bien la modification de techniques existantes (Radvila P., 2001).

Par ailleurs, le travail de R et D s'effectue sur des échantillons d'origine inconnue, de composition inconnue ou bien sur des requêtes analytiques mal définies, ce qui requiert une approche différente de la routine nécessitant des efforts et du temps supplémentaires.

En effet, en routine, l'analyste possède à sa disposition une procédure complète et bien déterminée, les échantillons se trouvent en général à l'intérieur d'une gamme limitée et les méthodes (ex : Technique Opératoire Standard) sont bien définies et donnent des résultats prouvés.

Or, en développement, il y a à tous ces niveaux une incertitude. Il faut donc trouver des alternatives et rechercher une procédure de travail analytique optimale en fonction des possibilités du laboratoire et des exigences sur les résultats. Cela nécessite un haut niveau de formation et d'expérience analytique ainsi qu'une bonne disponibilité du personnel afin d'obtenir une réalisation efficace et des résultats corrects.

Des items comme la validation des méthodes, la mesure d'incertitude, la préparation des substances de référence, l'évaluation des résultats, leur report et interprétation sont très importants, voire essentiels.

L'existence d'un grand nombre d'inconnues (échantillons, matrice, problèmes et réponses, méthodologie, ressources) requiert des efforts supplémentaires de planification du travail, de revue et de critique des résultats et performances, d'évaluation et de contrôle du travail. Ceci dépend de la complexité et de la nouveauté du travail analytique. Ces deux facteurs possèdent en effet un impact économique direct et indirect mais aussi un certain niveau de risques associés.

Les coûts directs d'une analyse sont facilement déterminés mais l'impact économique d'un résultat faux ou en retard est incertain mais élevé.

La réussite de la fonction Recherche et Développement dépend des coûts et de la vitesse du développement analytique. Les investissements et partenariats futurs dépendent de l'exactitude des données et de leur évaluation judicieuse. Tous les clients quels qu'ils soient attendent les mêmes exigences.

### 3) La Qualité au Développement Analytique

Les exigences Qualité de base sont identiques à celles du travail de routine : exactitude des résultats, données validées et reproductibles, durées et coûts restant dans les limites prédéfinies (Radvila P., 2001).

Toutes les exigences de Qualité à atteindre ne peuvent pas être définies au début du travail.

Ces exigences seront remplies au niveau requis ou bien à un degré nécessitant l'établissement d'un compromis pratique avec la requête initiale. En effet, la qualité et la quantité du travail à fournir ne sont pas connues avant le début du développement.

La partie Assurance Qualité comme la validation des méthodes ou la vérification des données des substances de référence est une part importante du travail analytique.

En développement, beaucoup d'incertitudes mettent en danger un progrès efficace et efficient et exigent donc un planning soigné et flexible ainsi qu'un travail structuré avec contrôle des performances. L'Assurance Qualité intervient à la fois au niveau organisationnel et technique en permettant le travail. Le temps nécessaire à la partie Assurance Qualité augmente avec la complexité et la nouveauté des tâches nécessitant d'être procédurées.

Contrairement à la routine où la partie documentaire Assurance Qualité est réalisée avant le travail, en Recherche et Développement, les activités sont effectuées et documentées pendant le projet. Cependant, des trames et des procédures identiques doivent exister pour toutes les études standards communes à différents projets.

La réalisation des tâches s'appuie sur des éléments clés de Qualité qui doivent être ajustés aux exigences Qualité du projet.

Ces éléments clés Qualité sont : analyse des problèmes, plan et organisation du travail, réalisation des tâches et suivi des résultats, vérification et validation des données, documentation Qualité du travail et des résultats, rapports et revues, archivage des documents et échantillons.

Tout ceci est réalisé selon un processus dynamique Qualité de réalisation du travail et d'amélioration.

De nombreux référentiels sont applicables : BPL (Bonnes Pratiques de Laboratoire), BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication), GMP (Good Manufacturing Practice), ICH (International Conference of Harmonization) mais aussi normes ISO (9000 version 2000) et surtout la norme ISO / IEC 17025 qui traite de la Qualité dans les laboratoires d'étalonnage et d'essais. Ces référentiels peuvent être un simple guide pour une organisation Qualité du travail ou bien une exigence réglementaire obligatoire (notamment les GMP's dans la fabrication des lots destinés aux études cliniques chez l'Homme).

L'Assurance Qualité est donc une combinaison de principes de management de projet et d'éléments de management de la Qualité.

L'analyste possède des tâches multiples et complexes et doit assumer la responsabilité à la fois d'un manager de laboratoire et d'un manager de projet.

Le travail analytique doit donc être réalisé de façon à satisfaire les exigences Qualité définies qui devront être intégrées dans le plan. Un projet est réfléchi, planifié (plan - schéma) et implique beaucoup d'argent, de personnel et d'équipements.

Il faut aussi éviter que les tâches et projets n'en arrivent à des durées ou des déficiences indues.

Enfin, le process de résolution des problèmes doit être flexible en raison de la nouveauté et de l'incertitude concernant le travail à effectuer.

#### 4) Organisation au Développement Analytique

Il existe trois phases dans un projet :

- initiation et planification : définir les tâches et planifier le travail avant qu'il ne commence, concevoir le projet et le plan de recherche et de management des ressources,
- exécution et revue du travail : revue des progrès, suivi des analyses, vérification des données, ... ,
- évaluation et report des résultats : revue finale, rapport, transfert et publication, archivage.

Les activités dans toutes les phases doivent inclure des éléments de Qualité qui assureront que le travail est réalisé selon les exigences du client en convenant pour le but demandé.

L'importance des éléments Qualité dépend de la nature et des objectifs des projets et de l'organisation.

Au début de chaque tâche, la requête, le problème et l'objectif doivent être clairement identifiés. Il faut déterminer si les délais, les ressources financières et humaines sont réalistes comparées aux besoins du client et à la manière dont le travail et les résultats doivent être interprétés et exploités. L'analyste responsable projet doit clarifier les points ambigus avec le client. L'implication de personnel externe à la société ne doit se faire qu'après consultation et accord du client.

La planification est une étape critique : une check-list peut aider à inclure l'ensemble des informations nécessaires. La préparation du planning définit les tâches et la conception du projet. Il faut comprendre l'objectif et les analyses à effectuer, définir le problème et revoir la littérature.

Il faut également définir :

- la nature de l'expérience,
- le type d'échantillonnage et de matrice,
- le degré d'exactitude de la méthode et sa validation,
- les dates pour les résultats préliminaires et finaux,
- les points de décision : délais, résultats, dépenses,
- les ressources,
- la confidentialité, la propriété intellectuelle,
- l'archivage,
- l'exploitation des résultats.

La détermination des exigences et la revue critique des capacités de l'analyste permet en accord avec le client une définition claire et documentée des objectifs, procédures, tâches, dépenses, limites, délais mais aussi de savoir quelles ressources utiliser et comment. L'utilisation de diagrammes en barres ou de flux aide à visualiser les points critiques et les jalons de décision.

L'organisation de l'environnement des tâches concernant notamment le domaine, les objectifs, les ressources, les coûts, le planning, les délais, mais aussi le contrôle des contrats, le contrôle financier, le management du changement, les liaisons avec le client et le management des ressources, font partie intégrantes de la conception du plan.

Le temps passé à la planification peut être considérable : elle est dépendante des risques et des difficultés à replanifier au cours du travail, ce qui survient très souvent. Des plannings alternatifs permettent la flexibilité et la créativité.

Le management des ressources consiste à :

- définir l'autorité et les responsabilités de chacun,
- installer les tâches et leur calendrier,
- impliquer toutes les personnes,
- sécuriser la disponibilité des ressources et obtenir le temps nécessaire,
- suivre le système,
- communiquer et consulter

En exécutant le travail planifié, l'analyste doit posséder une certaine dose d'expérience, de connaissances actualisées, mais aussi des données de littérature concernant les méthodes instrumentales.



Toutes les activités qui peuvent prendre part à la mise au point des nouvelles méthodes analytiques contribuent à la Qualité du projet. Il faut donc fournir des informations sur le travail en laboratoire, l'obtention des données, les progrès et difficultés, les échecs, les déviations par rapport au plan, les changements adéquats réalisés, l'aspect organisationnel.

Une des parties importantes du travail consiste en la vérification et la validation, notamment par l'utilisation de substances de référence. Par ailleurs, la reproductibilité des données et des manipulations est très importante pour un travail scientifique.

Il est également nécessaire de vérifier si les données obtenues sont cohérentes avec la littérature, plausibles avec les expériences et reproductibles. Enfin, les déviations et problèmes doivent être documentés avec pour principal objectif que l'action responsable de la déviation ne puisse se renouveler.

La hiérarchie est responsable du suivi des progrès du travail et de la Qualité.

Les clients doivent être impliqués lors des décisions majeures ou des modifications du plan. Leurs revues et critiques dépendent d'un rapport adéquat des résultats : ces revues doivent inclure tous les aspects du travail de laboratoire, (équipements, ressources, résultats, organisation, calendriers, bornes, intervalles irréguliers, problèmes inattendus requérant des modifications du plan, ...).

Le report des procédures et méthodes analytiques fait partie intégrante des résultats comme les données numériques. Ces données doivent inclure la mesure des incertitudes ainsi que la description des méthodes de validation.

La revue des progrès du travail analytique doit comprendre :

- le suivi des résultats, problèmes, déviations du plan, dépenses, calendrier, ... ,
- des comptes-rendus de réunions : dates limites, tâches, problèmes majeurs,
- les décisions et rapports de changements, les modifications du plan.

Le type de présentation finale des résultats dépend des besoins de l'organisation. En général, une trame de présentation est choisie (ex : rapport interne, thèse, publication, ...).

La présentation quelle qu'elle soit doit être compréhensible, et être une reproduction exacte du travail (en vérifiant la véracité des documents qui doivent comprendre : validation, incertitude et problèmes rencontrés).

La dernière étape consiste en une revue du projet qui juge de l'utilité des résultats, de la qualité du travail, de l'expérience gagnée, de la cohérence avec les dépenses, de la satisfaction du client et vérifie également que toutes les exigences et objectifs Qualité ont bien été satisfaits.

Des tests de maîtrise sont effectués après réalisation du travail. En effet, après publication, celui-ci sera reproduit et analysé par des personnes externes et critiques (notamment l'aspect réglementaire, ...).

Les rapports finaux, thèses ou publications sont parfois archivés avec des documents de travail ou/et des échantillons et doivent permettre de reproduire fidèlement les résultats.

Il faut sécuriser le stockage des livres de notes, enregistrements des données, échantillons et échantillons de référence en suivant les exigences légales et réglementaires concernant le contenant, l'environnement de stockage et la sécurité.

## D. LA COORDINATION DE PROJETS CHEZ PIERRE FABRE

### 1. NECESSITE DE LA COORDINATION DES PROJETS

Une industrie pharmaceutique comme les Laboratoires Pierre Fabre possède une fonction Recherche et Développement importante afin d'avancer dans les connaissances médicales mais surtout afin de trouver de nouveaux médicaments innovants qui assureront des rentrées financières permettant de développer l'entreprise. Sur environ 8000 collaborateurs, autour de 1000 se consacrent à plein temps à cette fonction. En effet, il est nécessaire d'explorer de nombreuses voies de recherche simultanément car seule 1 molécule sur 10000 étudiées deviendra un médicament (*cf. chapitre II - A. 4. 2.*). C'est pourquoi, il est nécessaire d'étudier et de développer conjointement de nombreux composés.

Un Centre de Développement Industriel comme Gaillac va donc devoir gérer de multiples projets de développement simultanément et par conséquent rencontrer des contraintes de temps, des contraintes de coordination au niveau des objectifs ainsi qu'au niveau du partage des ressources.

Par ailleurs, de plus en plus de référentiels Qualité exigent une planification de la partie conception et développement (chapitre 7.3 de la norme ISO 2000 v.9000). En particulier, le CTD qui est un dossier réglementaire spécifique au développement pharmaceutique (nouveau dossier commun de demande d'AMM) inclut toute une partie « Historique du développement » incluant le développement industriel.

C'est pour toutes ces raisons qu'il a été décidé la mise en place de la gestion de projets au sein du Centre de Développement Chimique et Industriel de Gaillac.

Cette discipline existe déjà pour les mêmes raisons dans d'autres sites de développement du groupe comme par exemple au Centre de Développement Pharmaceutique de Labège (31).

Elle consiste en la mise en place d'une planification et d'une organisation du travail à accomplir pour chaque projet dans les différents secteurs du développement (Développement Analytique, Développement Chimique et bientôt Pilote, Industrialisation Analytique).

Cette planification, en permettant à chacun de connaître exactement le travail qu'il aura à effectuer grâce à une description précise des tâches, aboutit à une optimisation du développement industriel en en diminuant les délais (évite les pertes de temps inutiles grâce à la réalisation de tâches en parallèle) et en en maximisant l'utilisation de ses ressources.

Les gains apportés par cette forme d'organisation sont appréciables par rapport aux coûts et à la durée du développement d'un composé aujourd'hui.

Un autre objectif de la mise en place de la planification est de renforcer la collaboration entre le CDCI de Gaillac et d'autres sites de développement du groupe Pierre Fabre qui utilisent déjà la gestion de projet et en particulier le Centre de Développement Pharmaceutique de Labège qui réalise les études cliniques, toxicologiques et galéniques.

## **2. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA COORDINATION DE PROJETS**

La planification est décrite **selon le petit Larousse Illustré 2001** comme l'organisation selon un plan de développement. Ses intérêts sont multiples :

- projection dans le temps,
- enchaînement des actions les unes par rapport aux autres,
- obtention d'un plan de charge,
- mesure de l'impact d'une difficulté sur l'ensemble du développement,
- mise à disposition d'un outil d'aide à la coordination pour une meilleure réactivité,
- maîtrise et amélioration du processus de Développement (coordination avec le Centre de Recherche de Péraudel et le Centre de Développement Pharmaceutique de Labège),
- formalisation par des procédures de chacune des actions et définition claire des travaux de développement.

Ces avantages peuvent être comparés aux quelques inconvénients du système :

- il faut former des ressources en coordination / planification,
- les plans de travail ne sont détaillés qu'à la journée,
- une réactualisation régulière (mensuelle sinon trop contraignante) est indispensable (travail du coordinateur).

## **3. LES MOYENS UTILISES**

Pour aider à la mise en place de la coordination de projets, il a été décidé l'installation d'un outil qui est un logiciel de gestion de projet.

Afin de pouvoir mieux organiser le travail des différents sites de développement et interconnecter les plannings, le logiciel qui a été choisi est celui déjà en place dans d'autres sites des Laboratoires Pierre Fabre et notamment celui de Labège avec lequel le site de Gaillac travaille en étroite collaboration. Il s'agit du logiciel OPX 2 pro de la société Planisware.

Par ailleurs, un responsable de la gestion de projets est nommé.

Cette fonction est dévolue à une personne désignée comme coordinateur. Sa responsabilité peut s'étendre à plusieurs départements ou sites. Elle consiste à assurer la bonne réalisation du programme de développement.

Ses missions sont :

- coordonner les interactions entre les projets ainsi que leurs objectifs,
- mettre en place des systèmes d'information pour visualiser l'avancement de ces projets,
- coordonner le travail des différents services (notamment par des réunions) et les faire communiquer entre eux.

## E. MISE EN PLACE DE OPX ET DE LA COORDINATION DE PROJETS AU SEIN DU CDCI

### 1. GENERALITES SUR OPX

OPX est un logiciel de la société Planisware (San Mateo, California, USA).

Ses particularités sont :

- une planification multi-projets, multi-utilisateurs et multi-sites avec une saisie des temps passés,
- une consolidation des projets pour la direction,
- une gestion financière assez appropriée pour une gestion d'affaires,
- une liaison avec les logiciels Microsoft Project et ERP est prévue.

En complément à OPX 2 pro, qui est le module de base, les modules suivants sont proposés :

- OPX 2 Timecard : permet à travers intranet, la saisie des temps passés par chaque intervenant,
- OPX 2 Intranet Server : permet aux utilisateurs de consulter ou de mettre à jour à partir d'un navigateur web les plannings OPX 2,
- OPX 2 Server : permet d'établir des liens avec Microsoft Project.

Selon le fabricant, OPX 2 pro est doté d'une ergonomie conviviale proche de celle de Microsoft Office (logiciels de bureautique), ce qui rend sa configuration et son usage très faciles.

Il permet un management du planning et des coûts ainsi qu'une estimation exacte et un suivi rigoureux de l'avancement des projets.

OPX 2 pro est basé sur une matrice qui contient tous les projets. A partir de cette matrice, chaque participant a accès directement aux informations qui le concernent.

OPX 2 pro offre les fonctions suivantes :

- pour les managers de projet : un planning et un suivi des projets, une estimation des coûts et leur suivi,
- pour les responsables de la planification : des plannings détaillés des projets, une coordination grâce à des jalons, un diagramme de Gantt,
- pour les membres de l'équipe projet : une consultation des données du projet, l'entrée des progrès et du planning actuel,
- pour les responsables de secteurs : l'identification des exigences en personnel, le suivi des charges de travail des ressources,
- pour les contrôleurs de gestion : une définition et un suivi du budget, un support pour des simulations,
- etc. ...

Les objectifs attendus de la mise en place de OPX sont :

➤ **Au niveau de l'organisation :**

- planifier et hiérarchiser les actions,
- identifier précisément les pré-requis pour chaque action,
- déterminer le chemin critique,
- suivre les projets en utilisant à bon escient les moyens disponibles.

➤ **Au niveau de la gestion :**

- optimiser l'utilisation des ressources humaines et matérielles.

C'est en 1997 que les laboratoires Pierre Fabre ont commencé à s'intéresser à la possibilité de la gestion de projet afin d'améliorer et d'optimiser leur phase de développement pharmaceutique.

Cette idée a abouti au choix d'un logiciel de gestion de projet. Ce choix qui s'est finalement porté sur OPX 2 pro, a été guidé par plusieurs contraintes :

- un logiciel multi-projets : permet de travailler sur de nombreux projets en simultané en gérant des ressources qui peuvent être communes.
- un logiciel multi-utilisateurs et multi-sites : de multiples utilisateurs peuvent être formés à ce logiciel afin de gérer et de suivre leur planning. C'est important ici car le développement complet d'une Nouvelle Entité Chimique implique plusieurs sites du groupe Pierre Fabre pas forcément proches géographiquement ainsi que des individus qui ne se connaissent pas. Chaque service pourra donc gérer la partie du planning le concernant en collaboration avec les autres.

OPX 2 pro permet la création d'une base de données « projets » unique, visible par tout le monde (sur n'importe quel site de développement) et permettant des connexions simultanées de plusieurs utilisateurs ainsi que la visualisation de la charge de travail des différents services.

## **2. MISE EN PLACE DU LOGICIEL OPX**

### **1) Les différents plans standards**

Le développement d'une Nouvelle entité Chimique (NEC) passe toujours par un certain nombre d'étapes identiques d'un composé à l'autre. En effet, il existe un certain nombre d'études « obligatoires » de façon réglementaire ou non. C'est pourquoi, il est possible de définir un plan standard de développement pour toute NEC qui reprend l'ensemble de ces études en leur assignant des durées et un ordre précis à respecter. Ce plan constitue une trame pour le développement d'un nouveau composé. Il sert de référence. Cependant, il est ensuite susceptible d'être modifié lors de la création du plan spécifique à chaque nouvelle molécule afin de s'adapter aux particularités de celle-ci.

Le CDCI de Gaillac est au centre de la filière de développement du groupe Pierre Fabre. En effet, il travaille à la fois pour la branche « Médicament » (PFM) avec des projets de

nature chimique appelés à devenir des principes actifs de médicaments mais aussi pour la branche « Dermo-cosmétique » (PFDC) avec des projets de molécules extraites des plantes utilisés comme actifs dans des produits cosmétiques. Les deux filières sont totalement différentes. Le développement d'un médicament est long (10 ans au minimum) et doit répondre à de nombreux critères et exigences pour obtenir son Autorisation de Mise sur le Marché. A l'inverse, le développement d'un composant d'un produit cosmétique est en général assez court (de quelques mois à quelques années) et les exigences à remplir sont largement moindres.

Les deux branches du groupe sont donc bien séparées et les façons de développer, ainsi que les intervenants, les procédés, ... sont très différents également entre les deux filières.

Par conséquent, il y aura deux plans de développement standards : un pour la filière « chimie » (cf. annexes 01 et 02) et un autre pour la filière « dermo-cosmétique ».

Il a été décidé de commencer dans un 1<sup>er</sup> temps par la filière « chimie » qui était la moins structurée, et qui nécessitait à cause de la longueur du développement et de la multiplicité des intervenants, d'être optimisée par l'intermédiaire d'une meilleure organisation et de la mise en place d'une planification.

Pour la filière « dermo-cosmétique », le travail promet d'être beaucoup moins difficile parce que les exigences réglementaires tout comme la durée du développement sont largement moindres. L'organisation de la filière étant déjà bien structurée, il reste principalement la mise en place du plan standard dans le logiciel.

La portée du travail qui suit concernera donc seulement la filière « chimie ».

A noter, qu'il est possible de différencier une 3<sup>ème</sup> filière dite « bio » au sein du CDCI. Elle concerne des produits d'origine biologique (issus de l'animal ou encore de fermentations bactériennes ou de champignons). Cette filière suit principalement le plan de la filière « chimie » bien que certaines adaptations soient nécessaires. Cependant, nous ne les verrons pas ici.

## 2) Les différentes étapes de la mise en place de OPX

### ➤ Les étapes d'installation d'OPX

La mise en place du logiciel OPX 2 a été le fruit de longs efforts de la part des membres de chacun des deux services de développement. C'était en fait un projet à part entière avec des acteurs et une équipe. Son déploiement au sein du CDCI a comporté de nombreuses étapes :

- ♣ Identification d'un groupe de travail composé des chefs de services du Développement Chimique et du Développement Analytique, ainsi que le directeur du CDCI, et de techniciens sous la houlette d'un coordinateur « OPX » pour la définition et la description du plan standard de développement d'un projet de nature chimique.

- ♣ Découpage d'un projet standard « chimie » en phases.

- ♣ Fixation des jalons qui servent de contrôle à l'avancement du projet.

- ♣ Découpage des phases en tâches élémentaires : rédaction d'une liste de toutes les tâches du Développement Chimique, Développement Analytique, comprenant le développement à réaliser sur toute NEC mais aussi la fabrication et le suivi des lots d'essais et des lots cliniques.

Grâce à de nombreuses réunions, le plan a été affiné au fur et à mesure. De multiples versions ont été nécessaires avant d'aboutir à la définitive. Mais cette étape a eu le mérite de

mettre à plat la manière de travailler en mettant en évidence les points qui posaient problèmes. Le plan a donc été conçu de manière à améliorer le fonctionnement du développement en solutionnant ces points mais aussi en optimisant la durée et l'organisation des différentes étapes.

- ♣ Saisie du plan sous forme de WBS dans le logiciel de planification choisi : création de l'organigramme des tâches.

- ♣ Saisie des liens entre les différentes tâches de manière à déterminer leur ordre et leur séquence. Une présentation visuelle est ainsi obtenue sous forme de diagramme de Gantt (*cf. annexe 02*) : face à un axe horizontal marquant le temps, la liste des tâches est exposée dans l'ordre de leur séquence sur un axe vertical. Ce diagramme permet de mettre en évidence la durée de chaque tâche, leur succession et leurs éventuels chevauchements, les différents jalons et la durée totale du projet.

La trame ainsi obtenue est celle d'un plan standard servant de « squelette » au développement de tous les projets « chimie » concernant des NEC arrivant au CDCI. Chaque nouveau projet fera l'objet d'un plan spécifique qui suivra donc cette trame générale tout en étant ajusté en fonction de ses particularités et de son avancement réel.

- ♣ Saisie du calendrier choisi (correspond ici au nombre d'heures travaillé chaque jour, semaine et mois, déduit des week-end et jours fériés).

- ♣ Saisie de la liste des ressources possibles : saisie de la liste du personnel du CDCI pouvant être amené à travailler sur un projet. Attention, ce n'est pas un organigramme hiérarchique.

#### ➤ Les formations nécessaires

Tout le travail décrit ci-dessus a été réalisé par l'équipe mise en place après formation de celle-ci au logiciel OPX par le responsable de la planification centrale de Labège. Celui-ci gère la planification par OPX au sein du Développement Pharmaceutique et connaît donc bien le logiciel.

Simultanément à ce travail, il a été également nécessaire d'informer l'ensemble du personnel du CDCI sur l'introduction du logiciel OPX au sein du service, puis sur l'avancement de sa mise en place. Ceci a été réalisé par des présentations régulières au cours de réunions de service effectuées par différents cadres responsables mais aussi par moi-même afin d'expliquer ce qu'est la gestion de projet, quels sont ses intérêts et ses inconvénients ainsi que les conséquences sur leur travail quotidien.

#### ➤ Nomination d'un coordinateur OPX

Par ailleurs, il a été nommé un « coordinateur » OPX au sein du CDCI. Il est chargé notamment de :

- coordonner le travail de développement des deux services (Développement chimique et Développement Analytique),
- convoquer et organiser des Réunions de Coordination Chimie (RCC) entre les deux services où seront évoqués les problèmes rencontrés et l'avancement des projets, puis d'en rédiger le compte-rendu,

- suivre les plannings de chaque projet en comparant l'avancement réel à celui qui était prévu pour pouvoir mettre en lumière les difficultés rencontrées, afin de les présenter en RCC pour les solutionner,
- ajuster les plannings de chaque projet dans le logiciel OPX en fonction de l'avancement réel du projet et des décisions prises,
- travailler en étroite collaboration avec le « coordinateur » OPX de Labège afin de pouvoir intégrer le développement industriel à l'intérieur de l'ensemble du développement pharmaceutique en imbriquant l'un dans l'autre les deux plannings correspondants.

Ce coordinateur OPX a été formé sur le logiciel OPX ainsi que sur ses fonctions par le responsable de la planification centrale et par le coordinateur OPX de Labège.

#### ➤ Mise en place de OPX sur des projets pilote

L'entrée des projets dans OPX se réalise progressivement. Il y a intégration progressive dans le logiciel de quelques nouveaux projets entrant en développement qui seront « pilote » : ils permettent de tester la faisabilité et la valeur du plan standard. Des ajustements au plan pourront être nécessaires à ce niveau. Il s'agit de « faire vivre » le plan avant de pouvoir l'appliquer à la totalité des projets.

C'est l'étape où le CDCI se trouve actuellement.

#### ➤ Mise en place définitive pour tous les projets

Tous les projets arrivant en développement seront progressivement intégrés au fur et à mesure dans le logiciel. Ainsi, le travail en cours pour l'ensemble du service de développement sera exactement connu. Il sera alors possible d'établir le planning de chaque membre du personnel de manière précise.

A l'arrivée d'un nouveau projet, une copie du plan standard va être renommée sous l'appellation du projet. Il peut parfois être nécessaire de réaliser des adaptations en fonction du travail prévu au niveau du projet : lots prévus en plus en moins, adjonctions ou au contraire suppressions de certaines étapes, durées des étapes à modifier en fonction de jalons, ...

Puis il faut déterminer les durées de réalisation de chaque tâche en fonction de la quantité de travail à effectuer sur le projet.

Enfin, il faut affecter des responsabilités et des ressources sur chaque tâche du projet : identification de la ressource, de la durée et de sa charge de travail sur le projet.

#### ➤ Suivi des projets :

L'étape suivante consiste en un suivi des projets. Elle est réalisée conjointement par les responsables projet au niveau Développement Chimique et Développement Analytique ainsi que par le coordinateur OPX. Ils peuvent facilement suivre l'avancement du projet et le comparer à celui prévu dans le plan. En effet, sur le diagramme de Gantt, une ligne rouge située à la date du jour marque la démarcation entre ce qui doit avoir déjà été réalisé (à gauche de la ligne et grisé) et ce qui reste à effectuer (à droite et en blanc). En cas de variations par rapport à ce qui était prévu, le coordinateur de projets OPX est chargé au fur et à mesure de mettre à jour le plan en fonction de la réalité. Chaque variation permet la mise en évidence du



problème qui l'a engendrée. Si une même difficulté survient plusieurs fois, un groupe de travail pourra être créé afin d'y remédier.

OPX va permettre aux responsables de projet :

- d'établir le planning global de développement du projet. Celui-ci est remis à jour régulièrement par le coordinateur OPX et permet d'identifier les tâches à réaliser au quotidien grâce à une impression régulière du plan à jour. A partir de là, il est possible de créer le planning personnalisé de chacun des membres du CDCI ayant à travailler sur le projet,
- de suivre la charge de travail de chacun : cela permet ainsi une meilleure répartition des tâches entre tous afin d'éviter que certaines personnes soient surchargées de travail à certains moments alors que d'autres sont sous-employées. Pour cela, il est nécessaire que les responsables projets communiquent au coordinateur OPX pour saisie dans le logiciel, les affectations de chacun des membres de leur personnel sur les projets mais aussi leurs calendriers des absences et congés. L'avancement de chaque projet est en effet subordonné à la disponibilité des personnes qui y travaillent,
- de communiquer. En effet, le plan peut devenir un véritable outil de communication tant vis à vis du personnel ou de la hiérarchie de la société que vis à vis d'interlocuteurs externes (partenaires, autorités réglementaires, ...) permettant de témoigner sur l'avancée du projet. De plus, il est la preuve d'une organisation bien structurée de la partie développement, ce qui est gage de Qualité.

Il a été décidé au CDCI de ne pas se préoccuper de la partie coûts pour le moment.

### **3. MISE EN PLACE D'UN SYSTEME DOCUMENTAIRE QUALITE ASSOCIE**

#### **1) Nécessité du travail documentaire**

La mise en place de OPX a généré du travail supplémentaire concernant le système documentaire Qualité entourant la planification. Ce travail a été perçu et réalisé de façon différente dans les deux services de Développement Chimique et de Développement Analytique. Cependant, au final, l'ensemble des documents nécessaires pour décrire chaque étape du développement aura été rédigé, qu'ils soient communs aux deux services ou propres à chacun.

Le paragraphe qui suit décrit la manière qui a été choisie au sein du Développement Analytique.

Dans ce service, parallèlement à OPX, il a été décidé l'installation, avec l'aide d'une stagiaire spécialement dédiée, d'un plan Qualité conforme à la norme ISO 9000 version 2000. Ce système permet de pallier les carences de fond dans l'organisation et le fonctionnement général du service ainsi que dans sa manière de travailler. Cependant, il ne touche pas à l'aspect technique et spécifique du travail de développement.

C'est pourquoi, il s'est avéré nécessaire, parallèlement à ce plan Qualité de décrire rigoureusement dans des documents Qualité (procédures, instructions, modes opératoires, ...) la manière dont se déroule le développement d'une Nouvelle Entité Chimique. Cela a été l'objet de ma mission.

La mise en place du plan standard sur OPX a permis de lister et d'identifier rigoureusement les différentes étapes par lesquelles devait passer tout développement d'un nouveau projet. Cet inventaire a abouti à la création d'une procédure générale qui décrit l'ensemble des étapes du développement analytique d'un composé (procédure « *Etudes analytiques à réaliser sur une Nouvelle Entité Chimique* » cf. annexe 03).

## 2) Description des fiches de tâches

Il est ensuite apparu indispensable de devoir décrire en détail chacune des étapes listées dans la procédure sous forme de tâche analytique.

Mon travail suivant a donc été de créer une fiche « tâche » pour chacune des tâches analytiques décrites dans OPX et reprise ensuite dans la procédure « *Etudes analytiques à réaliser sur une NEC* ». Ces fiches portent le nom de la tâche ainsi que son numéro tel qu'il lui est donné hiérarchiquement dans le WBS par le logiciel de planification. Elles comprennent :

- l'objectif de la tâche,
- les pré-requis nécessaires à sa réalisation (tâches précédentes, ...),
- le schéma expliquant son déroulement,
- à gauche du schéma, la liste des documents décrivant la manière de réaliser les différentes étapes de cette tâche. Ces documents sont donc des documents Qualité nécessaires à sa réalisation. Au cours de ce travail, dans la mesure où ils n'étaient généralement pas encore rédigés, cette partie pouvait être considérée également comme la liste des documents restant à écrire,
- à droite du schéma, la liste des documents « sortants », c'est à dire la liste des documents créés à partir de cette tâche. Elle permet de définir les aboutissants de la tâche et à partir de quel moment, elle peut être considérée comme réalisée.

(cf. exemple de fiche tâche en annexe 04)

## 3) Rédaction de documents Qualité :

Puis, il est apparu que les tâches décrites dans les fiches tâches n'étaient aucunement figées. Il existait peu de documents Qualité expliquant la manière de les réaliser (qui, quand, comment, où, ...) et cela laissait une liberté anormale à chaque analyste. Dans un souci d'organisation et de fonctionnement Qualité, il nous a semblé indispensable d'unifier la manière de travailler de chacun afin que tous les résultats obtenus soient exacts, précis, reproductibles et incontestables. Cette étape a donc consisté à procéder à toutes les tâches analytiques à réaliser.

A partir des « fiches tâches » précédentes, il a fallu d'abord construire un tableau récapitulatif (cf. annexe 05) de tous les documents indispensables à rédiger afin de décrire correctement l'ensemble des tâches à réaliser au sein du Développement Analytique. Ces

documents pouvaient être propres au Développement Analytique ou communs aux deux services. Ce tableau contient la liste de tous les documents Qualité manquants afin d'obtenir un système de fonctionnement parfaitement maîtrisé.

Ces différents documents (procédures, instructions, modes opératoires) ont alors été répartis à des personnes ou groupes de travail concernés par l'aspect du travail à décrire.

Progressivement et parallèlement aux documents du plan Qualité, ceux-ci sont donc rédigés, vérifiés et approuvés (selon le circuit normal de signatures) avant d'être intégrés dans le système documentaire du service.

Parmi ces documents Qualité, il est possible d'en citer quelques-uns importants, à la rédaction desquels j'ai participé :

☛ **Procédure « Gestion de la planification avec OPX »**

décrit :

- qui a la responsabilité de OPX,
- comment le logiciel OPX est mis en place,
- comment est entré un nouveau projet dans le logiciel,
- comment est suivie la planification des projets dans chaque service,
- comment est suivie la charge de travail de chaque ressource,
- comment sont archivés les documents issus de OPX.

☛ **Mode opératoire « Rédaction et gestion des fiches projets »**

décrit la création, la rédaction, et la gestion des fiches rassemblant les données nécessaires au lancement du développement d'un nouveau sujet.

☛ **Procédure « Dossiers projets »** ainsi que 2 **Modes opératoires « Utilisation des dossiers projets au Développement Chimique »** et **« Utilisation des dossiers projets au Développement Analytique »**

décrivent la création, la rédaction et la gestion des dossiers projets au CDCI. Les dossiers projets rassemblent l'ensemble des informations obtenues sur le projet (données de départ, courriers, administratifs, schémas de synthèse, ensemble des essais et analyses effectués, spécifications, résultats obtenus, monographies et documents qualité rédigés, informations sur la sécurité, sur l'environnement, réglementaires, ...).

☛ **Procédure « Etudes analytiques à réaliser sur une NEC »** (cf. annexe 03)

décrit l'ensemble des études à réaliser dans le service de Développement Analytique sur toute Nouvelle Entité Chimique arrivant en développement. Ces études sont listées avec le stade où elles doivent survenir et les documents qu'elles mettent en œuvre.

C'est la procédure « chapeau » du Développement Analytique puisqu'elle décrit la principale mission du service. Elle permet de répondre au chapitre « Maîtrise de la conception » des référentiels Qualité (en particulier chapitre 7.3 de la norme ISO 9000 version 2000).

➤ **Mode opératoire « Rédaction des fiches suivi de projet au Développement Analytique (cf. annexe 06)**

Les fiches « *suivi de projet* » sont des fiches décrivant l'ensemble des tâches analytiques à réaliser sur le projet avec le délai et le nom du responsable. Destinées en particulier aux techniciens travaillant sur le projet, ces fiches reprennent l'ensemble des informations indispensables à connaître sur le sujet : objectifs, délais, financement, méthodes et matériels analytiques particuliers, formations spécifiques à envisager, points particuliers concernant la sécurité et l'environnement, liste d'échantillons de référence, planification, ainsi que la liste de toutes les tâches analytiques à effectuer sur le projet réparties par item (matières premières, contrôles en cours de fabrication, produit fini, stabilités, substances de référence, ...). Ces fiches sont remises à jour régulièrement en fonction de l'avancée du projet. Ce mode opératoire reprend leur rédaction et leur réactualisation. Des trames sont fournies pour aider à ne rien oublier des différentes rubriques à remplir.

➤ **Instruction « Gestion de la base de données analytique » et mode opératoire « utilisation de la base de données analytique »**

Décrivent la gestion et l'utilisation de la base de données analytique : c'est dans cette base que sont enregistrés tous les échantillons destinés à être analysés dans le service. Cette base permet également, une fois le travail analytique terminé, de saisir puis d'imprimer les résultats des analyses de chaque échantillon.

➤ **Mode opératoire « Gestion et rédaction des bilans d'essai et des rapports d'étude »**

Un bilan d'essai est la synthèse de toutes les données et résultats obtenus grâce à un essai. Il reste interne au Développement.

Un rapport d'étude est la synthèse d'un ensemble d'essais pouvant être destinée à un service extérieur au Développement.

Ce mode opératoire décrit donc la rédaction de ces deux types de comptes-rendus d'analyses. Il fournit également des trames pour rendre leur création plus facile et unifier leur rédaction.

Il reste beaucoup de documents techniques à rédiger. Ces documents sont à répartir à des groupes de travail composés de différents analystes. Ils traitent de la manière de réaliser certaines études techniques spécifiques :

- stress-tests,
- études de robustesse,
- études de solubilité,
- développement de méthodes en chromatographie liquide haute performance, chromatographie en phase gazeuse, potentiométrie, ...

#### 4) Conclusion

Il reste maintenant à faire vivre le système. De nombreux changements y seront encore apportés au fur et à mesure de son utilisation. Ces modifications pourront concerner au sein du CDCI le plan standard lui-même, mais aussi l'utilisation du logiciel de planification,

l'organisation de la gestion de projet autour d'OPX ainsi que le système documentaire associé.

Cette démarche de mise en place de la gestion de projet était une étape indispensable pour réussir à obtenir un développement structuré, efficace et rentable.

Beaucoup de temps, de travail et de réunions auront été nécessaires pour aboutir à ce système. Cependant, l'argent et le temps investis seront largement et rapidement rentabilisés grâce à l'organisation optimale apportée par le management de projet.

Enfin, beaucoup de chemin reste à parcourir pour réussir à intégrer dans la planification l'Atelier Pilote et l'Industrialisation Analytique qui font encore partie de la phase de développement d'un composé.

# CONCLUSION

En ce début de XXI<sup>ème</sup> siècle, l'ensemble des entreprises cherche à améliorer leur organisation et leur fonctionnement afin de gagner en compétitivité sur le marché. Cette quête de rentabilité touche maintenant, les secteurs de Recherche et Développement.

Ainsi, les laboratoires pharmaceutiques tentent de plus en plus d'optimiser leur filière de Développement des futurs médicaments en jouant sur les délais et les coûts. Ils adoptent pour cela différentes techniques de management et en particulier la gestion de projet. La mise en place de cette technique est un processus parfois long et difficile, mais cet investissement sera vite amorti par les multiples bénéfices apportés.

L'introduction de la gestion de projet fait partie de la politique Qualité de l'entreprise. La Qualité est devenue essentielle dans l'industrie et notamment au sein de l'industrie pharmaceutique où elle est exigible réglementairement. A l'avenir, la Qualité et le management investiront de plus en plus le domaine de la R et D afin de permettre à la société de rester vigilante et réactive aux évolutions de son marché.

Des possibilités de carrière s'ouvrent donc à ceux qui sauront saisir les opportunités offertes par le domaine de la gestion de projet et en particulier, dans les laboratoires pharmaceutiques, pour les pharmaciens.

Ces derniers sont déjà par leur formation et leurs connaissances des acteurs incontournables de l'industrie pharmaceutique en général et du Développement en particulier. Ils se situent à tous les endroits clés du développement et de la production des médicaments. Ils sont donc les mieux placés pour assurer un travail de coordination des différentes disciplines participant au Développement Pharmaceutique.

Pour cela, ils devront nécessairement suivre des formations complémentaires en Qualité et en Management de Projet. Ils pourront alors occuper des postes clés dans l'entreprise et se positionner comme des interlocuteurs indispensables pour coordonner le développement des nouvelles molécules.

# ANNEXES



## **SOMMAIRE DES ANNEXES**

- ❶ **WBS** : Exemple du WBS du plan standard de développement « chimie »
  
- ❷ **Diagramme de GANTT** : Exemple de celui du plan standard de développement « chimie »
  
- ❸ **Exemple de document Qualité rédigé** : Procédure « Etudes analytiques à réaliser sur une NEC au Développement Analytique
  
- ❹ **Exemple d'une fiche « tâche » OPX**
  
- ❺ **Tableau récapitulatif des documents qualité à rédiger** : exemple de la dernière version (juillet 2003)
  
- ❻ **Exemple de trame de rédaction de la fiche de suivi de projet** (incluse dans un mode opératoire)

**ANNEXE 1 :** WBS (Work Breakdown Structure)

WBS du plan standard de développement « chimie » mis au point au CDCI de Gaillac.

1 (321S)  
Développement  
Chimique ou  
biologique  
2  
1.1 (312Sj)  
Chimie Galliac

3

1.1.1 (179S) Resynthèse					1.1.2 (192Sj) Voie définitive					
4 1.1.1.1 (179S) Fabrication de lots					4 1.1.2.1 (111Sj) Stade G					
5					5					
1.1.1.1 (28Sj) LOT ES-1	1.1.1.2 (28S4) LOT ES0	1.1.1.3 (28S4) PREREQUIS LP110	1.1.1.4 (44Sj) LP 110	1.1.1.5 (44Sj) LP 120 / à exécuter sur phase IIa	1.1.2.1 (38Sj) Recherche de procédés	1.1.2.2 (44Sj) Phase OO	1.1.2.3 (66S4j) Phase GI	1.1.2.4 (20Sj) Environnement	1.1.2.5 (26S) Isolément et identification impuretés	
6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
1.1.1.1.01 (1S) Collaboration Pérouald	1.1.1.1.2.01 (1S) Evaluation de la voie Pérouald	1.1.1.1.3.00 (20S) Essais Sécurité	1.1.1.1.4.00 (1j) Commande Labège LP110	1.1.1.1.5.00 (1j) Commande Labège LP120	1.1.2.1.01 (6S) Recherche biblio.	1.1.2.2.1.2 (44Sj) Procédé	1.1.2.2.1.1 (2S) Sécurité	1.1.2.2.1.4 (24S) Environnement	1.1.2.2.1.3 (66S4j) Sécurité	1.1.2.2.2.4 (20Sj) Environnement
7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
1.1.1.1.02 (26S) Collaboration Pérouald ES-1	1.1.1.1.2.02 (1j) Réunion début projet + codage projet + demande	1.1.1.1.3.01 (1S) Rapport sécurité	1.1.1.1.4.01 (1j) Commandes / achat matières premières LP110	1.1.1.1.5.01 (1j) Commandes / achat matières premières LP120	1.1.2.1.02 (30S) Sourcing	1.1.2.2.1.2.01 ( ) Synthèse d'intermédiaires (SRG)	1.1.2.2.1.3.02 ( ) Stabilité therm. intern.	1.1.2.2.1.4.01 (4S) Méth. nettoyage	1.1.2.2.2.1.00 ( ) Validation matières premières	1.1.2.2.2.3.00 ( ) Calorimétrie de réaction
7	7	7	7	7	7	8	8	8	8	
1.1.1.1.03 (1j) Commande / sourcing / achats/ codage matières	1.1.1.1.2.03 (20S) Test muta. intermédiaires ES0	1.1.1.1.3.02 (20S) MAP méth. ana	1.1.1.1.4.02 (2S) Analyse MP	1.1.1.1.5.02 (2S) Analyse MP	1.1.2.1.03 (1j) Codage MP GO	1.1.2.2.1.2.02 ( ) Procédure qualité SRG	1.1.2.2.1.3.03 ( ) Stab. MP et MR	1.1.2.2.1.4.02 ( ) Prop. physico-chimique	1.1.2.2.2.1.01 (2S) Dif. CDC MP	1.1.2.2.2.3.01 ( ) Toxicité des intermédiaires
7	7	7	7	7	7	8	8	8	8	
1.1.1.1.2.04 (20S) Synthèse ES0 "forme Base"	1.1.1.1.3.05 (1j) Réunion de consolidation des IPC à inclure dans	1.1.1.1.4.03 (4S) CMO LP110 + réunion briefing	1.1.1.1.5.03 (4S) CMO LP120 + réunion briefing	1.1.2.1.04 (30S) Etude voies recherche ét/ét.	1.1.2.2.1.2.03 ( ) Conditions de réaction	1.1.2.2.1.3.04 ( ) Test muta. inter. OO	1.1.2.2.2.1.03 ( ) Synthèse du lot GI	1.1.2.2.2.3.01 (1j) Exploité des poudres	1.1.2.2.2.4.01 ( ) Traitement des rejets, DCO	1.1.2.3.1.01 (20S) Etude de polymorphisme, grandeur critique (avec
7	7	7	7	7	7	8	8	8	8	
1.1.1.1.2.05 (1j) Choix du sol	1.1.1.1.3.06 (4S) Rédac. mono + approb. AQ	1.1.1.1.4.04 (20S) Synthèse LP110	1.1.1.1.5.04 (20S) Synthèse LP120	1.1.2.1.05 (30S) Suivi des essais	1.1.2.2.1.2.04 (1S) Bilan massique	1.1.2.2.1.3.05 (1S) Fiche de sécurité matières premières	1.1.2.2.2.1.04 (4S) Etude de stabilité PF	1.1.2.2.2.3.02 ( ) Fiches de sécurité des intermédiaires	1.1.2.3.1.02 (26S) Isolément et identification impuretés	
7	7	7	7	7	8	8	8	8	7	
1.1.1.1.2.06 (2S) Salification ES0	1.1.1.1.3.07 (3j) Rédaction du rapport d'étude	1.1.1.1.4.05 (21S) Assist. LP 110	1.1.1.1.5.05 (20S) Assist. LP 120	1.1.2.1.06 (1S) Définition intern. pivot-éle-finale rapport d'étude	1.1.2.2.1.2.05 ( ) Synthèse du lot OO		1.1.2.2.2.1.05 (1S) Rapport de lot GI			
7	7	7	7	7	8		8			
1.1.1.1.2.07 (2S) Etude de grandeur critique ES0	1.1.1.1.3.08 (1S) Transfert indus.	1.1.1.1.4.06 (3S) Analyse PF LP 110	1.1.1.1.5.06 (3S) Analyse PF LP 120	1.1.2.2.1.2.06 (1S) Rapport développement OO-chimie	1.1.2.2.1.3.06 (1S) Rapport développement GI		1.1.2.2.2.1.06 (3S) Rapport développement GI			
7	7	7	7	8	8		8			
1.1.1.1.2.08 (1S) Rapport de lot ES0		1.1.1.1.4.07 (1S) Rapport de lot LP110	1.1.1.1.5.07 (1S) Rapport de lot LP120	1.1.2.2.1.2.07 (1j) Proposition spécifications intermédiaires	1.1.2.2.2.1.07 ( ) Eval. robustesse méth. ana GI		1.1.2.2.2.1.07 ( ) Eval. robustesse méth. ana GI			
7		7	7	8	8		8			
1.1.1.1.2.09 (1j) Réunion bilan ES0		1.1.1.1.4.08 (1j) Réunion bilan LP110-Debriefing	1.1.1.1.5.08 (1j) Réunion bilan LP120	1.1.2.2.1.2.08 (2S) Analyse PF (CDPF)	1.1.2.2.2.1.08 ( ) CMONO, CCONSPRE, CSPECIP/GI int.		1.1.2.2.2.1.08 ( ) CMONO, CCONSPRE, CSPECIP/GI int.			
7		7	7	8	8		8			
1.1.1.1.2.10 (1j) Livraison ES0		1.1.1.1.4.09 (4S) Libération du lot LP110	1.1.1.1.5.09 (4S) Libération du lot LP120	1.1.2.2.1.2.09 (1S) Rapport de lot OO	1.1.2.2.2.1.09 ( ) Etude cinétique de la réaction		1.1.2.2.2.1.09 ( ) Etude cinétique de la réaction			
7		7	7	8	8		8			
		1.1.1.1.4.10 (1j) Livraison LP110	1.1.1.1.5.10 (1j) Livraison LP120	1.1.2.2.1.2.10 ( ) Méth. ana. MP GO	1.1.2.2.2.1.10 ( ) Méthode d'isolement, de purification		1.1.2.2.2.1.10 ( ) Méthode d'isolement, de purification			
		7	7	8	8		8			
				1.1.2.2.1.2.11 (4S) Et. stab. acc. MP	1.1.2.2.2.1.11 ( ) Définition de la qualité des intermédiaires		1.1.2.2.2.1.11 ( ) Définition de la qualité des intermédiaires			
				8	8		8			
				1.1.2.2.1.2.12 ( ) MAP méth. ana.IPCs/int. GO	1.1.2.2.2.1.12 (1j) Détermination des paramètres critiques		1.1.2.2.2.1.12 (1j) Détermination des paramètres critiques			
				8	8		8			
				1.1.2.2.1.2.13 (1S) Rapport développement OO-analytique	1.1.2.2.2.1.13 (4S) CMO ES110		1.1.2.2.2.1.13 (4S) CMO ES110			
				8	8		8			

0 (J21S)
PROJET
STANDARD
1

2 ( )	3 ( )	4 ( )
Pharmacie	Pré-clinique	Clinique
2	2	2

1.2 ( )  
Entité biologique

3

1.1.3 (66S1j)  
Voie industrielle

1.1.2.3 (30S1j) Stade ES210	1.1.2.4 (34S2j) Stade LP210	1.1.3.1 (23S2j) Stade OP1.0	1.1.3.2 (21S2j) Stade OP2.0	1.1.3.3 (21S2j) Stade OP3.0
5	5	5	5	5
1.1.2.3.2 (30S1j) Lot ES210	1.1.2.4.1 (20S2j) Industrialisation lot LP210	1.1.3.1.1 (23S2j) Lot OP1.0	1.1.3.2.1 (21S2j) Lot OP2.0	1.1.3.3.1 (21S2j) Lot OP3.0
6	6	6	6	6
1.1.2.3.2.00 (1j) Commande Labège ES210	1.1.2.4.1.01 (20S) Assistance à l'industrialisation	1.1.3.1.1.01 (1j) Commande Labège OP1.0	1.1.3.2.1.01 (1j) Commande Labège OP2.0	1.1.3.3.1.01 (1j) Commande Labège OP3.0
7	7	7	7	7
1.1.2.3.2.01 (1j) Achat matières premières ES210	1.1.2.4.1.02 (20S) Validation analytique	1.1.3.1.1.02 (20S) Synthèse OP1.0	1.1.3.2.1.02 (20S) Synthèse OP2.0	1.1.3.3.1.02 (20S) Synthèse OP3.0
7	7	7	7	7
1.1.2.3.2.02 (20S) Synthèse ES210	1.1.2.4.2.01 (20S) Synthèse LP210	1.1.3.1.1.03 (1S) Rapport de lot OP1.0	1.1.3.2.1.03 (1S) Rapport de lot OP2.0	1.1.3.3.1.03 (1S) Rapport de lot OP3.0
7	7	7	7	7
1.1.2.3.2.03 (22S) Analytique ES210	1.1.2.4.2.04 (22S) Analytique LP210	1.1.3.1.1.05 (1j) Réunion bilan OP1.0	1.1.3.2.1.04 (1j) Livraison OP2.0	1.1.3.3.1.04 (1j) Livraison OP3.0
7	7	7	7	7
1.1.2.3.2.04 (2S) Finalisation des monographies IPC	1.1.2.4.2.05 (1S) Rapport de lot LP210	1.1.3.1.1.06 (2S) Libération OP1.0	1.1.3.2.1.05 (1j) Réunion bilan OP2.0	1.1.3.3.1.05 (1j) Réunion bilan OP3.0
7	7	7	7	7
1.1.2.3.2.05 (2S) Libération du lot ES210	1.1.2.4.2.07 (1S) Libération du lot LP210	1.1.3.1.1.07 (1j) Livraison OP1.0		
7	7	7		
1.1.2.3.2.06 (1j) Livraison ES210	1.1.2.4.2.08 (1j) Livraison LP210			
7	7			
1.1.2.3.2.07 (1S) Rapport de lot ES210	1.1.2.4.2.09 (4S) Libération AQ			
7	7			
1.1.2.3.2.08 (1j) Réunion bilan ES210	1.1.2.4.2.10 (3S) Rédaction Rapport Final Développement			
7	7			
1.1.2.3.2.09 (4S) CMO LP210	1.1.2.4.2.11 (4S) Rédaction des dossiers réglementaires			
7	7			
1.1.2.3.2.10 (1S) Transfert indus.				
7				

## **ANNEXE 2:** Diagramme de GANTT

Diagramme de Gantt du plan standard de développement « chimie » mis au point au CDCI de Gaillac.

				03	04	05	06	07	08	09	10
				Diagramme de Gantt flché, Dates: Réelles/Budget							
0	PROJET STANDARD	01/01/2003	24/02/2009	PROJET STANDARD							
1	Développement Chimique ou biologique	01/01/2003	24/02/2009	Développement Chimique ou biologique							
1.1	Chimie Gaillac	03/03/2003	24/02/2009	Chimie Gaillac							
1.1.1	Resynthèse	03/03/2003	04/08/2006	Resynthèse							
1.1.1.1	Fabrication de lots	03/03/2003	04/08/2006	Fabrication de lots							
1.1.1.1	LOT ES-1	03/03/2003	16/09/2003	LOT ES-1							
1.1.1.1	Collaboration Péraudel	03/03/2003	07/03/2003	Collaboration Péraudel							
1.1.1.1	Collaboration Peraudel ES-1	10/03/2003	16/09/2003	Collaboration Peraudel ES-1							
1.1.1.1	Commande / sourcing / achats/ codage matières	10/03/2003	10/03/2003	Commande / sourcing / achats/ codage matières premières ESO							
1.1.1.1	LOT ESO	17/09/2003	15/03/2004	LOT ESO							
1.1.1.1	Evaluation de la voie Peraudel	17/09/2003	23/09/2003	Evaluation de la voie Peraudel							
1.1.1.1	Réunion début projet + codage projet + demande	24/09/2003	24/09/2003	Réunion début projet + codage projet + demande CDPF							
1.1.1.1	Test muta. intermédiaires ESO	24/09/2003	13/02/2004	Test muta. intermédiaires ESO							
1.1.1.1	Synthèse ESO "forme Base"	24/09/2003	13/02/2004	Synthèse ESO "forme Base"							
1.1.1.1	Choix du sel	16/02/2004	16/02/2004	Choix du sel							
1.1.1.1	Salification ESO	17/02/2004	01/03/2004	Salification ESO							
1.1.1.1	Etude de granulométrie ESO	02/03/2004	15/03/2004	Etude de granulométrie ESO							
1.1.1.1	Rapport de lot ESO	02/03/2004	08/03/2004	Rapport de lot ESO							
1.1.1.1	Réunion bilan ESO	09/03/2004	09/03/2004	Réunion bilan ESO							
1.1.1.1	Livraison ESO	10/03/2004	10/03/2004	Livraison ESO							
1.1.1.1	PREREQUIS LP110	24/09/2003	22/03/2004	PREREQUIS LP110							
1.1.1.1	Essais Sécurité	24/09/2003	13/02/2004	Essais Sécurité							
1.1.1.1	Rapport sécurité	16/02/2004	20/02/2004	Rapport sécurité							
1.1.1.1	MAP méth. ana.	24/09/2003	13/02/2004	MAP méth. ana.							
1.1.1.1	Réunion de consolidation des IPC à inclure dans le	16/02/2004	16/02/2004	Réunion de consolidation des IPC à inclure dans les CMO							
1.1.1.1	Rédac. mono.+ aprob. AQ	17/02/2004	15/03/2004	Rédac. mono.+ aprob. AQ							
1.1.1.1	Rédaction du rapport d'étude	16/03/2004	18/03/2004	Rédaction du rapport d'étude							
1.1.1.1	Transfert indus.	16/03/2004	22/03/2004	Transfert indus.							
1.1.1.1	LP 110	24/11/2003	28/09/2004	LP 110							
1.1.1.1	Commande Labège LP110	11/03/2004	11/03/2004	Commande Labège LP110							
1.1.1.1	Commandes / achat matières premières LP110	24/11/2003	24/11/2003	Commandes / achat matières premières LP110							
1.1.1.1	Analyse MP	24/02/2004	08/03/2004	Analyse MP							
1.1.1.1	CMO LP110 + réunion briefing	17/02/2004	15/03/2004	CMO LP110 + réunion briefing							
1.1.1.1	Synthèse LP110	23/03/2004	09/08/2004	Synthèse LP110							
1.1.1.1	Assist. LP 110	23/03/2004	20/08/2004	Assist. LP 110							
1.1.1.1	Analyse PF LP 110	10/08/2004	30/08/2004	Analyse PF LP 110							
1.1.1.1	Rapport de lot LP110	10/08/2004	16/08/2004	Rapport de lot LP110							
1.1.1.1	Réunion bilan LP110-Debriefing	17/08/2004	17/08/2004	Réunion bilan LP110-Debriefing							
1.1.1.1	Libération du lot LP110	31/08/2004	27/09/2004	Libération du lot LP110							
1.1.1.1	Livraison LP110	28/09/2004	28/09/2004	Livraison LP110							
1.1.1.1	LP 120 / à caler sur phase IIa	28/09/2005	04/08/2006	LP 120 / à caler sur phase IIa							
1.1.1.1	Commande Labège LP120	28/09/2005	28/09/2005	Commande Labège LP120							

				03	04	05	06	07	08	09	10
Nom	Descriptif	Début calculé	Fin attendue	Diagramme de Gantt fléché,Dates:Réelles/Budget							
1.1.1.1	Commandes / achat matières premières LP120	29/09/2005	29/09/2005	Commandes / achat matières premières LP120							
1.1.1.1	Analyse MP	30/12/2005	12/01/2006	Analyse MP							
1.1.1.1	CMO LP120 + réunion briefing	30/12/2005	26/01/2006	CMO LP120 + réunion briefing							
1.1.1.1	Synthèse LP120	27/01/2006	15/06/2006	Synthèse LP120							
1.1.1.1	Assist. LP 120	27/01/2006	19/06/2006	Assist. LP 120							
1.1.1.1	Analyse PF LP 120	16/06/2006	06/07/2006	Analyse PF LP 120							
1.1.1.1	Rapport de lot LP120	16/06/2006	22/06/2006	Rapport de lot LP120							
1.1.1.1	Réunion bilan LP120	23/06/2006	23/06/2006	Réunion bilan LP120							
1.1.1.1	Libération du lot LP120	07/07/2006	03/08/2006	Libération du lot LP120							
1.1.1.1	Livraison LP120	04/08/2006	04/08/2006	Livraison LP120							
1.1.2	Voie définitive	10/03/2004	19/11/2007	Voie définitive							
1.1.2.1	R&D procédé	10/03/2004	01/12/2004	R&D procédé							
1.1.2.1	Recherche de procédés	10/03/2004	01/12/2004	Recherche de procédés							
1.1.2.1	Recherche biblio.	10/03/2004	21/04/2004	Recherche biblio.							
1.1.2.1	Sourcing	22/04/2004	24/11/2004	Sourcing							
1.1.2.1	Codage MP G0	25/11/2004	25/11/2004	Codage MP G0							
1.1.2.1	Etude voies recherche �t./et.	22/04/2004	24/11/2004	Etude voies recherche �t./et.							
1.1.2.1	Suivi des essais	22/04/2004	24/11/2004	Suivi des essais							
1.1.2.1	Définition interm. pivot-cle-final/ rapport d'étude	25/11/2004	01/12/2004	Définition interm. pivot-cle-final/ rapport d'étude							
1.1.2.2	Stade G	02/12/2004	18/01/2007	Stade G							
1.1.2.2	Phase G0	02/12/2004	07/10/2005	Phase G0							
1.1.2.2	Procédé	02/12/2004	07/10/2005	Procédé							
1.1.2.2	Synthèse d'intermédiaires (SRG)	02/12/2004	20/04/2005	Synthèse d'intermédiaires (SRG)							
1.1.2.2	Procédure qualité SRG	21/04/2005	09/09/2005	Procédure qualité SRG							
1.1.2.2	Conditions de réaction	02/12/2004	20/04/2005	Conditions de réaction							
1.1.2.2	Bilan massique	21/04/2005	27/04/2005	Bilan massique							
1.1.2.2	Synthèse du lot G0	28/04/2005	16/09/2005	Synthèse du lot G0							
1.1.2.2	Rapport développement G0-chimie	19/09/2005	23/09/2005	Rapport développement G0-chimie							
1.1.2.2	Proposition spécifications intermédiaires	19/09/2005	19/09/2005	Proposition spécifications intermédiaires							
1.1.2.2	Analyse PF (CDPF)	19/09/2005	30/09/2005	Analyse PF (CDPF)							
1.1.2.2	Rapport de lot G0	03/10/2005	07/10/2005	Rapport de lot G0							
1.1.2.2	Meth. ana. MP G0	28/04/2005	14/09/2005	Meth. ana. MP G0							
1.1.2.2	Et. stab. acc. MP	28/04/2005	25/05/2005	Et. stab. acc. MP							
1.1.2.2	MAP méth. ana.IPCs/int. G0	28/04/2005	16/09/2005	MAP méth. ana.IPCs/int. G0							
1.1.2.2	Rapport développement G0-analytique	19/09/2005	23/09/2005	Rapport développement G0-analytique							
1.1.2.2	Sécurité	02/12/2004	25/05/2005	Sécurité							
1.1.2.2	Stabilités therm. interm.	02/12/2004	20/04/2005	Stabilités therm. interm.							
1.1.2.2	Stab. MP et MR	02/12/2004	20/04/2005	Stab. MP et MR							
1.1.2.2	Test muta. inter. G0	02/12/2004	20/04/2005	Test muta. inter. G0							
1.1.2.2	Fiche de sécurité matières premières	19/05/2005	25/05/2005	Fiche de sécurité matières premières							
1.1.2.2	Environnement	02/12/2004	18/05/2005	Environnement							
1.1.2.2	Méth. nettoyage	21/04/2005	18/05/2005	Méth. nettoyage							

					03	04	05	06	07	08	09	10
	Nom	Descriptif	Début calculé	Fin attendue	Diagramme de Gantt fleché, Dates: Réelles/Budget							
1.1.2.2	Prop. physico-chimique		02/12/2004	20/04/2005	Prop. physico-chimique							
1.1.2.2	PhaseG1		10/10/2005	18/01/2007	PhaseG1							
1.1.2.2	Procédé		10/10/2005	23/08/2006	Procédé							
1.1.2.2	Validation matières premières		10/10/2005	19/01/2006	Validation matières premières							
1.1.2.2	Déf. CDC MP		20/01/2006	02/02/2006	Déf. CDC MP							
1.1.2.2	Synthèse du lot G1		03/02/2006	26/06/2006	Synthèse du lot G1							
1.1.2.2	Etude de stabilité PF		27/06/2006	25/07/2006	Etude de stabilité PF							
1.1.2.2	Rapport de lot G1		27/06/2006	03/07/2006	Rapport de lot G1							
1.1.2.2	Rapport développement G1		04/07/2006	25/07/2006	Rapport développement G1							
1.1.2.2	Eval. robustesse méth. ana.G1		03/02/2006	26/06/2006	Eval. robustesse méth. ana.G1							
1.1.2.2	CMONO, CCONSPRE, CSPECIF/G1 int.		03/02/2006	26/06/2006	CMONO, CCONSPRE, CSPECIF/G1 int.							
1.1.2.2	Etude cinétique de la réaction		10/10/2005	24/01/2006	Etude cinétique de la réaction							
1.1.2.2	Méthode d'isolement, de purification		25/01/2006	15/06/2006	Méthode d'isolement, de purification							
1.1.2.2	Définition de la qualité des intermédiaires		26/07/2006	26/07/2006	Définition de la qualité des intermédiaires							
1.1.2.2	Détermination des paramètres critiques		26/07/2006	26/07/2006	Détermination des paramètres critiques							
1.1.2.2	CMO ES210		27/07/2006	23/08/2006	CMO ES210							
1.1.2.2	Sécurité		10/10/2005	18/01/2007	Sécurité							
1.1.2.2	Calorimétrie de réaction		10/10/2005	23/01/2006	Calorimétrie de réaction							
1.1.2.2	Toxicité des intermédiaires		25/01/2006	15/06/2006	Toxicité des intermédiaires							
1.1.2.2	Explosivité des poudres		25/01/2006	25/01/2006	Explosivité des poudres							
1.1.2.2	Fiches de sécurité des intermédiaires		16/06/2006	18/01/2007	Fiches de sécurité des intermédiaires							
1.1.2.2	Environnement		24/01/2006	14/06/2006	Environnement							
1.1.2.2	Traitement des rejets, DCO		24/01/2006	14/06/2006	Traitement des rejets, DCO							
1.1.2.3	Stade ES210		24/08/2006	22/03/2007	Stade ES210							
1.1.2.3	Développement lot ES210		24/08/2006	26/02/2007	Développement lot ES210							
1.1.2.3	Etude de polymorphisme, granulométrie (avec LP		24/08/2006	15/01/2007	Etude de polymorphisme, granulométrie (avec LP110)							
1.1.2.3	Isolement et identification impuretés		24/08/2006	26/02/2007	Isolement et identification impuretés							
1.1.2.3	Lot ES210		24/08/2006	22/03/2007	Lot ES210							
1.1.2.3	Commande Labège ES210		24/08/2006	24/08/2006	Commande Labège ES210							
1.1.2.3	Achat matières premières ES210		25/08/2006	25/08/2006	Achat matières premières ES210							
1.1.2.3	Synthèse ES210		28/08/2006	17/01/2007	Synthèse ES210							
1.1.2.3	Analytique ES210		28/08/2006	31/01/2007	Analytique ES210							
1.1.2.3	Finalisation des monographies IPC		01/02/2007	14/02/2007	Finalisation des monographies IPC							
1.1.2.3	Libération du lot ES210		01/02/2007	14/02/2007	Libération du lot ES210							
1.1.2.3	Livraison ES210		15/02/2007	15/02/2007	Livraison ES210							
1.1.2.3	Rapport de lot ES210		15/02/2007	21/02/2007	Rapport de lot ES210							
1.1.2.3	Réunion bilan ES210		22/02/2007	22/02/2007	Réunion bilan ES210							
1.1.2.3	CMO LP210		23/02/2007	22/03/2007	CMO LP210							
1.1.2.3	Transfert indus.		22/02/2007	28/02/2007	Transfert indus.							
1.1.2.4	Stade LP210		23/03/2007	19/11/2007	Stade LP210							
1.1.2.4	Industrialisation lot LP210		23/03/2007	13/08/2007	Industrialisation lot LP210							
1.1.2.4	Assistance à l'industrialisation		23/03/2007	13/08/2007	Assistance à l'industrialisation							



					03	04	05	06	07	08	09	10
					Diagramme de Gantt fleché, Dates: Réelles/Budget							
Nom	Descriptif	Début calculé	Fin attendue									
1.1.2.4	Validation analytique	27/03/2007	13/08/2007									
1.1.2.4	Lot LP210	23/03/2007	19/11/2007									
1.1.2.4	Commande Labège LP210	23/03/2007	23/03/2007									
1.1.2.4	Briefing démarrage LP 210	26/03/2007	26/03/2007									
1.1.2.4	Synthèse LP210	27/03/2007	13/08/2007									
1.1.2.4	Analytique LP210	27/03/2007	27/08/2007									
1.1.2.4	Rapport de lot LP210	28/08/2007	03/09/2007									
1.1.2.4	Libération du lot LP210	04/09/2007	10/09/2007									
1.1.2.4	Livraison LP210	11/09/2007	11/09/2007									
1.1.2.4	Libération AQ	04/09/2007	01/10/2007									
1.1.2.4	Rédaction Rapport Final Développement	02/10/2007	22/10/2007									
1.1.2.4	Rédaction des dossiers réglementaires	23/10/2007	19/11/2007									
1.1.3	Voie industrielle	20/11/2007	24/02/2009									
1.1.3.1	Stade OP1.0	20/11/2007	30/04/2008									
1.1.3.1	Lot OP1.0	20/11/2007	30/04/2008									
1.1.3.1	Commande Labège OP1.0	20/11/2007	20/11/2007									
1.1.3.1	Synthèse OP1.0	21/11/2007	08/04/2008									
1.1.3.1	Rapport de lot OP1.0	09/04/2008	15/04/2008									
1.1.3.1	Réunion bilan OP1.0	16/04/2008	16/04/2008									
1.1.3.1	Libération OP1.0	16/04/2008	29/04/2008									
1.1.3.1	Livraison OP1.0	30/04/2008	30/04/2008									
1.1.3.1	Industrialisation lot OP1.0	01/05/2008	30/04/2008									
1.1.3.2	Stade OP2.0	01/05/2008	26/09/2008									
1.1.3.2	Lot OP2.0	01/05/2008	26/09/2008									
1.1.3.2	Commande Labège OP2.0	01/05/2008	01/05/2008									
1.1.3.2	Synthèse OP2.0	02/05/2008	18/09/2008									
1.1.3.2	Rapport de lot OP2.0	19/09/2008	25/09/2008									
1.1.3.2	Livraison OP2.0	26/09/2008	26/09/2008									
1.1.3.2	Réunion bilan OP2.0	26/09/2008	26/09/2008									
1.1.3.2	Industrialisation lot OP2.0	27/09/2008	26/09/2008									
1.1.3.3	Stade OP3.0	29/09/2008	24/02/2009									
1.1.3.3	Lot OP3.0	29/09/2008	24/02/2009									
1.1.3.3	Commande Labège OP3.0	29/09/2008	29/09/2008									
1.1.3.3	Synthèse OP3.0	30/09/2008	16/02/2009									
1.1.3.3	Rapport de lot OP3.0	17/02/2009	23/02/2009									
1.1.3.3	Livraison OP3.0	24/02/2009	24/02/2009									
1.1.3.3	Réunion bilan OP3.0	24/02/2009	24/02/2009									
1.1.3.3	Industrialisation lot OP3.0	25/02/2009	24/02/2009									
1.2	Entité biologique	01/01/2003	31/12/2002	Entité biologique								
2	Pharmacie	01/01/2003	31/12/2002	Pharmacie								
3	Pré-clinique	01/01/2003	31/12/2002	Pré-clinique								
4	Clinique	01/01/2003	31/12/2002	Clinique								

**ANNEXE 3 :** Exemple de document Qualité rédigé :

Procédure « *Etudes analytiques à réaliser sur une NEC au Développement Analytique* »  
rédigée afin de synthétiser l'ensemble du travail de développement à réaliser sur un projet  
arrivant au Développement Analytique.

REP : PROCEDURE.GLC MNEMO : Révision	PROCEDURE « ETUDES ANALYTIQUES A REALISER AU DA SUR UNE NEC ».DOC	annule et remplace : REP : MNEMO : Révision
--	---	--

## DIFFUSION

### Opérationnel :

### ORIGINE DES MODIFICATIONS :

### RESUME :

Rédigé par :	Date :
Approuvé par :	Responsable d'application :
Assurance Qualité : Date :	Date :

REP : MODOP.GLC MNEMO : Révision	<b>PROCEDURE « ETUDES                  ANALYTIQUES A REALISER                  AU DA SUR UNE NEC ».DOC</b>	annule et remplace : REP : MNEMO : Révision
--	--	--

**SOMMAIRE**

1. **OBJET** ..... 3

2. **DOMAINE D'APPLICATION** ..... 3

3. **DOCUMENTS DE REFERENCE** ..... 3

4. **DOCUMENTS MIS EN OEUVRE**..... 3

5. **RESPONSABILITES** ..... 3

6. **OBJECTIF** ..... 3

7. **GENERALITES**..... 3

8. **ETUDES A REALISER** ..... 4

    8.1 LOT ES 0 ..... 5

    8.2 LOT LP 110 ..... 5

    8.3 LOT LP 120 ..... 5

    8.4 LOTS G0 ET G1 ..... 6

    8.5 LOT ES 210 ..... 7

    8.6 LOT LP 210 ..... 8

9. **RAPPORTS DE DEVELOPPEMENT** ..... 8

Visa Assurance Qualité  
--------------------------------

REP : MODOP.GLC MNEMO : Révision	<b>PROCEDURE « ETUDES ANALYTIQUES A REALISER AU DA SUR UNE NEC ».DOC</b>	annule et remplace : REP : MNEMO : Révision
--	--	--

## 1. OBJET

Décrire les études analytiques à réaliser au service de Développement Analytique à l'arrivée de toute nouvelle entité chimique afin de supporter son développement.

## 2. DOMAINE D'APPLICATION

Cette procédure s'applique à l'ensemble du personnel du service de Développement Analytique.

## 3. DOCUMENTS DE REFERENCE

*Procédure « Gestion et utilisation de OPX »*

## 4. DOCUMENTS MIS EN OEUVRE

*Procédure « Dossiers projet »*

*Mode opératoire « utilisation des dossiers projets au DA »*

## 5. RESPONSABILITES

Le responsable fonctionnel est le chef de service du Développement Analytique.  
Les responsables opérationnels sont les responsables projet.

## 6. OBJECTIF

Ce document décrit les études analytiques à réaliser au service de Développement Analytique sur les différents lots de toute nouvelle entité chimique (NEC) arrivant en développement.  
Ces études ont pour objectif la mise au point et l'optimisation de méthodes d'analyse permettant l'acquisition de connaissances et d'une maîtrise suffisantes pour rédiger les monographies analytiques nécessaires pour le contrôle des matières premières, intermédiaires, contrôles en cours de fabrication, produit fini et substances de référence.

## 7. GENERALITES

Le lancement d'un nouveau projet est assuré par une coordination Développement Chimique-Développement Analytique.

Puis, le développement de toute NEC est jalonné par la synthèse de différents lots définis dans le plan de développement OPX. La fabrication ou non de chaque lot, ainsi que l'ordre dans lequel ils seront synthétisés ne sont définis que par le plan de développement spécifique du projet.

Cependant, généralement, les jalons sont les suivants :

Visa Assurance Qualité

REP : MODOP.GLC MNEMO : Révision	<b>PROCEDURE « ETUDES ANALYTIQUES A REALISER AU DA SUR UNE NEC ».DOC</b>	annule et remplace : REP : MNEMO : Révision
--	--	--

LOT	DEFINITION
<b>Lot ES 0</b>	C'est le 1 <sup>er</sup> lot fabriqué par le Développement chimique. Il permet la prise en main du procédé de synthèse (1 <sup>ère</sup> voie) et celle des méthodes analytiques. Il peut servir aux premières études de sécurité mais aussi à des études pré-cliniques (toxicologiques). Il permet d'aboutir aux prérequis LP 110
<b>Lot LP 110</b>	C'est le 1er lot pilote. Il est conforme aux GMP. Il est obtenu grâce à la 1 <sup>ère</sup> voie de synthèse. Il est destiné aux études cliniques de phase I
<b>Lot LP 120</b>	C'est le 2nd lot pilote. Il est également conforme aux GMP. Il est obtenu grâce à la 1 <sup>ère</sup> voie de synthèse et destiné comme le lot LP 110 aux études cliniques.
<b>Lot G0</b>	C'est un lot interne à Gaillac. Il est fabriqué par le Développement Chimique en vue de tester la faisabilité et d'optimiser le process et les méthodes d'analyses.
<b>Lot G1</b>	C'est le 2nd lot interne synthétisé à Gaillac. Il est fabriqué par le Développement en vue de tester la viabilité et d'optimiser le process et les méthodes d'analyses.
<b>Lot ES 210</b>	C'est le 1 <sup>er</sup> lot fabriqué par la voie de synthèse mise au point par le Développement chimique (2 <sup>nd</sup> e voie). Il est fabriqué en laboratoire par le Développement chimique. Il lui permet de tester la reproductibilité de son procédé.
<b>Lot LP 210</b>	C'est le 1 <sup>er</sup> lot pilote fabriqué selon la 2 <sup>nd</sup> e voie de synthèse (mise au point par le Développement Chimique). Il est destiné à des études cliniques.

Les lots **ES** sont des lots labo synthétisés par le Développement chimique. Ils servent à des études analytiques, précliniques et toxicologiques.

Les lots **G** sont des lots internes à Gaillac qui permettent l'optimisation du procédé de synthèse et des méthodes d'analyses.

Les lots **LP** sont des lots pilote conformes aux GMP. Ils fournissent de la matière pour les études cliniques et les toxicologies réglementaires.

## **8. ETUDES A REALISER**

Les études analytiques sont listées en fonction des lots sur lesquels elles doivent être réalisées. En complément de la mise à disposition de ces lots, les éléments et documents nécessaires à la mise en œuvre de ces études sont disponibles dans le dossier projet (cf Procédure « Dossiers projets » et mode opératoire « Utilisation des dossiers projets au développement analytique »):

Visa Assurance Qualité

REP : MODOP.GLC MNEMO : Révision	<b>PROCEDURE « ETUDES ANALYTIQUES A REALISER AU DA SUR UNE NEC ».DOC</b>	annule et remplace : REP : MNEMO : Révision
--	--	--

### 8.1 LOTES 0

Mise au point des méthodes analytiques	Concerne : -matières premières -intermédiaires et IPC -produit fini	-« <i>mise au point de méthodes</i> »: HPLC, GC , étude de solubilité, potentiométrie, identification des impuretés -« <i>rédaction d'un bilan d'essai ou d'un rapport d'étude</i> »
Consolidation des Contrôles en cours de fabrication	Au cours d'une réunion RCD	
Bilan des substances de référence envisageables	Analyses de structure et de pureté	« <b>Gestion Substances Référence Gaillac</b> »
Rédaction des monographies (avant approbation par l'AQ)	Avant transfert à l'industrialisation (pré-requis pour le 1 <sup>er</sup> lot clinique LP 110) : -monographies analytiques CMONOANA -consignes de prélèvement CCONSPRE -consignes de réception CRECEPT -spécifications CSPECIF	« <b>Rédaction des CSPECIF</b> » « <i>Rédaction et gestion des CCONSPRE et CRECEPT</i> » « <i>Rédaction des monographies analytiques</i> »
Rédaction du rapport d'étude	Rapport d'étude sur le développement déjà réalisé	« <i>Rédaction d'un bilan d'essai ou d'un rapport d'étude</i> »
Analytique ES 0	Réalisation des analyses sur le lot ES 0 concernant les matières premières, les intermédiaires, contrôles en cours de fabrication, et le produit fini	« <i>Rédaction des RA et CA</i> »
Rédaction du rapport de lot ES 0	Synthétise les données analytiques du lot ES 0	« <i>Rédaction d'un rapport de lot</i> »
Transfert à l'industrialisation	En vue du 1 <sup>er</sup> lot clinique LP 110. Check-list de l'ensemble des documents à transférer	« <i>Transfert à l'industrialisation</i> »

### 8.2 Lot LP 110

Les monographies ont été transférées à l'Industrialisation Analytique à qui le Développement Analytique apporte seulement une assistance.

### 8.3 Lot LP 120

Les monographies ont été transférées à l'Industrialisation Analytique à qui le Développement Analytique apporte seulement une assistance.

Visa Assurance Qualité

REP : MODOP.GLC MNEMO : Révision	<b>PROCEDURE « ETUDES ANALYTIQUES A REALISER AU DA SUR UNE NEC ».DOC</b>	annule et remplace : REP : MNEMO : Révision
--	--	--

#### 8.4 LOTS G0 et G1

Etudes de stabilités accélérées des matières premières	Mise en œuvre de certains stress-tests significatifs sur les matières premières afin de tester leur stabilité (test de résistance à l'humidité, aux variations de température). Permet l'obtention de données pour le cahier des charges et la définition des conditions de stockage.	<u>« Réalisation d'une étude de stress-tests »</u> <u>« Rédaction d'un bilan d'étude de stabilité »</u>
Mise au point des méthodes analytiques sur les matières premières	Matières premières nouvelle voie de synthèse : développement de méthodes analytiques en fonction des données fournies, des études de stabilité ainsi que des spécifications établies par le Développement chimique	<u>« Mise au point de méthodes »</u> : HPLC, GC , étude de solubilité, potentiométrie, identification des impuretés <u>« Rédaction d'un bilan d'essai ou d'un rapport d'étude »</u>
Spécifications des intermédiaires	Détermination des spécifications des intermédiaires de la nouvelle voie de synthèse en collaboration avec le Développement Chimique	<u>« Rédaction des CSPECIF »</u>
Mise au point des méthodes analytiques sur les intermédiaires et les contrôles en cours de fabrication	Intermédiaires et contrôles en cours de fabrication de la nouvelle voie de synthèse : développement de méthodes analytiques en fonction des données fournies, des études de stabilité et des spécifications	<u>« Mise au point de méthodes »</u> : HPLC, GC , étude de solubilité, potentiométrie, identification des impuretés <u>« Rédaction d'un bilan d'essai ou d'un rapport d'étude »</u>
Etude de stabilité sur les intermédiaires	Mise en œuvre de certains stress-tests (test de résistance à l'humidité, aux variations de température) sur les intermédiaires afin de déterminer leur stabilité ainsi que la durée et les conditions de leur stockage.	<u>« Réalisation d'une étude de stress-tests »</u> <u>« Rédaction d'un bilan d'étude de stabilité »</u>
Analyse du produit fini	Analyse en fonction des spécifications du produit fini synthétisé afin d'en évaluer la qualité	<u>« Rédaction des RA et CA »</u>
Etude de stabilité sur le produit fini	Mise en œuvre de stress-tests sur le produit fini afin de tester sa stabilité (test de résistance à l'humidité, à l'oxydoréduction, aux variations de pH et à celles de température) en coordination éventuelle avec le CDPF.	<u>« Réalisation d'une étude de stress-tests »</u> <u>« Rédaction d'un bilan d'étude de stabilité »</u>
Dossiers substances de référence	Détermination et identification des substances de référence. Analyses et rédaction des dossiers des substances de référence. Demande d'enregistrement comme SRG	<b>« Gestion Substances Référence Gaillac »</b>
Evaluation de	Etude de robustesse des méthodes mises au	<u>« Réalisation d'une étude</u>

Visa Assurance Qualité



REP : MODOP.GLC MNEMO : Révision	<b>PROCEDURE « ETUDES ANALYTIQUES A REALISER AU DA SUR UNE NEC ».DOC</b>	annule et remplace : REP : MNEMO : Révision
--	--	--

robustesse des méthodes analytiques	point sur les lots précédents concernant : -les matières premières -les intermédiaires/IPC -le produit fini (en coordination éventuelle avec le CDPF)	<i>de robustesse » « Rédaction d'un bilan d'essai ou d'un rapport d'étude »</i>
Rédaction des conditions opératoires sur l'ensemble des échantillons liés au lot	Rédaction d'un draft analytique de chacun des documents suivants : -monographies analytiques CMONOANA -consignes de réception CRECEPT -consignes de prélèvement CCONSPRE -spécifications CSPECIF	<i>« Rédaction des monographies analytiques » « Rédaction des CSPECIF » « Rédaction des CCONSPRE et CRECEPT »</i>
Rapport de lot G (partie analytique)	Reprend et synthétise l'ensemble des données analytiques sur le lot G0	<i>« Rédaction d'un rapport de lot »</i>
Rapport d'étude G	Synthétise l'ensemble des études et du développement de méthodes analytiques réalisé sur le lot G1	<i>« Rédaction d'un bilan d'essai ou d'un rapport d'étude »</i>

### 8.5 LOT ES 210

Identification des impuretés	Repérage et identification des impuretés de synthèse des intermédiaires et produit fini	
Analytique ES 210	Réalisation des analyses sur le lot ES 210 concernant les matières premières / intermédiaires et produit fini selon les monographies rédigées	<i>« Rédaction des RA et CA »</i>
Finalisation des monographies Matières Premières / intermédiaires / Produit Fini	Rédaction des monographies définitives Matières Premières / intermédiaires / Produit fini, puis signature par l'AQ, avant leur transfert vers l'industrialisation analytique pour le lot LP 210	<i>« Rédaction des monographies analytiques »</i>
Rapport de lot ES 210 (partie analytique)	Reprend et synthétise l'ensemble des données analytiques sur le lot ES 210	<i>« Rédaction d'un rapport de lot »</i>
Rapport d'étude ES 210	Synthétise l'ensemble des études et du développement de méthodes analytiques réalisé sur le lot ES 210	<i>« Rédaction d'un bilan d'essai ou d'un rapport d'étude »</i>
Transfert à l'Industrialisation analytique	Transfert des méthodes vers l'Industrialisation Analytique (check-list des documents à transférer)	<i>« Transfert à l'industrialisation »</i>

Visa Assurance Qualité

REP : MODOP.GLC MNEMO : Révision	<b>PROCEDURE « ETUDES ANALYTIQUES A REALISER AU DA SUR UNE NEC ».DOC</b>	annule et remplace : REP : MNEMO : Révision
--	--	--

### 8.6 Lot LP 210

Les méthodes ont été transférées à l'Industrialisation Analytique à qui le Développement Analytique apporte seulement une assistance.

## 9. RAPPORTS DE DEVELOPPEMENT

Le Développement Analytique fournit une aide sur demande au service réglementaire pour la rédaction des dossiers réglementaires.

Un rapport de développement établissant un bilan de l'ensemble du développement et des études réalisées peut être rédigé à deux étapes clés du développement :

- au moment de l'établissement de la preuve de concept par les études cliniques (fin de phase IIa)
- à la fin de tout le développement

⇒ *»Rédaction d'un rapport de développement »*

**Il reste à détailler les différentes études comprises dans « Mise au point des méthodes analytiques »**

**Concernant :** -les matières premières  
-les intermédiaires  
-le produit fini

**ANNEXE 4 :** Exemple d'une fiche « tâche » OPX :

Rédigée au Développement analytique pour expliciter chaque tâche à effectuer sur un projet dans ce service.

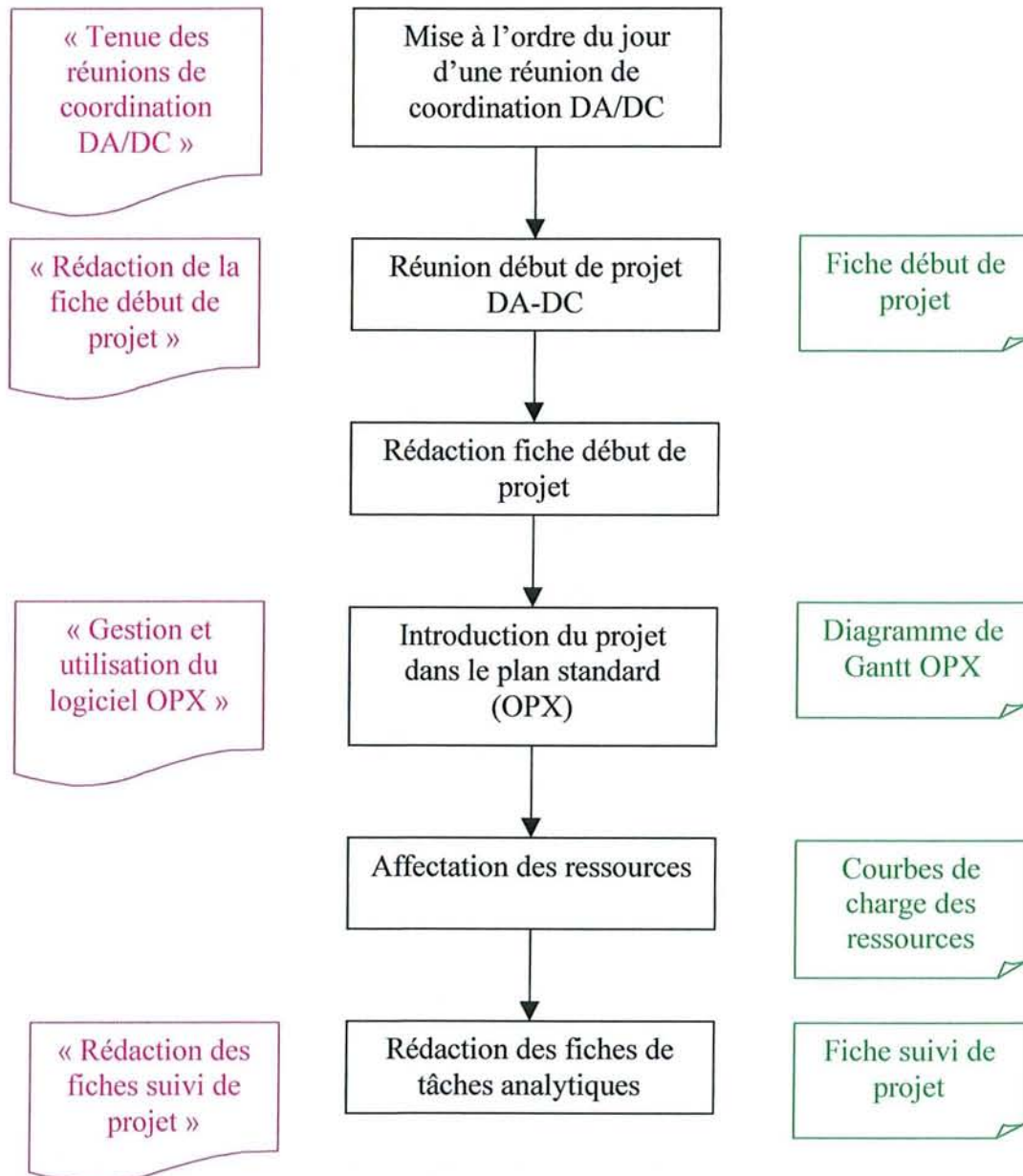
La fiche présentée est celle de la 1<sup>ère</sup> tâche (n° : 1.1.1.1.2.02 sur le WBS) appelée : « réunion début de projet et codage du projet ».

## •Réunion début projet + codage projet 1.1.1.1.2.02

◆Objectif : lancer le développement du sujet par une réunion début de projet entre le DA et le DC.

◆Prérequis : liste des documents nécessaires à la réunion  
⇒ voir Modop « Réunion début de projet »

◆Processus :



**ANNEXE 5 :** Tableau récapitulatif de l'ensemble des documents qualité à rédiger : exemple de la dernière version de ce tableau datant de juillet 2003.

**LISTE ACTUALISEE DES DOCUMENTS A REALISER SELON OPX**  
**10/07/03**

<b>Nom document</b>	<b>Commentaires</b>	<b>Contenu du document</b>	<b>Groupe de travail</b>
<b>« Rédaction de la fiche début de projet »</b>	Réunion début de projet : au cours d'une réunion de coordination -mise au point de la trame de la <b>fiche début de projet</b> par YGA et <b>rédaction du modop « rédaction de fiche début projet » au DC ??</b>	<b>Modop</b> avec trame expliquant la rédaction de la fiche	<b>YGA</b>
<b>« Tenue des réunions de coordination DA/DC »</b>	Accord avec le DC obtenu sur la tenue de réunions régulières Travail de coordination de YGA <b>Modop « tenue des réunions de coordination DC/DA » à rédiger</b> <b>Trame pour le compte-rendu ?</b>	<b>Modop</b> reprenant : -quelles sont ces réunions -quel est leur objet -quand ont elles lieu -fréquence -événement où -qui participe -comment et qui décide de l'ordre du jour -rédaction du compte-rendu (trame éventuelle compte-rendu)	<b>Groupe de travail DA/DC à créer (YGA)</b>
<b>« Tenue des réunions de coordination DA/IA »</b>	Tenue éventuelle de réunions de coordination DA/IA à voir <b>Rédaction du modop « tenue des réunions de coordination DA/IA » et du compte-rendu</b> (trame éventuelle) ⇒ même modop que réunions coordination DA/DC ?	<b>Modop</b> reprenant : -quelles sont ces réunions -quel est leur objet -quand ont elles lieu -fréquence -événement où -qui participe <b>-comment et qui décide de l'ordre du jour + CR</b>	<b>Groupe de travail DA/IA</b>
<b>« Tenue des réunions de service »</b>	Mise au point et <b>Modop à rédiger</b>	<b>Modop</b> décrivant la tenue des réunions de service internes au DA :	<b>Groupe de travail FBN/PLD /FGU</b>
<b>« Gestion de projet et utilisation d'OPX »</b>	<b>Procédure à réaliser avec le DC.</b> En cours :	<b>Modop</b> reprenant : -quest ce OPX ? -objectif -qui est responsable ? -qui a accès ? -qui entre les données ? -que fait on avec OPX ?	<b>En cours YGA / JMA/FBN /MNI</b>


« Rédaction des fiches suivi de projet analytique »	- <b>Instruction</b> expliquant ce que sont ces fiches et plus spécifiquement leur rédaction	<b>Instruction</b> reprenant : -que sont ces fiches ? -qui les écrit ? -qui les consulte ? -qui et comment on les met à jour -quand sont elles écrites -archivage -comment les rédige-t-on ? + Trame à remplir	<b>A continuer</b>
« Etudes analytiques à réaliser au DA sur une NEC »	1 <sup>ère</sup> mission du DA (plan qualité) <b>Ebauche à finaliser</b>	<b>Procédure</b> décrivant la mission 1 du DA : le développement d'un nouveau projet chimie PFM.	<b>En cours ALO</b>
« Recherche bibliographique et demande de documentation »	<b>Groupe de travail à créer FBN/PLD/FGU</b>	<b>Modop</b> décrivant comment mener une recherche bibliographique, comment réaliser une demande de documents auprès du service documentaire central de Pierre Fabre et comment rédiger une synthèse biblio :	<b>Groupe de travail FBN-PLD-FGU à créer Voir avec NCH</b>
« Gestion des demandes d'analyses et réception des échantillons au DA »	<b>A finaliser</b>	<b>Modop</b> décrivant le circuit de l'échantillon au DA	A finaliser et signer
« Rédaction des CA et des RA »	<b>A finaliser</b>	<b>Modop</b> décrivant la rédaction des résultats et le circuit de signatures	A finaliser et signer
Archivage au développement analytique	<b>Revoir complètement l'ébauche</b>	<b>Modop</b> détaillant la manière dont sont archivés tous les documents au DA (papier et informatique)	<b>En cours</b>
« Utilisation et gestion de la base de données analytique »	-1 <sup>ère</sup> Ebauche de la procédure en cours -Modop à voir avec DCA	<b>Procédure</b> décrivant la base de données échantillons analytiques <b>Modop</b> décrivant le fonctionnement de la base	<b>Procédure en cours Modop : voir avec DCA</b>
« Développement de méthodes »	<b>Modop</b> détaillant la manière de développer une méthode analytique	Plusieurs types selon le type de méthode et la technique envisagée : -GC -HPLC -potentiométrie -étude de solubilité	A créer dans un <b>groupe de travail FGU PLD FBN</b>

« Réalisation d'une étude de stress-tests »	<b>Modop à rédiger + compte-rendu à rédiger (trame à créer) « bilan d'étude de stabilité » par PLD/FGU</b>	<b>Modop</b> décrivant la réalisation de stress-tests : -choix des paramètres -qui ? -quand ? -comment ? -rédaction du protocole d'étude -rédaction du bilan d'étude <b>Trame</b> pour un compte-rendu d'étude : « <b>bilan d'étude de stabilité</b> »: <b>BES</b> tab	<b>Groupe de travail PLD/FGU</b>
« Réalisation d'une étude de robustesse »	<b>Modop +trame du compte-rendu à rédiger par PLD/FGU</b>	<b>Modop</b> décrivant la réalisation d'une étude de robustesse : -choix des paramètres -qui ? -quand ? -comment ? -rédaction et archivage du compte-rendu <b>Trame</b> pour le <b>compte-rendu</b> d'étude	<b>Groupe de travail PLD/FGU</b>
« Identification des impuretés »	<b>Modop à rédiger par PLD/FGU</b>	<b>Modop</b> décrivant le processus d'une étude d'identification des impuretés	<b>Groupe de travail PLD/FGU</b>
« Gestion des SRG »	Revoir le BMODOP F010030 en parlant de cette réunion SRG : travail du LCQ		<b>A revoir en groupe de travail avec LCQ</b>
« Rédaction des CSPECIF »			<b>En cours de validation</b>
« Rédaction des CCONSPRE et CRECEPT »	<b>Modop</b> reprenant les consignes de réception des matières premières et les consignes de prélèvement des échantillons <b>Modop existants mais à revoir en groupe de travail</b>	<b>Trame générale à revoir +modop à revoir</b>	<b>En cours groupe de travail</b>
« Rédaction des monographies »	<b>Modop</b> décrivant la rédaction des monographies et le circuit de signatures <b>Ebauche déjà créée mais à revoir complètement en fonction des TOS et CSPECIF.</b>	<b>Trame + Modop à revoir entièrement</b>	<b>En cours : groupe de travail</b>



« Rédaction des bilans d'essai et des rapports d'étude analytique »	Rédaction de <b>bilans d'essai</b> (internes) et des <b>rapports d'étude</b> (diffusables à l'extérieur) à la fin d'une série d'analyses : <b>Modop décrivant la rédaction de ces dossiers en cours</b> <b>Trames FAITES</b>	<b>Modop</b> Trame à remplir :	<b>A finaliser</b>
« Rédaction des rapports de développement de développement »	Rédaction de <b>rapports de développement</b> aux jalons clés du développement : -preuve de concept -fin du développement	<b>Modop</b> : synthétise tout le développement effectué	<b>Groupe de travail à créer</b>
« Rédaction d'un rapport de lot »	<b>Groupe de travail IA-DA en cours</b>	<b>Modop</b> : formalise la rédaction des rapports de lot Trame	<b>En cours</b> <b>Groupe de travail DA-IA-I</b> <b>Voir avec SRO</b>
« Transfert à l'industrialisation »	<sup>2</sup> Groupe de travail <b>en cours</b> pour la rédaction d'un <b>modop</b>	<b>Modop</b> décrivant : -la liste des documents à transférer -qui transfère à qui -comment : (réunion ?) -quand	En cours : <b>groupe de travail DA-IA</b> <b>Voir avec FCI</b>
« Libération des lots ES »	Groupe de travail pour formaliser cette libération : <b>FBN/MNI</b>	Modop décrivant la libération des lots ES réalisée par le DA et le DC	<b>Groupe de travail : FBN-MNI</b>
« Conservation des échantillons »	Réfléchir si rédaction de ce modop	Modop décrivant : -combien de temps conserver les échantillons ? -où les conserver ? -quand les jeter ?	<b>Groupe de travail</b>

**ANNEXE 6 :** Exemple de document qualité rédigé :  
Trame de rédaction de la fiche de suivi de projet (incluse dans un mode opératoire).

 Pierre Fabre	<b>Développement Analytique</b> <b>I.R. PIERRE FABRE</b> ☎ : 05.63.81.24.00 Fax : 05.63.57.32.07		<b>FICHE SUIVI PROJET</b>  <b>CODE PROJET</b> CODE CH
	Resp. Projet <i>Responsable projet au DA</i> Date de création <i>Date création fiche</i> Affectation <i>Client</i>	Date de révision <i>Date de la dernière version en vigueur</i> Indication <i>Indication pharmacologique</i>	

### LE PROJET

Définition du projet : *Objectifs et principales étapes du développement de la molécule*

Objectif analytique : *Objectifs à atteindre au niveau analytique au cours du développement réalisé*

### LES CONTRAINTES

Délais / échéances : *échéances à respecter concernant le développement analytique (production de lots, jalons...)*

CRI / Financement : *contrainte financière identifiée à respecter  
Inscrire le CRI cible et le CRI calculé si connu.*

Méthodes analytiques à utiliser : *méthodes analytiques ou techniques particulières imposées par le client à utiliser lors du développement de la molécule*

Matériel analytique particulier : *matériel analytique spécial à prévoir pour le développement de la molécule (prévoir réservation, location, sous-traitance...)*

Formations du personnel à envisager : *formations à envisager pour le personnel concernant les techniques ou les méthodes analytiques particulières et/ou du matériel analytique spécial à employer*

Point sécurité-environnement : *précautions particulières à prendre du point de vue sécurité des manipulations et sauvegarde de l'environnement en relation avec les FDS des matières premières et des réactifs*



**LISTE DES TACHES :**

<b>Tâches</b>  <i>Identification de la tâche</i>	<b>Tech. Resp.</b> <i>Nom du technicien responsable</i>	<b>Délais / dates</b> <i>Dates ou délais à respecter</i>	<b>Enregistrements</b> <i>Documents rédigés suite à cette tâche</i>
<b>MP (Matières Premières)</b>			
<b>IPC &amp; Int (In Process et Intermédiaires)</b>			
<b>PF (Produit Fini)</b>			
<b>Stabilités</b>			
<b>Etudes diverses</b>			
<b>Rédaction de documents</b>			
<b>Transfert des méthodes (IA)</b>			
<b>Collaboration réglementaire</b>			

# BIBLIOGRAPHIE

**1. AFITEP**

Le Management de Projet : principes et pratiques  
Afnor gestion, 1994, 218p.

**2. AFNOR**

Normes ISO 9000 version 1994  
Afnor éditions, 1994, 12p.

**3. AFNOR**

Normes ISO 9000 version 2000  
Afnor éditions, 2000, 24p.

**4. AFNOR**

Norme ISO/CEI 17025  
Afnor éditions, 2000, 28p.

**5. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : ex « Agence du Médicament »)**

Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)  
Editions des Journaux Officiels, 1998, 151p.

**6. AMGHAR A.**

Management de projets  
Editions J.C.I inc., 2002, 338p

**7. ANDREONI V., BILAK Y., BUKUMIRA M., HALFER D., LYNCH-STAPLETON P. et PEREZ C.**

Project management : putting continuous quality improvement theory into practice.  
J. Nurs. Care Qual., 1995, 9, 3, 29-37

**8. BODE P.**

Quality and project management for scientific research in INAA  
J. Radioanal Nucl.Ch., 2000, 245, 1, 133-135

**9. BOUGARET J.**

La galénique dans le processus de R et D pharmaceutique  
Conférence à la Faculté de Pharmacie de Toulouse, 17/01/2003, 46p.

**10. CHRISTIAN J. B.**

The project management memory jogger : a pocket guide for project team  
Chem. Eng. Prog., 1998, 94, 11, 75

**11. EICHENBERGER J.**

Project management, part II

AAOHN Journal (American Association of Occupational Health Nurses),  
1998, 46, 2, 96-98

**12. EICHENBERGER J.**

Project management, part III

AAOHN Journal (American Association of Occupational Health Nurses),  
1998, 46, 5, 268-270

**13. HEFNER D., MALCOLM C.**

15 essential steps of information technology project management

Healthcare Financ. Manag., 2002, 56, 2, 76-78

**14. HILTERBRAND C.**

Developing and improving management skills

J. of AHIMA (American Health Information Management Association),  
1997, 68, 10, 40 + 42-43

**15. HUGHES G.**

The value of project management expertise

J. of AHIMA (American Health Information Management Association),  
2000, 71, 10, 72-73

**16. INTERNATIONALE CONFERENCE OF HARMONISATION (ICH)**

Good Manufacturing Practice guide for active pharmaceutical ingredients

ICH, 2000, 44p

**17. KENNEDY T.**

Pharmaceutical project management

Drugs Pharm. Sci., 1998, 86, 282p.

**18. KORSMEYER R. W.**

Books review

J. Control. Release, 1999, 57, 101-103

**19. LAROUSSE**

Le petit Larousse Illustré 2001

Editions Larousse, 2001, 1189p.

**20. LENZ E. R.**

Strategies for successful research project management

Nurs. leadership forum, 1999, 4, 1, 26-31



**21. LOVE S.**

Project management issues

TAPPI Journal (Technical Association for the Pulp, Paper Industry),  
1998, 81, 11, 87-89

**22. MADERS H-P**

Comment manager un projet

Editions d'organisation, 1998, 127p.

**23. MAISONNEUVE T., JONVEL P. ET GASPAR G.**

Assurance qualité : guide de méthodologie pratique

Merck S.A. France, 1999

**24. MINISTERE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITE**

Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)

Editions des Journaux Officiels, 2000, 17p.

**25. MORRIS P.**

Keep it on track

Chemistry and industry, 1999, 18, 710-711

**26. O'NEILL J.**

Project Management

Health Manag. Tech., 2001, 22, 6, 32

**27. PERCE K. H.**

Project management skills

AAOHN Journal (American Association of Occupational Health Nurses),  
1998, 46, 8, 391-403 + 404-405

**28. PHARMACOPEE EUROPEENE**

Guide technique pour l'élaboration des monographies, 3ème édition

Pharmacopée Européenne, 1999, 89p.

**29. RADVILA P.**

Concepts of Quality Management and Quality Assurance in Analytical Research Projects  
and non routine analysis

In : Qual. Chem. measurement par B. Neidhart, 2001, p.23-30

**30. ROBINSON D.**

Good Manufacturing Practice in chemical development

Congrès international, 8-10 février 2002, Hilton Avisford Park, Arundel, West Sussex, UK  
Scientific update, 298p.

**31. ROSENTRATER G.**

Preliminary and final engineering (scopes of work)  
Chem. Eng. Prog., 2001, 97, 12, 74-77

**32. SCHULZ E.**

Managing informatics : software, project management or people ?  
Health Info. Manag., 1998/99, 28, 4, 201

**33. SMITH G. R.**

Project leadership : why project management alone doesn't work  
Hosp. Mat. Manag. quarterly, 1999, 21, 1, 88-92

**34. SPATH P.**

Organisation key to good project management  
Hosp. peer review, 2001, 26, 9, 121-1222 + 127-128

**35. STROMSIKOVA D., SKACKOVA D.**

Searching excellence in project management  
Bratislavske lekarske listy, 2001, 102, 5, 253-259

**36. SULKLAPER I.**

Le guide du responsable de laboratoire  
Editions Weka, 2003,.

**37. VINSON J. M., KECK O. D., BASU P.K., HOUSTON B.R., MOCKUS L. et NOREN A.R.**

Pilot plant operations in pharmaceutical research and development in the next century  
Aiche symposium series, 1998, 320, 171-177

**38. WALKER L. E.**

Advantages of risk-based project management  
Occup. Health Safety, 2001, 70, 9, 161-163 + 226

**39. WASESCHA D.**

Umsetzung der MPP Anforderungen im Anlagenbau  
Chimia, 2000, 54, 12, 717-720

**40. WHITE T.**

Maximising R D productivity  
Am. Chem. Society, 2002, 224, 10

**41. ZENDER A.**

Project management-building a process  
Journal of AHIMA (American Health Information Management Association),  
1997, 68, 8, 12-13

**42. ZIMMER B. T.**

Project management

Hosp. Mat. Manag. quarterly, 1999, 21, 1, 93-99

**43. ZIMMER B. T.**

Project management : a methodology for success

Hosp. Mat. Manag. quarterly, 1999, 21, 2, 83-89

**44. ZIMMER B. T., SMITH G.**

Tools from the implementation workbench : a project manager's survival kit

Hosp. Mat. Manag. quarterly, 1998, 19, 4, 62-70

**SITES INTERNET :**

45. <http://www.afitep.fr/> : site de l'association francophone pour le management de projet
46. <http://www.legifrance.gouv.fr> : site officiel du service public de la diffusion du droit en France : Code de la Santé Publique
47. <http://www.pmi.org/>: site du Project Management Institute : organisme américain pour la promotion de la gestion de projet
48. <http://www.planisware.com/>: site officiel de la société Planisware qui fabrique le logiciel de gestion de projet OPX 2 pro
49. <http://www.pierre-fabre.com/>: site officiel des laboratoires Pierre Fabre.

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
---------------------------	----------

## **1<sup>ère</sup> PARTIE**

<b>LA GESTION DE PROJET</b> .....	<b>3</b>
-----------------------------------	----------

<b>I. GENERALITES</b> .....	<b>4</b>
-----------------------------	----------

A. DEFINITIONS.....	4
---------------------	---

1. Projet.....	4
2. Management de projet.....	5
3. Qualité.....	6
4. Planification.....	6

B. HISTORIQUE DU MANAGEMENT DE PROJET.....	7
--	---

1. Un peu d'histoire.....	7
2. Contexte actuel.....	7

C. LA TRIPLE CONTRAINTE.....	8
------------------------------	---

D. QQQQCP.....	8
----------------	---

1. Qui ?.....	8
2. Quand ?.....	9
3. Ou ?.....	9
4. Combien de temps ?.....	9
5. Pourquoi ?.....	9
6. Pourquoi le management de projet est-il important ?.....	10
7. Inconvénients du management de projet.....	10

E. LES PARTICIPANTS AU MANAGEMENT DE PROJET.....	11
--	----

1. Le manager de projet.....	11
------------------------------	----

1) Ses missions.....	11
----------------------	----

2) Ses qualités.....	12
----------------------	----

3) Conclusion.....	13
--------------------	----

2. L'équipe projet.....	13
-------------------------	----

3. Les ressources.....	15
------------------------	----

4. Les bénéficiaires et utilisateurs.....	17
---	----

5. Les soutiens du projet.....	18
--------------------------------	----

1) animateur.....	18
-------------------	----

2) Direction.....	18
-------------------	----

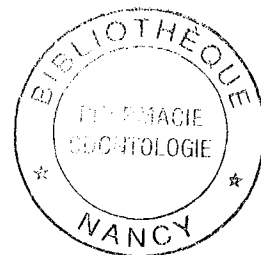
3) Partenaires.....	18
---------------------	----

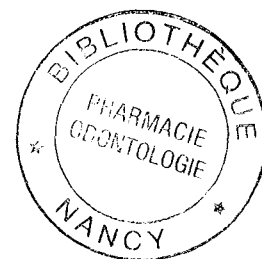
4) Autres services.....	19
-------------------------	----

6. Le comité de direction.....	19
--------------------------------	----

7. La direction.....	19
----------------------	----

F.	LES FORMES D'ORGANISATION POSSIBLES .....	20
1.	Le projet avec « facilitateur » .....	20
2.	Le projet avec « coordinateur » .....	20
3.	Le projet « matriciel » .....	21
4.	Le projet en « task-force » .....	22
G.	CONSTRUCTION ET REALISATION DU PROJET .....	22
1.	Naissance et conception du projet .....	23
2.	Formalisation des objectifs .....	23
3.	Faisabilité .....	24
4.	Identification des participants .....	24
5.	Planification .....	25
1)	Mise en place du plan .....	25
2)	Objectifs de la planification .....	26
3)	Identification des tâches .....	27
4)	Structuration du projet .....	29
5)	Apports d'un logiciel de planification .....	30
6.	Exécution .....	32
7.	Fin du projet .....	34
H.	AMELIORER LE MANAGEMENT DE PROJET .....	34
I.	LES OUTILS .....	35
1.	WBS (Working Breakdown Structure) .....	35
2.	Diagramme de GANTT .....	36
3.	PERT/CPM .....	36
1)	le chemin critique .....	36
2)	Les marges .....	37
3)	Le diagramme de PERT .....	37
4.	Autres outils .....	38
J.	LES CONTRAINTES .....	39
1.	La contrainte de temps .....	39
2.	Contrainte budgétaire .....	39
3.	Communication .....	41
4.	Assurance Qualité dans le management de projet .....	42
5.	Connaître les causes d'échec .....	43
6.	Management des risques .....	44





## **2<sup>ème</sup> PARTIE**

### **LA GESTION DE PROJET EN DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE.....46**

#### **II. GENERALITES SUR LA RECHERCHE ET LE DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX MEDICAMENTS .....47**

##### **A. LA GESTION DE PROJET EN DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE 47**

1. Généralités sur le développement pharmaceutique .....47
2. Les étapes du développement pharmaceutique.....48
  - 1) Développement industriel .....52
  - 2) Galénique .....52
  - 3) Etudes toxicologiques préliminaires.....53
  - 4) Etudes cliniques.....53
3. Caractéristiques du développement pharmaceutique .....55
4. Les risques d'Échec en développement pharmaceutique .....57
  - 1) Probabilités d'échec.....57
  - 2) Les causes des échecs en développement.....58
5. Conclusion .....59

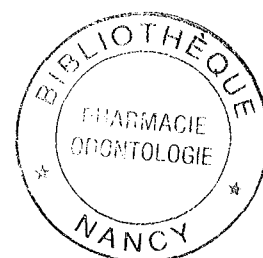
##### **B. PLANIFICATION DU PROCESSUS DE DEVELOPPEMENT .....60**

1. Généralités .....60
2. Définition des objectifs du développement .....61
3. Choix de l'organisation .....63
4. Mise au point du planning de développement .....63
  - 1) Objectifs de la planification du développement.....63
  - 2) Conception du plan.....64
  - 3) Plan initial .....65
  - 4) Optimisation du planning.....66
  - 5) L'utilisation de logiciels informatiques de planification .....66
5. L'introduction du management de projet dans le service de développement.....66

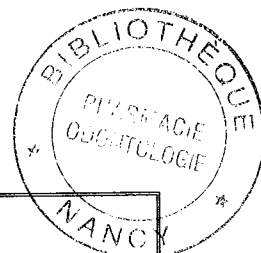
##### **C. APPLICATION PRATIQUE AU DEVELOPPEMENT AU SEIN DU GROUPE PIERRE FABRE.....67**

1. Présentation du Groupe Pierre FABRE.....67
2. Présentation du site « PLANTES & INDUSTRIE ».....67
3. Présentation du Développement Analytique.....71
  - 1) Le Développement Analytique .....71
  - 2) Les caractéristiques du travail au Développement Analytique.....71

3) La Qualité au Développement Analytique.....	72
4) Organisation au Développement Analytique.....	73
D. LA COORDINATION DE PROJETS CHEZ PIERRE FABRE.....	76
1. Nécessité de la coordination des projets.....	76
2. Avantages et inconvénients de la coordination de projets.....	77
3. Les moyens utilisés.....	77
E. MISE EN PLACE DE OPX ET DE LA COORDINATION DE PROJETS AU SEIN DU CDCI.....	78
1. Généralités sur OPX.....	78
2. Mise en place du logiciel OPX.....	79
1) Les différents plans standards.....	79
2) Les différentes étapes de la mise en place de OPX.....	80
3. Mise en place d'un système documentaire Qualité associé.....	83
1) Nécessité du travail documentaire.....	83
2) Description des fiches de tâches.....	84
3) Rédaction de documents Qualité.....	84
4) Conclusion.....	87
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>88</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>98</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>104</b>



**DEMANDE D'IMPRIMATUR**



**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN PHARMACIE**

Présenté par **Aude LOUYOT**

Sujet :

**La gestion de projet en développement  
pharmaceutique :  
Application au développement industriel de  
principes actifs**

Jury :

Président : Mr A. NICOLAS, Professeur

Juges : Mme F. BRUNE, Dr en Pharmacie  
Mr V. LOPPINET, Professeur  
Emérite

Vu,

Nancy, le 18/08/2003

Le Président de Thèse,

**Mr A. NICOLAS,**  
Professeur

Vu et Approuvé,

Nancy, le 18/08/2003

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie de  
l'Université Henri Poincaré

**Chantal FINANCE**

n° 1712

Vu,

Nancy, le 21 août 2003

Le Président de l'Université Henri Poincaré –  
Nancy I

**Claude BURLET**





N° d'identification :

**LA GESTION DE PROJET EN DEVELOPPEMENT  
PHARMACEUTIQUE :  
APPLICATION AU DEVELOPPEMENT INDUSTRIEL DE  
PRINCIPES ACTIFS**

**Thèse soutenue le 05 septembre 2003**

**Par Aude LOUYOT**

**RESUME :**

La gestion de projet est une méthode organisationnelle de plus en plus utilisée dans les entreprises. Elle a pour objectif de les aider à optimiser les moyens ainsi qu'à réduire les coûts et les délais nécessaires à la réalisation d'un projet. Cette technique a fait son entrée au sein de l'industrie pharmaceutique où elle est devenue indispensable au management des projets en développement. Le Développement Pharmaceutique est le processus qui va permettre à une molécule issue de la recherche de pouvoir être commercialisée en tant que médicament. C'est une étape longue, difficile et coûteuse qui implique de multiples partenaires. C'est pourquoi, la gestion de projet est susceptible d'améliorer son organisation et son fonctionnement. Un exemple pratique de déploiement de cette technique au sein d'un laboratoire de développement industriel de principes actifs, viendra illustrer cette thèse.

**MOTS CLES :**

**DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE – GESTION DE PROJET –  
OUTILS DE MANAGEMENT – INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<b>BRUNE Frédérique</b>	<b>Développement Analytique Institut de Recherche Pierre FABRE</b>	<b>Expérimentale</b> <input checked="" type="checkbox"/>  <b>Bibliographique</b> <input type="checkbox"/>  <b>Thème</b> - 1 & 3

**Thèmes**

**1 - Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 – Biologie**

**2 – Hygiène / Environnement  
4 – Alimentation / Nutrition  
6 – Pratique professionnelle**