



UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

LOUVAIN SCHOOL OF MANAGEMENT

« L'analyse dynamique de l'impact d'un changement sur la supply chain l'Infanrix hexa SAE/SAE, via une simulation à événements discrets ».

CONFIDENTIEL

Promoteur : Pierre Semal

Mémoire-projet présenté par Demortier Jonathan

en vue de l'obtention du titre de

Master 120 crédits en ingénieur de gestion

ANNEE ACADEMIQUE 2015-2016

Avant-propos

Je voudrais tout d'abord remercier tous ceux qui ont rendu ce mémoire possible.

Je voudrais exprimer ma gratitude envers Benjamin Lagache et Jean-Louis Horlait, mon maître de stage et un QRM leader, pour tout le temps qu'ils m'ont consacré. Leur disponibilité et leur écoute m'ont permis d'avoir un bon aperçu de la supply chain de GSK.

Je tiens également à remercier Perrine Hallet ainsi que tout le personnel de GSK Vaccines pour leur accueil et pour m'avoir aidé à collecter toutes les données nécessaires à la réalisation de ce mémoire.

Je tiens tout particulièrement à remercier mon promoteur, Pierre Semal, qui m'a accompagné tout au long de ce travail en m'aidant à mieux définir le sujet du mémoire et à choisir la direction la plus appropriée de l'étude, mais aussi en assurant le suivi et une disponibilité pour répondre à mes questions.

Finalement, je voudrais exprimer ma gratitude envers Alain Desauvage et Carine van Vaerenbergh pour leur temps consacré à la relecture de ce travail.

« Quand l'université et le monde professionnel se rencontrent, il convient d'aborder la thématique des synergies entre :

- d'une part un étudiant, à la recherche d'un premier contact du monde du travail, qui doit délivrer une thèse de fin d'année et,
- d'autre part une entreprise, à la recherche d'un appui académique, pour analyser une problématique via un regard externe.

Par ailleurs, cette synergie ne peut fonctionner que si une collaboration constructive est établie.

Après une première partie d'on-boarding, Jonathan s'est rapidement imprégné de la complexité du manufacturing, et s'est attaqué à la modélisation de celui-ci.

Cette étape a été réalisée par itérations successives avec plusieurs vérifications pour l'alignement du modèle à la situation réelle.

Après validation, Jonathan a pu simuler différents scénarii qui ont permis de confirmer certaines intuitions et pourront ainsi aider à améliorer certains processus décisionnels.

Lors de cette thèse, on a pu remarquer les qualités de Jonathan. Je citerai tout particulièrement son écoute active, sa capacité d'assimilation, son esprit d'analyse, son élaboration d'options et son aptitude à conclure. »

Jean-Louis Horlait, QRM leader à GSK.

Table des matières

Introduction	1
Chapitre 1 : La problématique.....	3
1.1 Définition	3
1.2 L'intérêt de la problématique	5
1.3 L'intérêt d'une analyse dynamique	5
1.4 L'intérêt de réaliser une simulation à événements discrets.....	7
Chapitre 2 : L'entreprise GSK Vaccines	11
2.1 Son histoire.....	11
2.2 GSK aujourd'hui	11
2.3 Qu'est-ce qu'un vaccin ?.....	11
2.4 Le processus de production d'un vaccin	12
2.4.1 Le développement	12
2.4.2 La fabrication	13
2.5 Un programme d'amélioration continue chez GSK.....	14
Chapitre 3 : La méthodologie.....	18
Chapitre 4 : La formulation du problème.....	22
4.1 Les objectifs	22
4.1.1 L'intérêt de pouvoir analyser les différents paramètres	23
4.2 Les mesures de performances	24
4.3 Délimitation du scope.....	25
4.4 Les ressources nécessaires et le temps disponible	27
Chapitre 5 : La collecte d'informations et de données ainsi que la création de l' « assumptions document »	28
5.1 La collecte d'informations.....	28
5.2 Récoltes de données	28
5.3 Le choix des inputs.....	29
5.3.1 Générer des nombres aléatoires.....	29
5.3.1 Choisir les distributions appropriées	30
5.4 La granularité du modèle.....	32
5.5 Assumptions document	33
Chapitre 6 : tester la validité de l' « assumptions document » :.....	40
Chapitre 7 : la programmation du modèle.....	42
7.1 Descriptif du modèle réalisé.....	43
7.2 La vérification du modèle	46

Chapitre 8 : La validité du modèle	49
Chapitre 9 : le design, la réalisation et de l'analyse des simulations	50
9.1 : La warm-up période :	51
9.2 : L'horizon de temps	52
9.3 : Le nombre d'itérations à réaliser.....	53
9.4 La simulation de la situation initiale	53
9.5 La simulation de la réduction du temps standard de production dans le MRP	54
Chapitre 10 : La présentation des résultats.....	56
Conclusion.....	58
Bibliographie	60
Site web	60
PowerPoint GSK	61
Articles scientifiques, Revues & Livres	62

Table des illustrations

Figure 1 : Pyramide représentant la différenciation des vaccins par étapes.....	4
Figure 2 : l'avantage de réaliser une analyse dynamique	6
Figure 3 : Vue d'ensemble de la fabrication d'un vaccin	13
Figure 4 : "Response Time Spiral"	14
Figure 5: Vue d'ensemble des étapes de productions d'un vaccin prises en compte	26
Figure 6: Graphique d'une distribution empirique	32
Figure 7: Graphique d'une distribution empirique lissée	32
Figure 8 Vue d'ensemble du système modélisé	32
Figure 9 Modèle Conceptuel.....	33
Figure 10 : Première ébauche du modèle conceptuel.....	40
Figure 11: Deuxième ébauche du modèle conceptuel	41
Figure 12 : Troisième ébauche du modèle conceptuel ¹⁸	41
Figure 13 : Vue final du modèle conceptuel	41
Figure 14 : Représentant l'approche par itération	42
Figure 15 : Vue du modèle sur Anylogic.....	43
Figure 16 : représentant la fonction "NbDLess"	44
Figure 17 : Représentant la fonction "BetterDistr"	44
Figure 18 : Vue des données dans Anylogic	45
Figure 19 : Paramètres utilisé dans la programmation du modèle	45
Figure 20: Relation entre la confiance acquise et le coût associé	46
Figure 21: Utilisation de switchs pour la vérification du modèle	47
Figure 22: Exemple d'une vérification manuelle réalisée.....	47
Figure 23 : Mise en évidence de l'étape pour laquelle il est nécessaire d'avoir des encours	51
Figure 24 : Output temps pris pour l'étape formulation - filling	51

<i>Figure 25: Distribution du Stock Final Container Situation Initiale</i>	56
<i>Figure 26 : Distribution du Stock Final Container lors de la réduction du temps standard de production</i>	56
<i>Figure 27: Comparaison de l'évolution du Stock Final Container de 2 simulations de J-17 à J- 22</i>	56

Introduction

GSK est une entreprise mondiale dans le domaine de la santé se divisant en 3 branches principales : Pharmaceuticals, Consumer Healthcare et Vaccines. Elle est présente dans plus de 150 pays avec, notamment, 84 sites de production et 5 vastes centres de recherche et développement.

La division « Vaccines » représente 14% du chiffre d'affaires de GSK et est l'une des plus importantes entités de ce domaine au monde. Elle permet de sauver des vies tous les jours, en distribuant plus de 2.5 millions de vaccins par jour dans plus de 170 pays.

L'Infanrix Hexa est un des vaccins phare de GSK. Il s'agit d'un vaccin essentiel qui protège contre la poliomyélite, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'*haemophilus influenzae* de type B et l'hépatite B. Malheureusement, à ce jour, GSK Vaccines n'a pas les moyens de distribuer ce vaccin à tous ceux qui le désirent. C'est pourquoi GSK Vaccines a entrepris un programme d'amélioration continue en 2015 appelé « Quick Response Manufacturing » consistant à réduire le temps de production, communément appelé « lead time » afin d'être capable de sauver plus de vies.

Alors que des améliorations ont déjà été réalisées ici et là, il est difficile pour GSK Vaccines, au vu de la variabilité élevée présente dans ses processus de production et limité par ses outils d'analyse statique, de quantifier l'impact de celles-ci. C'est pourquoi GSK Vaccines est intéressé par « l'analyse dynamique de l'impact d'un changement sur la supply chain de l'Infanrix hexa SAE/SAE ». C'est à ce besoin que ce mémoire entend répondre en proposant une simulation à événements discrets permettant cette analyse.

Avant de rentrer dans le vif du sujet, il est important de bien expliquer la problématique à laquelle nous faisons face, les raisons de répondre à celle-ci par la création d'une simulation ainsi que le contexte dans lequel la problématique a été posée. C'est pourquoi la première partie de ce mémoire sera dédiée à ces 3 différents points.

Dans un second temps, nous exposerons la méthodologie en 7 étapes suivie pour la réalisation d'une étude sur base d'une simulation, ainsi qu'un descriptif de la simulation réalisée et le détail de ces différentes étapes.

Chapitre 1 : La problématique

1.1 Définition

Le but de ce mémoire est donc de réaliser :

« L'analyse dynamique de l'impact d'un changement sur la supply chain l'Infanrix hexa SAE/SAE, via une simulation à événements discrets ».

Plus précisément, nous voulons modéliser la supply chain de l'Infanrix hexa formuler et pacquer à Saint Amand des Eaux¹ sur un programme de simulation (Anylogic), afin d'être capable de visualiser l'impact de différents changements sur le Stock Final Container.

Dans cette optique, GSK Vaccines est tout particulièrement intéressé par l'impact sur le Stock Final Container de 4 paramètres : les temps de Release Formulation et Filling, l'objectif de Stock Final Container, la probabilité qu'un batch soit défaillant et le changement d'un temps standard de production dans son MRP² (Material Requirement Planning).

Le Stock Final Container est celui qui va être utilisé lorsqu'une commande va être introduite. En effet, il n'est pas possible d'accumuler un stock plus tard dans la supply chain, à cause du trop grand nombre de différenciations existantes par la suite. Il y a donc 298 produits différents stockés au Final Container qui se différencient en 1332 produits finaux par la suite, à cause des spécifications demandées par les différents pays (langues, packaging,...)

¹ Site de production de GSK Vaccines

² Material Requirement Planning := programme de planification

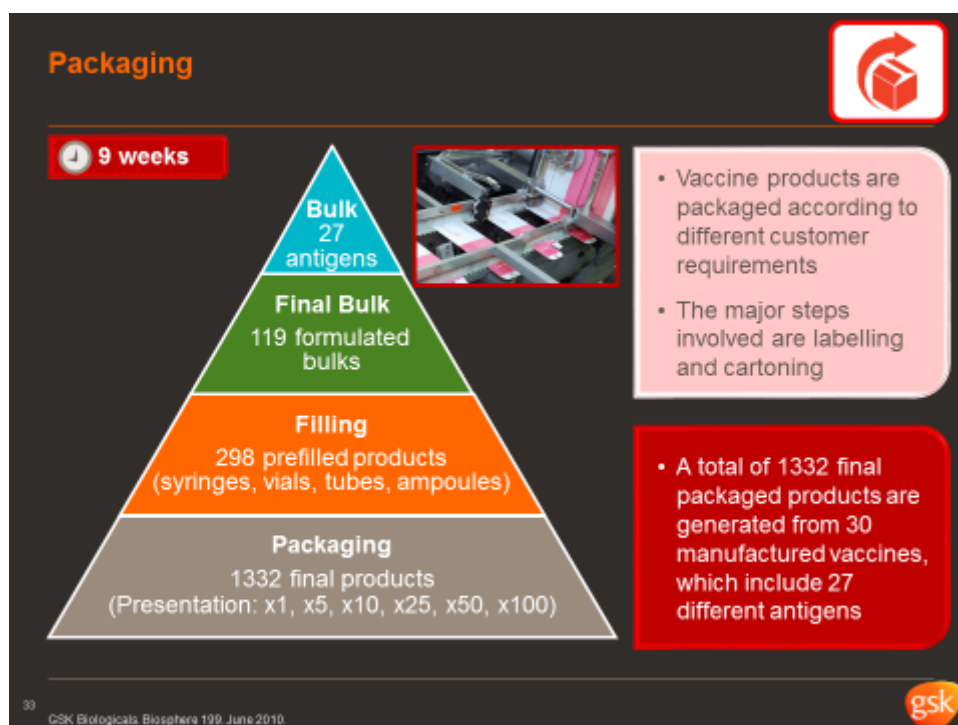


Figure 1 : Pyramide représentant la différenciation des vaccins par étapes.³

Les temps de Release Formulation-Filling constituent un point clé dans la production des vaccins car ceux-ci sont très variables et peuvent prendre plus de 150 jours, soit presque 50% du temps de production total.

La probabilité qu'un batch soit défaillant est aussi un paramètre impactant grandement le processus de production. Les vaccins sont produits par lots de très grande taille, en moyenne des lots de 400 000 doses. Lorsque ceux-ci sont déclarés défaillants, c'est non seulement une perte sèche de 400 000 doses, mais aussi de capacité de production.

Le changement d'un paramètre de planification dans le MRP constitue un des objectifs principaux de programme de Quick Response Manufacturing mis en place. En effet, c'est en réduisant le paramètre de planification, qu'on va pouvoir inverser la « Response Time Spiral » (voir 2.5 - Un programme d'amélioration continue chez GSK).

³ Source : Vaccine manufacturing Process Lead-Times-July 2015.pptx

1.2 L'intérêt de la problématique

Cette problématique est particulièrement pertinente au vu des objectifs de GSK Vaccines et du contexte dans lequel l'entreprise évolue. En effet, GSK Vaccines a comme mission « d'aider tout un chacun à en faire plus, à se sentir mieux et à vivre plus longtemps »⁴. Ce qui se fait notamment par le biais de ses vaccins. Il est donc essentiel pour GSK Vaccines de comprendre comment les taux de défaillance et les temps de release impactent le Stock Final Container. De plus, l'analyse dynamique d'une réduction d'un paramètre de planification dans leur MRP⁵ est très intéressante au vu du programme d'amélioration continue mis en place chez GSK, consistant à réduire les temps de production de ses vaccins.

En outre, il est aussi important de démontrer l'intérêt de réaliser cette analyse d'une manière dynamique d'un part et celui de réaliser une simulation à événements discrets d'autre part.

1.3 L'intérêt d'une analyse dynamique

Alors que GSK Vaccines a réalisé des efforts dans son processus de production et a réussi à diminuer sensiblement le temps de celui-ci, il est difficile avec une analyse statique de savoir si ces efforts sont suffisants pour passer le cap et réduire les temps de production dans son MRP.

En effet, avec une analyse statique on pourrait observer que la moyenne de temps de production d'un vaccin donné est de 115 jours, de la formulation à la livraison de celui-ci. Ce qui encouragerait à diminuer son temps standard de production dans son MRP de 150 jours à 120 jours. Alors que l'analyse des mêmes données d'une manière dynamique, pourrait démontrer que ce changement reste risqué à cause d'une variabilité du processus (que ce soit au niveau de la demande, de la production ou de la réception des matériaux).

⁴ source : <http://be.gsk.com/fr/%C3%A0-propos-de-nous/notre-mission-et-strat%C3%A9gie/>

⁵ *Material Requirements Planning (programme de planification).

Les résultats d'une analyse dynamique ou statique des mêmes données peuvent donc fortement différer en fonction de la variabilité présente dans le processus. Afin d'illustrer ce postulat, prenons l'exemple d'un manager : Thom, dirigeant une équipe responsable d'enregistrer des commandes, devant faire le choix d'engager 3 ou 4 personnes.

Thom et son équipe font face à un processus variable au niveau de la demande qui varie comme ci-dessous :

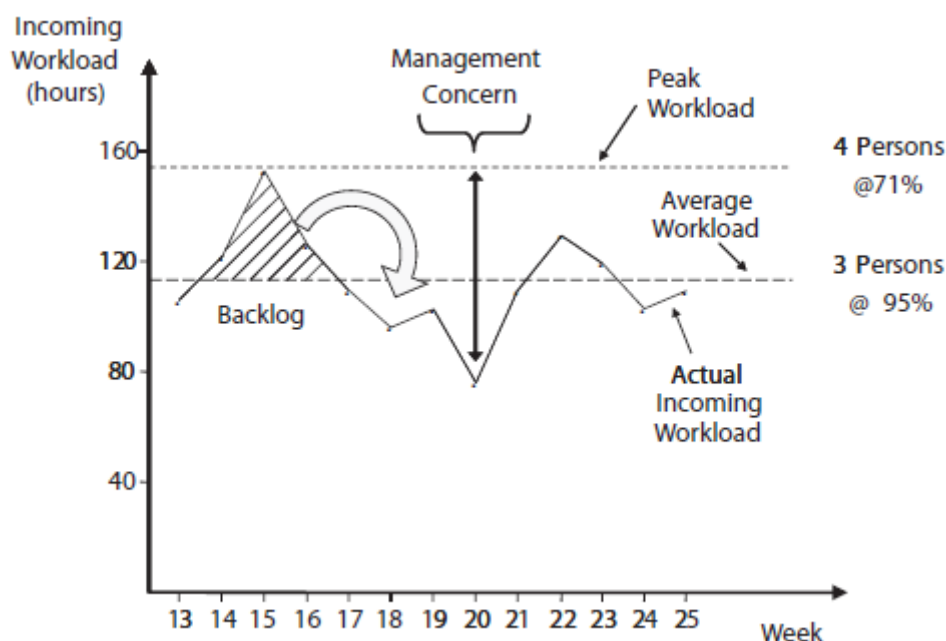


Figure 2 : l'avantage de réaliser une analyse dynamique⁶

D'une manière statique, engager 3 personnes semble suffisant et la meilleure option. L'équipe sera toujours bien occupée. Parfois il y aura trop de demandes et donc du retard, mais elle sera capable de rattraper ce retard au cours des semaines plus creuses. Elle sera en moyenne à 95% de sa capacité, ce qui semble être positif d'un point de vue productivité / dépense salariale. Tandis qu'engager 4 personnes semble être un choix moins judicieux vu que l'équipe ne sera utilisée en moyenne qu'à 71% de sa capacité. Même s'il est vrai qu'il ne devrait plus y avoir de retard, lorsque la demande est faible, moins de 50% de la capacité du staff sera utilisée, ce qui, en bon management, ne semble pas acceptable. (Management Concern)

⁶ Suri R, 2010, *It's About Time : The Competitive Advantage of Quick Response Manufacturing*, CRC Press Taylor & Francis group, pg 43-44

D'une manière dynamique, l'analyse est tout autre, car celle-ci permettra de prendre en compte le coût du backlog (travail en retard). En effet, le fait d'engager seulement 3 personnes allongerait le délai moyen du traitement d'une commande de quelques jours. Si tous les services font la même chose, on arrive rapidement à un temps de production rallongé de quelques semaines. Ce qui peut être très coûteux en pénalités de retard pour l'entreprise et qui, de plus, la fait tomber dans la spirale infernale expliquée précédemment.

Réaliser une analyse dynamique, permet donc d'aider à prévenir ce genre d'effets indésirables en permettant de mesurer l'impact des décisions managériales comme celles d'engager 3 ou 4 employés ou celle de réduire le temps standard de production de 150 à 120 jours dans le MRP.

Dans le contexte du problème qui nous est posée par GSK Vaccines, une analyse statique permettra de considéré un plus vaste ensemble de paramètre mais mènera à des calculs très complexes et évaluera difficilement l'impact d'un changement. En effet, on préférera une analyse dynamique car celle-ci permet d'obtenir de l'information de nature temporelle, des résultats plus précis pour chaque simulation réalisée, ainsi que de l'information sur la fréquence ou l'importance de certains évènements.⁷

1.4 L'intérêt de réaliser une simulation à événements discrets.

Intéressons-nous maintenant aux raisons qui ont motivé le choix de réaliser une simulation à événements discrets. Nous allons tout d'abord définir ce qu'est une simulation; par la suite, nous présenterons les avantages et les inconvénients d'une simulation par rapport à l'utilisation d'un modèle classique d'optimisation.

Une simulation, est le processus qui consiste à faire tourner un modèle avec une série d'inputs (souvent aléatoires), afin d'observer les outputs associés. Un modèle étant la simplification et l'idéalisation d'un système réel, construit dans le but de réaliser des simulations. Une simulation est différente d'une optimisation, dans le sens où elle nous permet d'émettre des

⁷ Source : <http://www-labs.iro.umontreal.ca/~dufour/cours/ift6315/docs/2-dynamique.pdf>

affirmations telles que : « votre bénéfice sera de autant si vous mettez en place la politique C ». Mais il ne permet pas de dire : « votre bénéfice sera maximal avec cette politique C ».

La simulation à événements discrets est le type de simulation qui convient le mieux à notre problématique. Le but de ce type de simulation est de représenter des systèmes dynamiques qui ne changent pas de manière continue, mais plutôt par le biais d'occurrence d'événements. "States do not change continuously but, rather, because of the occurrence of events" (G. Wainer, 2009). Ce qui correspond exactement au processus qui nous voulons modéliser. Les changements d'état sont déclenchés par l'arrivée de la demande et non de manière continue. C'est la demande qui définit quand ces événements apparaissent.

Une autre définition d'une simulation à événements discrets est donnée par Anylogic Official Web site : "A process-centric modeling that suggests representing the system as a sequence of operations being performed on entities, [...] which are passive, but can have attributes that affect the way they are handled or may change as the entity flows through the process".

Maintenant que nous en savons plus sur la définition d'une simulation, nous allons mettre en avant les conditions propices à l'utilisation d'un modèle d'optimisation. On fait appel à un modèle d'optimisation lorsque⁸ :

- Le système est trop complexe pour qu'un humain puisse le résoudre en prenant l'ensemble des variables et des contraintes en comptes
- La taille du problème est très grande
- Il y a un accès à une grande base de données
- Il est nécessaire d'avoir de grosses capacités de calcul

⁸ Source : https://www.math.u-bordeaux.fr/~ppesneau/cours/olo/olo_cours1.pdf

Ce contexte n'est pas totalement celui de GSK Vaccines. En effet, peu de données récentes étaient disponibles et l'entreprise était surtout intéressée par l'analyse de what-if scénario plus facilement réalisable par le biais d'une simulation.

D'un autre côté, il est plus difficile de valider la véracité des simulations réalisées. Même s'il existe différentes techniques de validation, ces dernières peuvent rapidement devenir coûteuse en temps et en argent sans pour autant donner une confiance complète dans le modèle.

Néanmoins, de nombreux avantages sont liés à la réalisation de simulations.

Tout d'abord, cela reste une solution facilement accessible et peu onéreuse qui permet de créer un environnement sans risque, afin de réaliser différents scénarios. En effet, l'avantage principal d'un modèle est que celui-ci est virtuel. Autrement dit, les scénarios les plus farfelus peuvent être testés sans aucune conséquence (financière ou d'un point de vue des ressources) sur le système réel. Ces scénarios peuvent être réalisés assez rapidement, plusieurs années peuvent être simulées en quelques minutes ou quelques heures (cela dépend évidemment du nombre d'opérations que le modèle doit réaliser).

Ensuite, une simulation permet à l'analyste de contrôler les paramètres, les données et de les manipuler afin de directement voir comment certains scénarios affectent les outputs.⁹ Tout comme l'a mis en évidence G. Fishman *“Simulation also gives us the “ability to control source of variation”*

De plus l'utilisation d'une simulation permet de générer des outputs graphiques, ceux-ci étant beaucoup plus facilement assimilables, compris et retenus par les personnes extérieures au projet.¹⁰

⁹Source : <http://www.socialresearchmethods.net/Presentations/NITOP/Simulations%20for%20Research%20Design%202015.pdf> page 2

¹⁰ Source : <http://www.ad-exchange.fr/infographie-pourquoi-limage-est-plus-puissante-que-les-mots-15559/> et <http://www.slidepro.fr/blog/3-choses-image/>

Pour finir, il existe un avantage indirect non négligeable qui est celui de l'amélioration de la compréhension de la supply chain/ du système réel. Pour pouvoir construire un modèle équivalent au système réel, il est nécessaire d'avoir une bonne compréhension de celui-ci.

En conclusion, le choix s'est porté sur une analyse sur base d'une simulation à événements discrets pour plusieurs raisons¹¹ :

- Elle permet de contrôler les sources de variations
- Elle propose des outputs graphiques
- Elle permet de créer un environnement sans risque, propice à l'analyse de what-if scénarios
- Peu de données étaient disponibles ce qui est moins contraignant dans le cas d'une simulation

¹¹ Source : <http://www.concentricabm.com/blog/advantages-and-disadvantages-of-simulation>

Chapitre 2 : L'entreprise GSK Vaccines

2.1 Son histoire

Glaxo SmithKline (GSK) a vu le jour en 2000, suite à la fusion entre Glaxo Wellcome et SmithKline Beecham. Mais sa réelle naissance date de 1715, lorsque Silvanus Bevan a ouvert sa pharmacie au numéro 2 Plough Court, Lombard Street à Londres.

Au cours des derniers siècles, GSK et ses prédécesseurs ont pu améliorer la santé et la qualité de vie de millions de personnes, à travers leurs nombreuses découvertes et leurs mises au point de médicaments. Avec notamment Pieter Desomer et Christian de Duve qui, au cours des années 1940, ont perfectionné un médicament vital sur le marché : la pénicilline.

2.2 GSK aujourd'hui

Depuis sa création, l'entreprise a bien grandi. C'est aujourd'hui un des leaders mondiaux dans le domaine de la santé. Elle se divise en 3 branches principales : Pharmaceuticals, Consumer Healthcare et Vaccines et est présente dans plus de 150 pays avec, notamment, 84 sites de production et 5 vastes centres de recherche et développement.

La division « Vaccines » représente 14% du chiffre d'affaires de GSK et est l'une des plus importantes entités de ce domaine au monde. Elle permet de sauver des vies tous les jours, en distribuant plus de 2.5 millions de vaccins par jour dans plus de 170 pays.

2.3 Qu'est-ce qu'un vaccin ?

Un vaccin est un mélange biologique qui améliore la défense immunitaire contre une maladie.

L'insertion de celui-ci dans un organisme vivant permet de créer une réaction immunitaire positive. En effet, l'antigène, substance active du vaccin, va permettre de stimuler les défenses naturelles de l'organisme. Cela va permettre à l'organisme de mettre en mémoire l'antigène afin que l'immunité s'active de manière plus forte et plus rapidement lors d'une vraie contamination.

2.4 Le processus de production d'un vaccin

2.4.1 Le développement

Avant de pouvoir produire un vaccin de manière continue, une étape cruciale est celle de « Recherche et Développement » qui peut prendre de 10 à 30 ans. En effet, les vaccins doivent satisfaire un certain nombre d'exigences réglementaires, notamment, l'analyse de tous les paramètres physiques et chimiques connus de l'antigène, des essais toxicologiques, des contrôles de qualité (CQ),... Cette étape est elle-même divisée en trois parties : les tests précliniques (in vitro et sur les animaux), les tests cliniques (sur les hommes) et l'approbation régulatrice.

Le but des tests précliniques est de sélectionner des antigènes capables de stimuler une réponse immunitaire comparable ou supérieure à la réponse immunitaire induite par l'infection tout en limitant les effets indésirables. Cette sélection est réalisée à travers des études in vivo et in vitro. La plupart des vaccins ne progresseront pas au-delà de ce stade préclinique en raison d'effets indésirables inacceptables ou d'un manque d'immunogénicité (capacité à provoquer une réponse immunitaire).

Ensuite, viennent les tests cliniques sur l'homme, qui se dérouleront en plusieurs phases afin d'assurer la sécurité des patients (d'abord sur un petit groupe de volontaires puis sur un nombre plus important de personnes) dans le but de tester la réponse immunitaire produite et l'efficacité du vaccin (en cas de contact futur avec la maladie).

Si les tests cliniques sont satisfaisants, la dernière étape consiste à faire approuver le vaccin par les autorités régulatrices et à évaluer le coût du vaccin versus les remboursements qui seront disponibles pour les patients.

2.4.2 La fabrication

La fabrication d'un vaccin est un long processus qui peut prendre plusieurs années. Il se constitue de différentes étapes : la fabrication du bulk (création des antigènes), la formulation (composition d'un composé stable avec un ou plusieurs antigènes), le filling (insertion des composés formulés dans différents contenants : seringues, flacons, tubes, ampoules), le packaging (étiquetage et packing en fonction des nécessités du pays), la distribution (préparation logistique) et la livraison au consommateur.

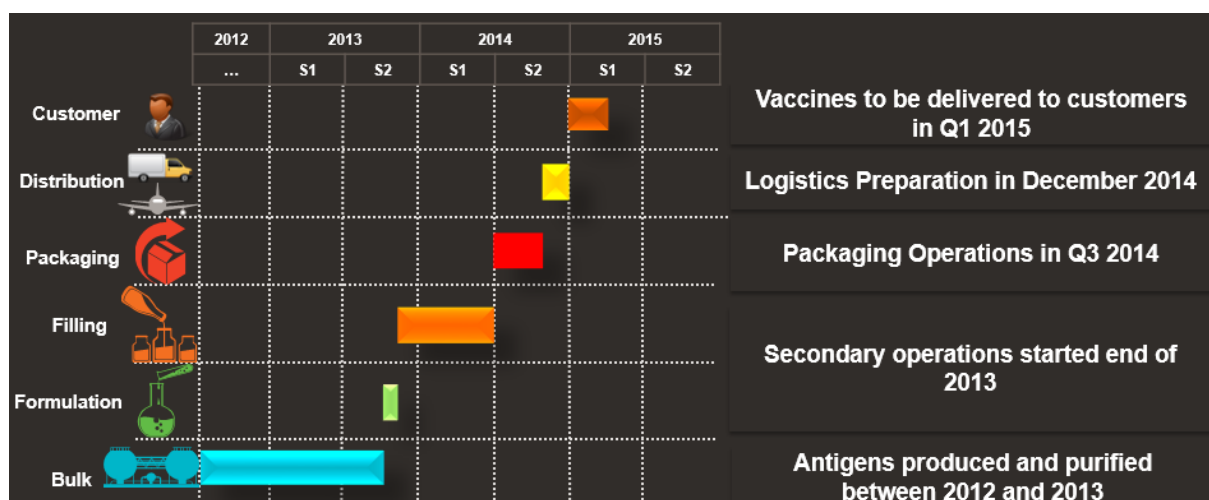


Figure 3 : Vue d'ensemble de la fabrication d'un vaccin

Ainsi, pour une dose livrée au premier semestre de 2015, la production peut avoir commencé en 2012. Il est intéressant de noter que de 50 à 70 % du temps de production est consacré aux contrôles de qualité. A partir de l'étape du filling, il y a une chaîne du froid qui doit être maintenue. Celle-ci est essentielle pour la préservation des produits biologiques.

En résumé, GSK fait face à un processus de production compliqué, avec de nombreux contrôles de qualité, une chaîne du froid et un grand nombre de SKUs¹² en raison des spécifications et de la loi de chaque pays.

¹² SKU : Stock Keeping Unit, unité utilisée en gestion de stock représentant un produit fini.

2.5 Un programme d'amélioration continue chez GSK

Maintenant que nous en savons plus sur GSK Vaccines, l'importance des vaccins, le processus de production et développement de ceux-ci, il est intéressant de comprendre pourquoi GSK Vaccines a entrepris un programme d'amélioration continue. Nous allons l'expliquer via la « Response Time Spiral », un concept introduit par Rajan Suri . Il met en avant certains effets dysfonctionnels liés à la pensée selon laquelle pour réduire les coûts il faut produire plus – (scale/cost thinking).

Afin de bien comprendre comment fonctionne cette spirale, on suivra l'image ci-dessous en même temps que les explications.

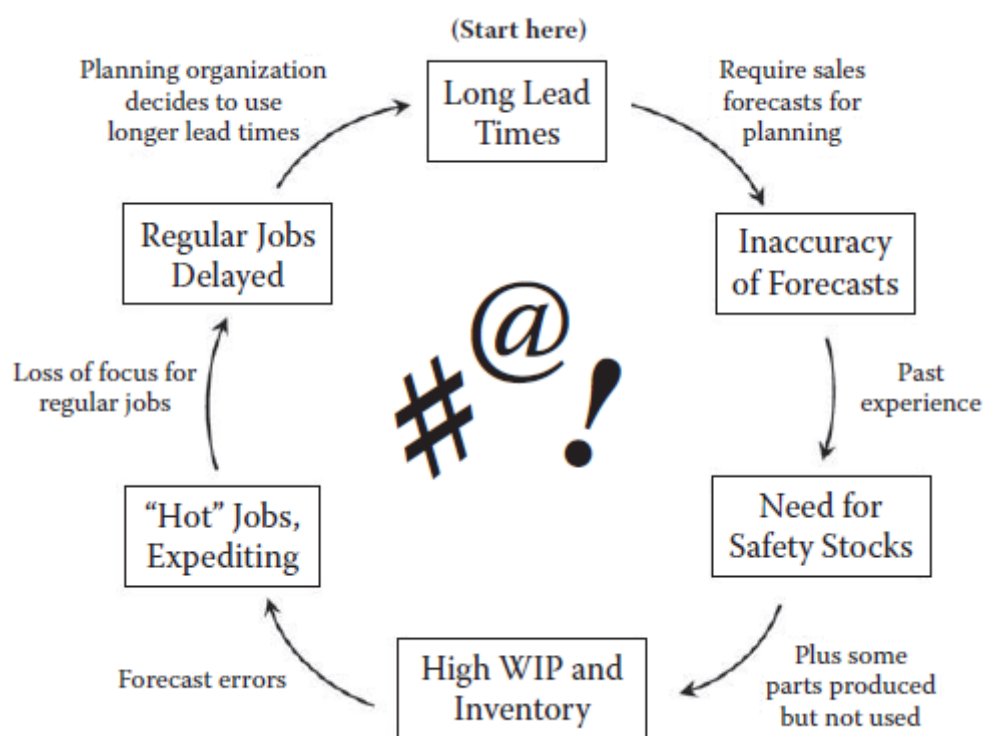


Figure 4 : "Response Time Spiral"¹³

¹³ Suri R. 2010 « It's about time : the competitive advantage of quick response manufacturing », Taylor and Francis Group, pg 37

(1) Long Lead Times GSK a des temps de production supérieurs à ce que le marché peut accepter. En effet, il est difficile pour les LOCs¹⁴ de prévoir leurs besoins en vaccins une vingtaine de mois à l'avance. La stratégie est donc de produire à l'avance afin d'avoir de la quantité disponible en stock pour répondre au client. Cette stratégie nécessite une prévision des ventes (*Require sales forecasts for planning*)

(2) Inaccuracy of forecasts : Prévoir les ventes dans les 2 années à venir n'est pas chose aisée. De nombreux facteurs rentrent en compte tels que la situation politique et économique du pays mais aussi des problèmes de production, de disponibilité de matières premières,... C'est pourquoi l'exactitude des prévisions est de seulement 45 %.

(3) Need for Safety Stocks : Grâce aux expériences précédentes (*Past experience*) les planificateurs insèrent un safety time dans leurs planifications. En effet, ayant une mauvaise prévision des ventes et un processus de production variable (dû aux déviations, test de qualité, shutdowns des machines, ...) il est nécessaire d'insérer un buffer. Ainsi pour un processus qui prend normalement 150 jours, on en planifie 180 (soit 30 jours de sécurité).

(4) High WIP (work in process) and inventory: Suite à ces prévisions peu précises et aux stocks de sécurité insérés à de nombreux endroits dans la chaîne de production, GSK Vaccines se retrouve avec une quantité élevée de vaccins ou composants en cours et en stock. (*plus some parts produced but not used*) En 2014, le stock de GSK Vaccines se comparaît à l'équivalent de 41 % de son chiffre d'affaires¹⁵.

Pour aller plus loin : Il est intéressant de noter que les prévisions chez GSK Vaccines ne sont pas seulement réalisées pour les produits finaux mais aussi pour les produits intermédiaires. De plus, certains composants produits sous contrat avec d'autres sociétés, le sont en trop grande quantité et finiront par périmer. Finalement, certains vaccins peuvent même être stoppés en cours de production car on se rend compte que leur demande sera plus petite que prévue. Tout cela résulte en un WIP élevé et beaucoup de stock.

¹⁴ Local Operating Company

¹⁵ Dealing with variability by planning wisely - 60 min.pptx – slide 4

(5) Hot jobs, expediting : Une erreur de prévision surgit, il y a des problèmes avec un client, GSK Vaccines se rend compte qu'il ne pourra pas livrer un vaccin à temps ce qui aura des impacts significatifs sur les vaccinations prévues dans le pays concerné. (*forecast error*) Les stocks de sécurité ne sont malheureusement pas suffisants pour combler ce manque, et le prochain batch n'est pas prévu avant 2 mois. Ceci n'est pas acceptable, il faut s'arranger pour que ce batch soit prêt dans 1 mois au lieu de 2. Cet arrangement est possible mais va nécessiter que le batch soit priorisé à travers les différentes étapes de production ce qui va ralentir la production des autres vaccins en cours. (*loss of focus on regular jobs*).

Pourquoi prioriser un vaccin ralentit la production des autres?

Cette affirmation est plus facile à comprendre lorsqu'on fait le parallèle avec des voitures qui attendent au feu rouge. Imaginez-vous au volant: après que vous ayez déjà attendu de nombreuses minutes, il n'y a plus que 2 voitures devant vous. Ce sera enfin votre tour de passer au feu vert, quand tout à coup, vous entendez les sirènes d'une ambulance (=le vaccin prioritaire), vous devez donc vous mettre sur le côté pour laisser passer celle-ci. Une fois l'ambulance passée, les deux voitures devant vous ont tout juste le temps de passer le feu avant que celui-ci ne vire au rouge, et vous êtes reparti pour attendre quelques minutes de plus. Le fait que l'ambulance ait eu la priorité sur vous, vous a retardé sur le temps prévu pour votre trajet.

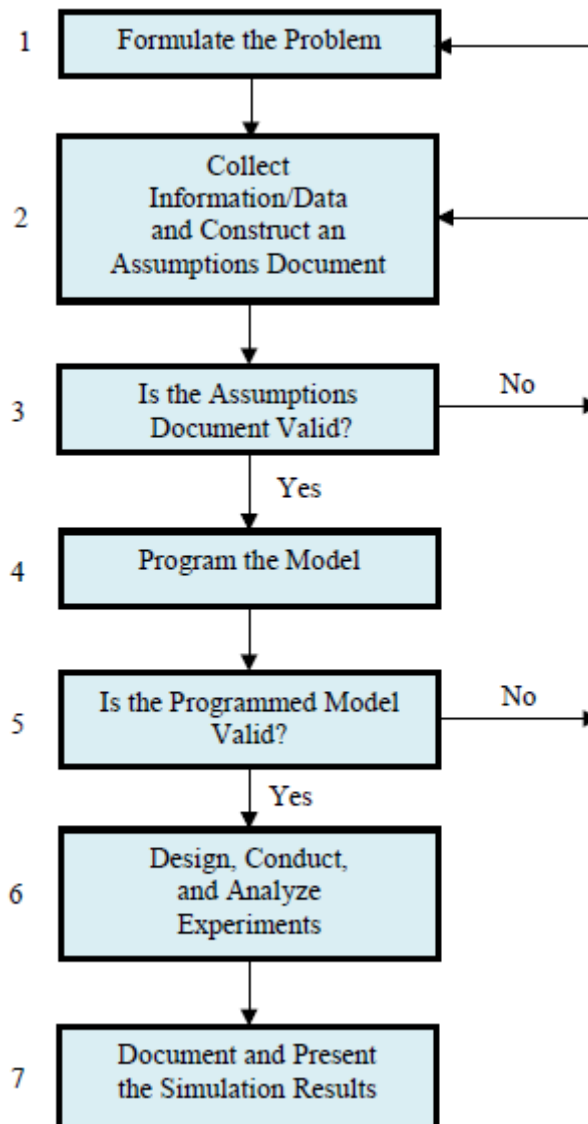
(6) Regular jobs, delayed: Malheureusement, il y a probablement de nombreux vaccins qui devront être priorisés, ce qui va ralentir fortement la production de tous les autres. On se rend compte que la plupart des vaccins sont livrés en retard. En bons management et planificateur, la décision est donc prise de revoir des temps de production à la hausse. Ainsi GSK Vaccines a pris la décision en 2011 d'allonger ses temps de standard de production de 5 semaines, de 13 à 18 semaines. (*Planning organization decides to use longer lead times*)

Nous nous retrouvons à l'étape 1 (long lead times) avec des temps de production (lead times) encore plus élevés, et la « Response Time Spiral » recommence.

GSK Vaccines a donc entrepris ce programme d'amélioration continue dans le but d'inverser cette spirale. C'est-à-dire de diminuer le temps de production afin de réduire l'inventaire, améliorer la fiabilité des prévisions, réduire les retards.

Chapitre 3 : La méthodologie

Comme expliqué précédemment, nous allons construire une simulation sur Anylogic afin de pouvoir visualiser de manière dynamique l'impact de certains changements sur le Stock Final Container. Nous allons réaliser cela en suivant une approche en 7 étapes, proposée par Averill M. Law.



La formulation du problème est en premier lieu définie par les initiateurs du projet. Elle est néanmoins rarement définie avec précision. Il est donc souvent nécessaire d'engager un processus interactif avec les responsables du projet afin de bien en spécifier le scope (= sa portée), les questions spécifiques auxquelles il doit répondre, ses objectifs généraux, les

mesures de performances qui vont être utilisées pour évaluer les différents scénarios, la configuration du système qui doit être modélisé, le temps disponible pour l'étude et les ressources nécessaires. Cela constitue une étape non négligeable. Car comme l'a dit Einstein : « Donnez-moi 20 jours pour résoudre un problème, j'en prendrai 19 pour le définir et 1 pour le résoudre ». (« Give me twenty days to solve a problem and i'll take nineteen days to define it and one day to solve it ».). Un problème bien défini est déjà résolu à 95%.

La deuxième étape consiste en **la collecte d'informations et de données ainsi que la création d'un document reprenant les différentes hypothèses/adaptations prises**. Il faut en premier lieu récolter des informations sur le système réel afin de bien comprendre celui-ci avant de vouloir le modéliser. Tout comme Koopman (1977) l'a mis en évidence, « modeling a poorly understood system does not necessarily increase understanding ». Ensuite, il s'agit de collecter les données disponibles, choisir les différents paramètres et les distributions appropriées pour les inputs – nous développerons ce point en détails plus tard, car il possède une importance critique dans la validité de notre modèle. Parallèlement, il convient de préciser le niveau de détail du modèle que l'on souhaite obtenir. En effet, il ne faut pas s'entêter à trouver une correspondance exacte entre le modèle et le système réel, comme l'a précisé Koopman (1979) : « Complications in the models are not to be multiplied beyond the necessity of practical application and insight ». La granularité du modèle dépend principalement des données disponibles, des objectifs, des différentes limites (qu'elles soient liées à l'ordinateur, au temps,...). Finalement il faut tenir à jour un « *assumptions document* », un document reprenant les hypothèses prises, la source des différentes données utilisées, les algorithmes et une vue d'ensemble de ce que l'on veut modéliser (le modèle conceptuel).

La troisième étape consiste à **tester la validité de l' « assumptions document »** (reprenant les données et les hypothèses émises) en le confrontant à une audience comprenant au minimum le directeur du projet. Si des erreurs ou des omissions sont découvertes, et c'est presque toujours le cas, il convient de retourner à l'étape précédente.

La quatrième étape est celle de **la programmation du modèle** sur un programme de simulation tel qu'Arena, Flexsim, ProModel, SIMUL8, Anylogic, ... Cette étape comprend la

vérification du modèle, c'est-à-dire l'assurance que celui-ci a été implémenté en accord avec le modèle conceptuel, ainsi qu'un descriptif de la simulation programmée.

La cinquième étape évalue la **validité du modèle**. La validité du modèle vérifie qu'il représente le système réel avec une certaine précision en fonction des objectifs définis. Il existe différentes techniques afin de vérifier la validité des modèles. Une des plus courantes étant la « face validity ». Il s'agit de confronter les personnes possédant une connaissance importante du système réel aux différentes réactions du modèle afin qu'elles puissent évaluer si celui-ci produit des outputs qui leur semblent corrects, raisonnables, au vu de leurs connaissances. Il est néanmoins difficile voire impossible de valider le modèle à 100%. On réalise généralement des tests de validité jusqu'à ce qu'une confiance suffisante dans le modèle soit acquise. « It's often too costly and time consuming to determine that a model is absolutely valid over the complete domain of its intended applicability. Instead test and evaluations are conducted until sufficient confidence is obtained that a model can be considered valid for its intended application » (Sargent 1982, 1984a)

La sixième étape, est celle du **design, de la réalisation et de l'analyse des simulations**. Pour chaque simulation, il faudra décider de l'horizon de temps, de la warm-up période et du nombre d'itérations à réaliser. On analysera par la suite la fiabilité des résultats et on réalisera des itérations supplémentaires si nécessaire. En effet, on peut faire le parallèle entre une simulation et un lancer de dés : lancer ceux-ci une seule fois ne donnerait qu'une seule vision des résultats possibles. Il est donc nécessaire de les lancer un certain nombre de fois, afin d'obtenir une réelle distribution/compréhension des résultats potentiels.

Warm up période : temps nécessaire pour « chauffer » le système. En effet, la plupart du temps, les entreprises ont déjà des produits en cours de production, qu'il faut représenter sur le modèle. Vu que le modèle commence complètement vide, il faut le faire tourner pendant un certain temps avant de réaliser l'analyse afin de représenter cet encours. Par exemple, si on veut analyser l'opportunité d'avoir 3 ou 4 serveurs dans un fast-food. L'impact d'ajouter un 4^{ème} serveur ne sera pas le même selon qu'on le fait à une heure de l'après-midi, quand il y a déjà du monde dans le restaurant ou en début de journée quand le restaurant est vide.

L'horizon de temps est défini comme le temps durant lequel il est utile de faire tourner la simulation afin d'obtenir des résultats censés/précis.

La septième et ultime étape, **la documentation et la présentation des résultats**, consiste à apporter de la crédibilité au modèle et à l'étude réalisée en détaillant la méthodologie. Lors de la présentation des résultats, il est nécessaire d'inclure l'« assumptions document », les résultats de l'étude, une animation du modèle ainsi qu'une discussion sur les techniques de validation du modèle utilisé.

Chapitre 4 : La formulation du problème.

La problématique posée par les directeurs du projet est la suivante :

« L'analyse dynamique de l'impact d'un changement sur la supply chain l'Infanrix hexa SAE/SAE, via une simulation à événements discrets ».

Malheureusement, cela reste trop vague dans le cadre d'une construction de simulation. En effet, toute simulation devrait être modélisée dans un but précis : « A model should be developed for a specific purpose (or application) and its validity determined with respect to that purpose » *Robert G. Sargent(2011)*.

Le but de ce chapitre est donc, tout d'abord, de préciser les objectifs spécifiques liés à la simulation; ensuite, de déterminer les mesures de performances, le scope de la simulation, le temps disponible et les ressources nécessaires.

4.1 Les objectifs

En interaction avec les deux initiateurs du projet, Benjamin Lagache et Jean Louis Horlait, il a été défini que la simulation doit permettre l'analyse de l'impact de 5 paramètres sur le Safety Stock Final Container. Ces paramètres étant des modifications : de temps de Release Formulation et/ou Filling, d'objectif de Stock Final Container, de probabilité qu'un batch soit déclaré défaillant, de la taille de batch et du temps standard de production dans le MRP.

Concrètement, GSK Vaccines est intéressé à pouvoir répondre aux questions énoncées ci-dessous, avec un outil de simulation :

- L'impact d'une réduction du temps standard de production de 150 à 120 jours dans le MRP.
- L'impact d'un changement de l'objectif de Stock Final Container de 60 à 30 jours
- L'impact d'un rétrécissement des distributions de Release Formulation-Filling
- L'impact d'un déplacement de ces distributions de 20 jours vers la gauche
- L'impact d'un déplacement de ces distributions de 20 jours vers la droite
- L'impact d'un taux de défaillance de 0-10-20%

- L'impact d'une taille standard de batch de 100 000 doses.

4.1.1 L'intérêt de pouvoir analyser les différents paramètres

Tout d'abord, il est important de noter que GSK Vaccines connaît des cycles de demandes mensuelles. Dès lors, son temps standard de production ou ses objectifs de stock sont, par souci de facilité, des multiples de 30 jours. En effet, il est plus compliqué de travailler avec des temps standards de production de 40 jours lorsque la demande est organisée de manière mensuelle. Par exemple, avec des temps standards de production de 40 jours, on aurait deux possibilités pour planifier ce qui doit être produit au mois de mars : on pourrait regarder la demande entre le 10 avril et le 10 mai ou on pourrait prendre en compte 66% de la demande d'avril et 33% de la demande de mai. En outre, il est aussi plus instinctif de travailler avec des tranches de 30 jours vu que la demande est divisée par mois. Sans compter le fait que les plans de production sont aussi actualisés tous les mois.

Les temps de Release Formulation-Filling sont responsables de près de 50% du temps de production d'un vaccin et on a pu observer que ceux-ci peuvent être fortement diminués. En effet, des techniques de standardisation des processus sont mises en place. Ainsi que l'évaluation de l'achat d'un nouvel équipement qui pourrait sensiblement raccourcir le temps mis pour améliorer les Release Formulation Filling. Ainsi, analyser une réduction de celles-ci ou une amélioration de la distribution est tout à fait pertinent.

L'objectif de Stock Final Container a été défini suite une analyse statique. Il est donc intéressant de pouvoir vérifier le résultat de celle-ci avec une simulation dynamique. Pour le moment, la quantité de stock à atteindre est celle qui sera suffisante pour subvenir aux besoins de production des deux mois à venir. Il y a donc un objectif de stock de 60 jours. Le fait de pouvoir le réduire à 30 jours aurait un triple impact positif. Cela permettrait non seulement de diminuer l'argent immobilisé dans le stock, mais aussi de réduire le temps de production moyen d'un vaccin d'une trentaine de jours, et de libérer les capacités de production pour satisfaire plus de demandes ou soulager les sites de production (dans le cas d'un produit contraint).

La probabilité qu'un batch soit déclaré défaillant a un impact considérable sur la supply chain de GSK. Les lois en matière de production de vaccins sont très strictes. En effet, tous les lots produits sont soumis à des tests de qualité. Si l'un de ces tests n'est pas satisfaisant, que le cobaye réagit trop ou trop peu au vaccin, alors l'ensemble de lot est considéré comme défaillant, et GSK Vaccines ne peut plus l'utiliser ni réaliser des tests supplémentaires. Ainsi, certains batchs sont considérés comme défaillants et sont inutilisables même si GSK Vaccines est convaincu qu'ils sont bons.

La taille de batch : à ce jour, la tendance chez GSK est d'augmenter la taille de batch. En effet, augmenter celle-ci a plusieurs avantages. Pour les producteurs, réaliser des plus grandes tailles de batch leur permet dans l'ensemble de réaliser plus de profit. En utilisant mieux leur capacité disponible, en réduisant le temps de nettoyage présent entre chaque production d'antigène,...

La réduction du temps standard de production de 150 à 120 jours, constitue le but principal du programme d'amélioration continue mis en place chez GSK Vaccines : réduire ce temps permettrait non seulement de libérer de la capacité mais aussi d'inverser la « Response Time Spiral ».

4.2 Les mesures de performances

Les mesures de performances sont constituées du niveau moyen de Stock Final Container et du nombre de jours de stock out. En effet, la priorité principale de GSK Vaccines est de pouvoir servir ses clients. Si le Stock Final Container n'est jamais vide, l'entreprise sera toujours apte à rencontrer la demande.

4.3 Délimitation du scope

De la production d'un même vaccin sur plusieurs sites, en passant par l'utilisation d'antigènes communs, des capacités de productions variables et partagées ou encore des priorités de production entre les vaccins, la supply chain de GSK Vaccines est vaste et compliquée. De nombreuses décisions étaient donc à prendre : le nombre de vaccins à modéliser ? La prise en compte de la capacité ? Quelles étapes de la production ? Quel site de production ?

En accord avec mon maître de stage, Benjamin Lagache, et un QRM leader, Jean-Louis Horlait, nous avons donc décidé de délimiter le scope comme suit :

Tout d'abord, en ce qui concerne le vaccin, nous nous sommes focalisés sur l'Infanrix hexa. Ce vaccin connaît une demande contrainte, ce qui veut dire que GSK Vaccines n'est pour le moment pas à même de satisfaire toute la demande. D'un point de vue production, toute amélioration réalisée sur cette chaîne de production permettra à l'entreprise de vendre plus et donc de sauver plus de vies. De plus, en termes de modélisation, ce vaccin connaît une des supply chain les plus compliquées. Si le projet s'avère être utile et satisfaisant sur ce produit, cela implique qu'il serait faisable d'étendre ce qui a été réalisé à d'autres produits.

Deuxièmement, nous avons décidé de nous intéresser uniquement à la deuxième partie de la production, c'est-à-dire de la formulation (étape de création d'un composé stable contenant un ou plusieurs antigènes) à la livraison jusqu'au client. D'abord, parce que les données de ces différentes étapes étaient accessibles plus facilement et, ensuite, car c'est sur cette partie de la production que des efforts en terme de réduction de lead time ont déjà été réalisés.

Graphiquement, cela constitue les étapes dans l'encadré rouge ci-dessous :

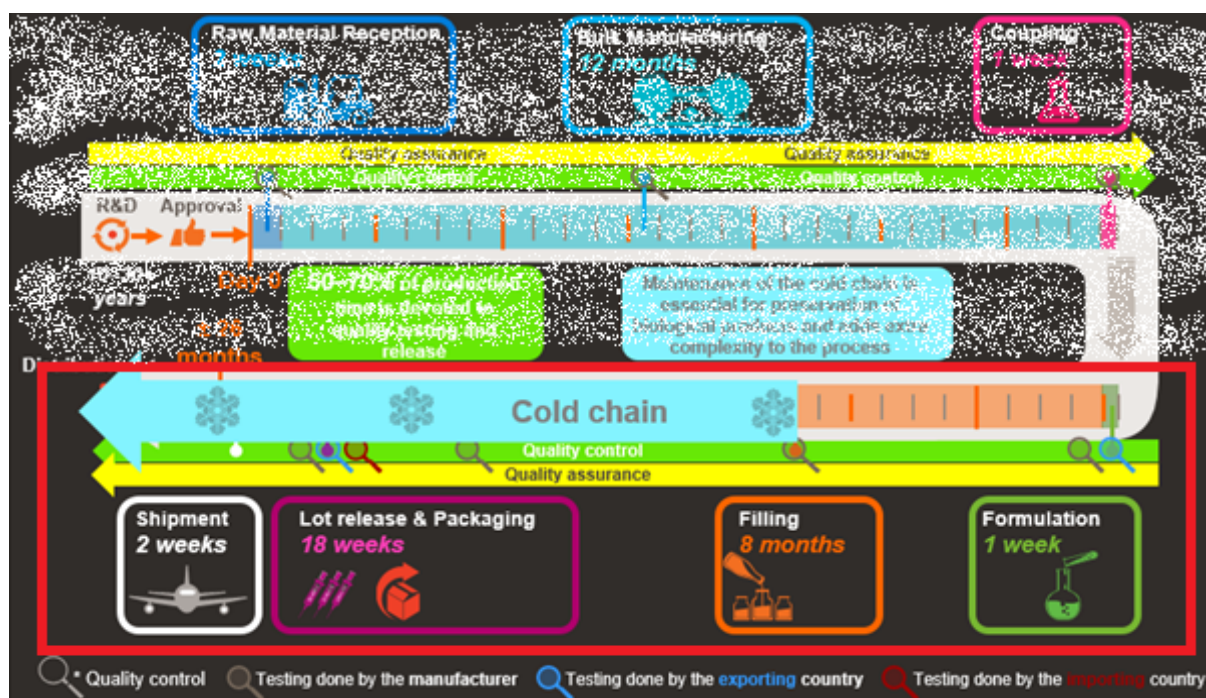


Figure 5: Vue d'ensemble des étapes de productions d'un vaccin prises en compte

Pour information, en 2015, il a fallu en moyenne 348 jours (source : 20151216- Infanrix LT Review- December 2015.pptx) pour réaliser l'ensemble de ces étapes.

Troisièmement, nous avons considéré une capacité illimitée. Cette dernière étant très variable au fil des mois en fonction des besoins, il était très difficile de la modéliser. De plus, comme l'Infanrix Hexa est un vaccin important, il est rare que celui-ci ne se voie pas allouer la capacité qu'il nécessite.

Pour finir, nous avons décidé de nous intéresser à un seul site de production, Saint Amand, car le directeur de celui-ci est Emmanuel Amory, initiateur du programme Quick Response Manufacturing¹⁶ chez GSK, et qu'il sera probablement donc plus intéressé par les outputs de la simulation réalisée.

¹⁶ Pour rappel, le programme Quick Response Manufacturing est un programme d'amélioration continue, dont l'objectif est de réduire le lead time (=temps de production)

4.4 Les ressources nécessaires et le temps disponible

Afin de mener ce projet de création de simulations à bien, différentes ressources humaines et matérielles sont nécessaires. Les ressources humaines (l'équipe End to End planner et l'équipe lead time) permettront de donner une vue de la supply chain de GSK Vaccines, ainsi que l'interactivité nécessaire lors des différentes étapes de la création de la simulation. Les ressources matérielles sont sans aucun doute un logiciel de simulations et les données concernant le vaccin Infanrix Hexa principalement les temps de productions et la demande.

D'un point de vue temporel, le projet doit être réalisé dans un maximum de 4 mois, qui correspond à la durée du stage.

Chapitre 5 : La collecte d'informations et de données ainsi que la création de l' « assumptions document »

5.1 La collecte d'informations

La collecte d'informations est essentielle si on veut pouvoir modéliser correctement le système réel. Les notions de base nous ont tout d'abord été données par Benjamin Lagache (End-to-end planner et mon maître de stage) et Jean louis Horlait (QRM leader) durant différents meetings. Par la suite, une grande partie du savoir a été acquise par nous-même en assistant à différentes réunions, en participant à différentes formations disponibles aux employés de GSK Vaccines et en posant des questions lorsqu'une zone d'ombre apparaissait. Au bout d'un mois, nous avons pu acquérir un savoir suffisant pour commencer à réaliser le modèle conceptuel en fonction des données disponibles et de ce qu'il était utile de modéliser.

5.2 Récoltes de données

Réalisant un stage de 4 mois, il nous était impossible de récolter nos propres données. En effet, de la formulation du vaccin à la livraison de celui-ci, le processus avait pris en moyenne 348 jours. Il nous fallait donc utiliser les données disponibles. Une majeure partie de celles-ci ont pu être trouvées via la cellule lead time qui tient un fichier reprenant le temps de production des étapes critiques de la création d'un batch. Une moindre partie des données ont pu être collectées via différents mails (par exemple, pour les différentes tailles de batchs utilisés) et via l'équipe end to end planner, notamment pour les prévisions de la demande des 2 prochaines années.

Néanmoins, un choix critique restait à faire : il fallait choisir entre la quantité de données disponibles et la pertinence de celles-ci. En effet, comme les batchs produits sont de très grandes tailles, une vingtaine de batchs de 400 000 doses seulement peuvent suffire pour satisfaire la demande annuelle. Le nombre de données disponibles pour l'étape de Release Formulation entre septembre 2015 et février 2016 ne concernant que neuf batchs, il aurait été préférable de prendre une période plus longue afin d'avoir plus de données. Mais, en prenant des données antérieures à 6 mois, le résultat aurait été tronqué vu qu'il n'aurait pas mis en

avant les efforts de production déjà réalisés. Il y a 6 mois, la réalité de production de GSK Vaccines n'était pas du tout la même qu'aujourd'hui. Le choix a donc été de privilégier la pertinence des données contre la quantité de celles-ci.

5.3 Le choix des inputs

Une partie importante mais souvent négligée de chaque simulation est de modéliser chaque source de variabilité dans le système par la probabilité de distribution appropriée. Avant de déterminer le choix des distributions, il est utile de comprendre comment les nombres aléatoires sont générés dans la simulation

5.3.1 Générer des nombres aléatoires

Chaque simulation comporte un générateur de nombres aléatoires. Le générateur de nombres aléatoires (techniquement appelé un générateur de nombres pseudo-aléatoires) est un logiciel qui génère un nombre aléatoire entre 0 et 1 qui est utilisé pour le prélèvement d'échantillons des distributions aléatoires. Supposons que le délai associé à un processus donné est réparti uniformément entre 10 minutes et 20 minutes. Alors, chaque fois qu'une entité passera par ce processus, le générateur de nombres aléatoires générera un nombre entre 0 et 1 et créera une formule de répartition uniforme qui aura un minimum de 10 et un maximum de 20. A titre d'exemple, supposons que le nombre aléatoire généré est 0,7312, le délai serait $10 + (0,7312) * (20 - 10) = 17,312$. Ainsi, l'entité devrait être retardée de 17.312 unités de temps dans la simulation. Tout élément qui est aléatoire dans la simulation utilise le générateur de nombres aléatoires comme entrée pour déterminer les valeurs choisies.

Dans le cas d'un processus réparti non uniformément, la formule de répartition créée permettra aux nombres générés de prendre la valeur associée à la bonne probabilité :

$$\left\{ \begin{array}{l} 12 \text{ min avec } 25\% \text{ (de } 0 \text{ à } 0.25) \\ 15 \text{ min avec } 60\% \text{ (de } 0.2501 \text{ à } 0.85) \end{array} \right.$$

19 min avec 15% (de 0.8501 à 1)

5.3.1 Choisir les distributions appropriées

Dans le système que nous modélisons, il existe plusieurs sources de variabilité : celle induite par les processus de production et celle induite par les plans de productions. Afin d'obtenir un modèle correct, il est très important de bien choisir les distributions appropriées.

Le principal piège dans le choix des distributions est de remplacer une de celles-ci par sa moyenne. Cette technique peut être causée par un manque de compréhension de la distribution réelle ou par un manque d'informations concernant celle-ci. Faire cette erreur peut produire des outputs complètement erronés. Prenons l'exemple d'un système avec une opération à réaliser prenant en moyenne 0.99 minute, et d'une fréquence d'arrivée à intervalles moyens d'une minute. Maintenant, supposons que ces temps d'intervalles et de service sont en réalité exponentiels. En utilisant les temps moyens dans notre modèle, nous arriverons à une file d'attente inexistante alors que dans la réalité, celle-ci serait proche des 98 minutes.

Nous avons mis en avant l'importance d'utiliser une distribution pour représenter toute source de variabilité. Néanmoins, la distribution choisie a aussi une importance critique. En effet, utiliser une distribution normale pour représenter des données réelles peut donner lieu à une erreur sur les outputs de 23 pourcent¹⁷.

La question se pose donc de savoir quelle distribution utiliser pour représenter au mieux les données récoltées. Il existe deux approches différentes : adapter une distribution théorique aux données ou construire une distribution empirique à partir des données.

¹⁷ Source : A TUTORIAL ON HOW TO SELECT SIMULATION INPUT PROBABILITY DISTRIBUTIONS, Averill M. Law

Le désavantage de la première méthode (l'adaptation d'une distribution théorique) est qu'il est possible qu'aucune distribution théorique ne corresponde aux données. L'inconvénient de la deuxième méthode (la création d'une distribution empirique) est que les valeurs en dehors des valeurs observées ne peuvent être générées.

En ce qui concerne les plans de production, la variabilité s'insère au niveau de lancement réel de la production. En effet, les plannings de production sont réalisés sur base mensuelle. Il y a donc de la variabilité qui s'induit dans le processus selon que les lots sont livrés, packés ou formulés en début ou fin de mois. Variabilité qu'il fallait introduire dans le système. Ceci a été implémenté en instaurant des distributions exponentielles de moyennes associées à la demande en production ou en produits finis du mois lié. Afin d'être sûr que les plannings de production soit respectés, une production n'est autorisée que si le planning n'est pas déjà atteint et des productions sont engagées en fin de mois si nécessaire. Ainsi, la production est donc répartie aléatoirement sur le mois, et on est sûr que les plannings de production sont respectés

En ce qui concerne les processus de production le choix s'est porté sur la création de distribution empirique étant donné la grande variabilité présente au sein des données et le peu de données disponibles.¹⁸ En effet, ces distributions empiriques se rapprochent nettement plus de la réalité de GSK Vaccines que les distributions théoriques. Même s'il est dommage qu'on ne puisse générer des données en dehors de celles récoltées, cela reste acceptable dans le cas de GSK Vaccines vu que le but ici n'est pas de prédire le futur, mais d'analyser l'impact de certaines modifications sur le Stock Final Container avec les données actuelles. Dans ce cas, l'impossibilité de générer des données en dehors de celles récoltées n'est pas un problème majeur et reste bien préférable à l'utilisation d'une distribution théorique ne correspondant pas à la réalité de GSK Vaccines.

Afin d'améliorer les distributions empiriques construites, les différentes distributions ont été lissées ce qui permet de générer un plus grand nombre de données différentes, comme le

¹⁸ Pour l'étape de formulation release, un même batch prendra parfois 80 jours et une autre fois 150 jours et seulement 9 données étaient disponible entre septembre 15 et mars 16.

démontrent les deux graphiques ci-dessous :

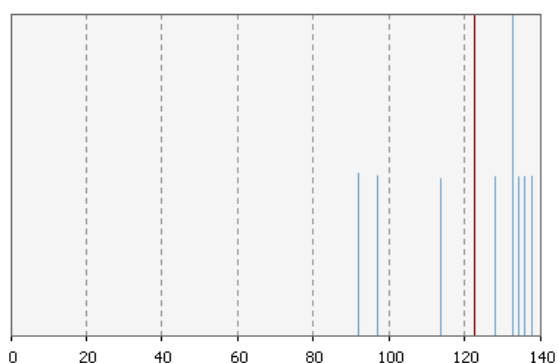


Figure 6: Graphique d'une distribution empirique

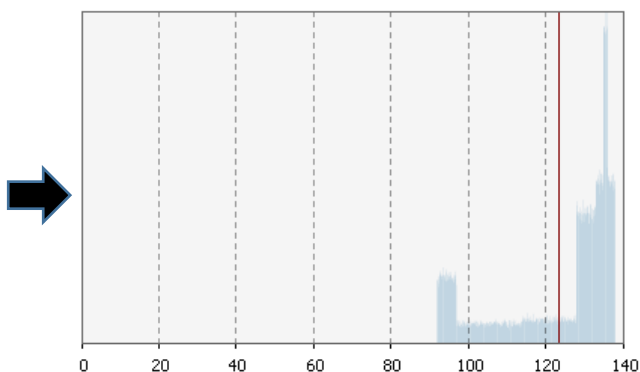


Figure 7: Graphique d'une distribution empirique lissée

5.4 La granularité du modèle

La granularité du modèle est définie en fonction des objectifs et des données disponibles et non dans le but de correspondre parfaitement au système réel. Ainsi, on ne cherche pas à dupliquer toutes les étapes de système réel, mais plutôt à simplifier celui-ci au maximum tout en incluant la complexité nécessaire pour l'étude du système. Le système modélisé est donc le suivant :

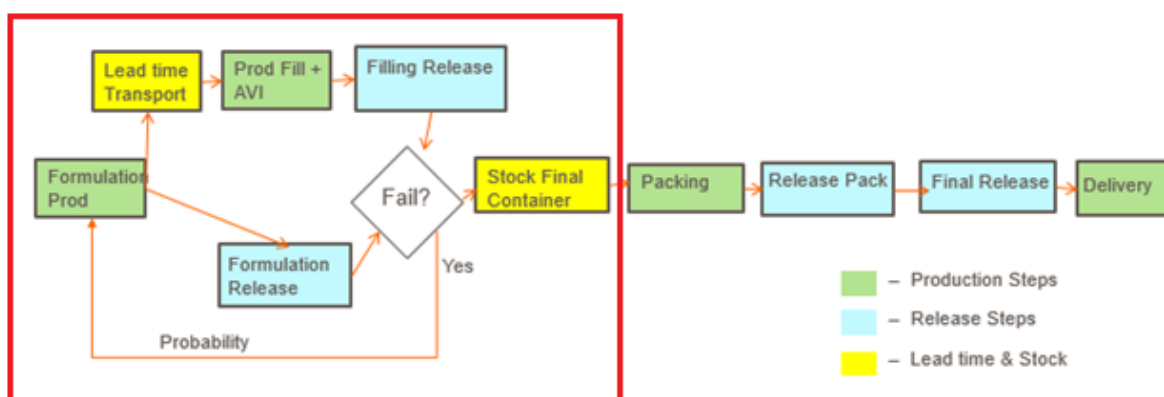


Figure 8 Vue d'ensemble du système modélisé

Dans le cadre de l'étude, le modèle aurait simplement pu être limité à l'encadré rouge. En effet, l'ensemble des paramètres et outputs à analyser sont compris dans celui-ci. Néanmoins, le choix a été fait de modéliser les autres étapes afin de pouvoir valider le modèle en le

confrontant avec des données récoltées sur le système réel et donc gagner plus de confiance, dans le modèle réalisé. De plus, cela permettrait de modéliser l'ensemble de la deuxième partie de la production d'un vaccin, et donc de pouvoir réutiliser ce modèle comme base pour de futures analyses.

5.5 Assumptions document

Ce document reprend la source des données utilisées, les différentes hypothèses réalisées, les algorithmes et les simplifications réalisées ainsi qu'une vue d'ensemble du modèle conceptuel. L'approbation de l'assumptions document permettra de commencer à réaliser le modèle sur Anylogic

Il s'agit d'un document essentiel dans la construction de simulation, on le tiendra à jour tout au long de l'avancement de l'étude. Il s'agira un peu de notre tableau de bord

Modèle conceptuel :

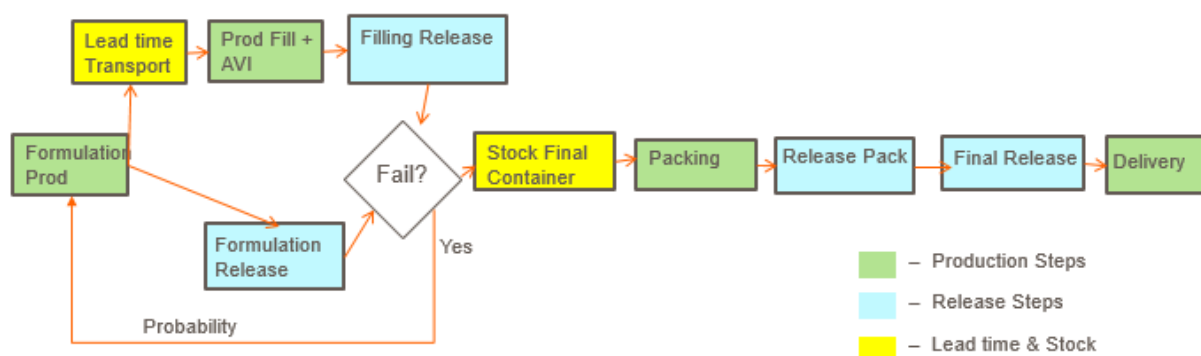
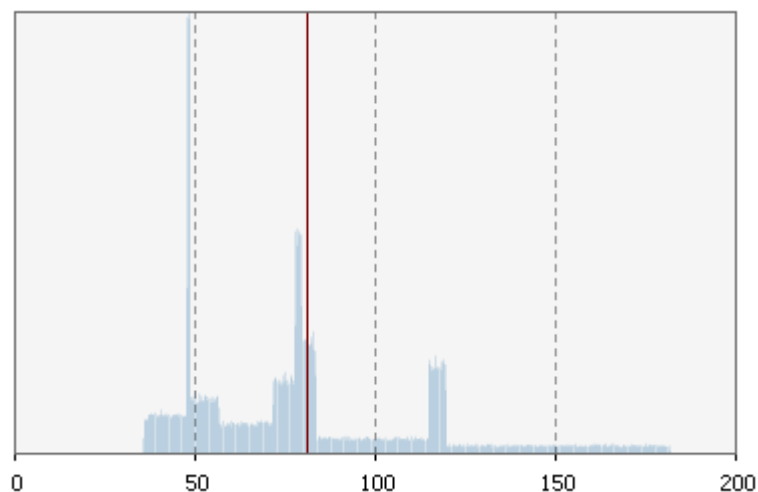


Figure 9 Modèle Conceptuel

Source des données utilisées :

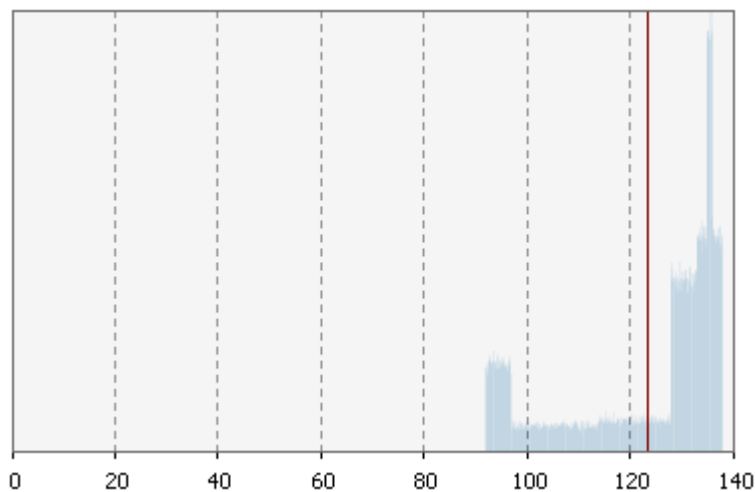
- L'étape de formulation production : 1 jour → « Le temps moyen de production en zone ou en isolateur est de 14h. » - Michel Schumer

- Lead time Transport : 7 jours ➔ « A SAE, il y a exactement 7 jours entre la fin de la formulation et le début de la production filling » - Jean Louis Horlait
- Prod Fill + AVI : Distribution triangulaire {14; 19; 34} ➔ *Leadtime FCT Inf-Bo all steps – Final*
- Filling Release :



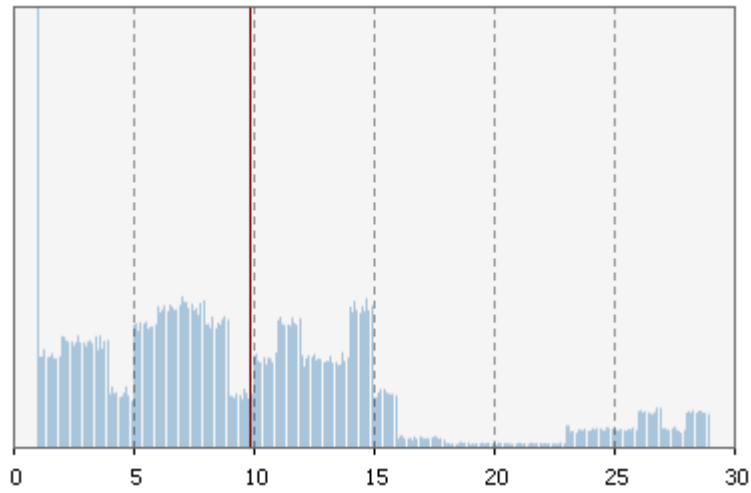
➔ 21 - Release lead time lagging by step

- Formulation Release :



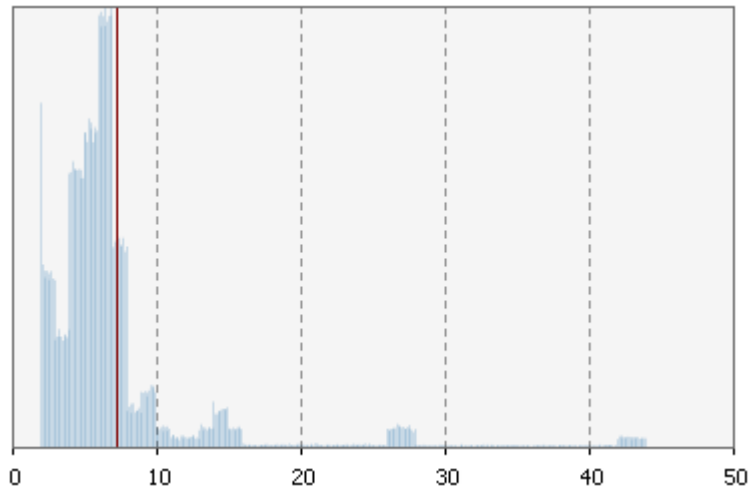
➔ 21 - Release lead time lagging by step

- Packing :



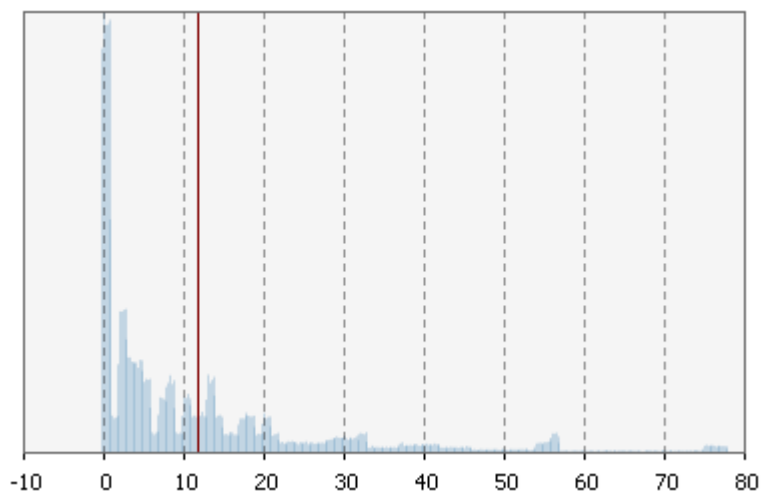
→ 21 - Release lead time lagging by step

- Release Pack: :



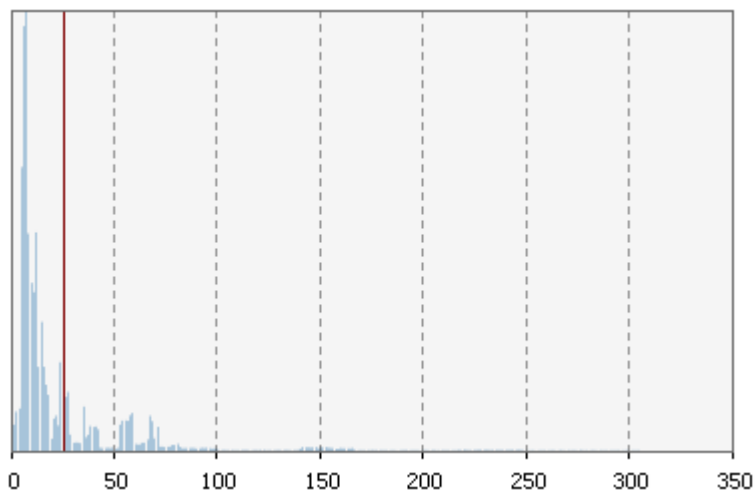
→ 21 - Release lead time lagging by step

- Final Release :



→ 21 - Release lead time lagging by step

- Delivery :



→ 21 - Release lead time lagging by step

- Demande : Pr vision naïve sur base des prévisions réalisée pour l'année 16-17 (24 mois) (en doses par mois) {1 146 674 ; 1 447 009 ; 958 562 ; 1 406 628 ; 536 030 ; 1 058 467 ; 804 180 ; 1 306 171 ; 988 625 ; 1 686 993 ; 1 872 199 ; 2 426 569 ; 1 890 924 ; 1 602 873 ; 2 171 719 ; 1 909 741 ; 1 784 745 ; 1 854 583 ; 1 731 098 ; 1 99 486 ; 2 128 171 ; 1 849 620 ; 1 599 261 ; 1 903 716}

Algorithmes :

```
if (Randomness_in_PlanProd == false)
{if (ActualisationProdRelease == true)
{
```

Partie du code lue si les productions sont réparties aléatoirement sur le mois et si on autorise le changement du temps standard de production

```
V1 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease)/30)));
V2 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease-30)/30)));
V3 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease-60)/30)));
V4 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease-90)/30)));
V5 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease-120)/30)));
V6 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease-150)/30)));
V7 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease-180)/30)));
```

Permet de créer des variables qui seront utiles à la génération du plan de production formulation

```
for( M=i; M<73 ; M++ ) {
PlanProdPack[M+5] = Demand[M+7];
}
```

Création du plan de production packing

```
PlanProdBulk[i] = (
(int)(PlanProdPack[i+7]*V7)+(int)(PlanProdPack[i+6]*V6)+
(int)(PlanProdPack[i+5]*V5)+(int)(PlanProdPack[i+4]*V4)+
(int)(PlanProdPack[i+3]*V3)+(int)(PlanProdPack[i+2]*V2)+
(int)(PlanProdPack[i+1]*V1)
+PlanProdPack[i]-WIPFormFillSS
+(int)((Demand[i+8]+Demand[i+9])*SafetyStockTarget/60));
StartForm1.inject(PlanProdBulk[i]);
PlanProdBulkDataSet.add(PlanProdBulk[i]);
NbToPack = PlanProdPack[i];
if (i>6) NbToSell = NbToSell + Demand [i];
i++;
}
```

Création du plan de production formulation

Ordre de lancer la production nécessaire à l'étape de formulation, packing et de livrer ce qu'il est possible de livrer

```
else
{
for( M=i; M<73 ; M++ ) {
PlanProdPack[M+5] = Demand[M+7];
}
PlanProdBulk[i] = (PlanProdPack[i+5]+PlanProdPack[i+4]+
PlanProdPack[i+3]+PlanProdPack[i+2]+PlanProdPack[i+1]+
PlanProdPack[i]-WIPFormFillSS
+(int)((Demand[i+8]+Demand[i+9])*SafetyStockTarget/60));
StartForm1.inject(PlanProdBulk[i]);
PlanProdBulkDataSet.add(PlanProdBulk[i]);
NbToPack = PlanProdPack[i];
if (i>6) NbToSell = NbToSell + Demand [i];
i++;
}
}
```

Cette partie est sensiblement la même chose que ci-dessus. Soit la création des plans de production et l'ordre de produire ou livrer le nécessaire à l'exception qu'ici le temps de standard de production est fixé à 150 jours (5 mois)

```
else
{ if (ActualisationProdRelease == true)
{
V1 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease)/30)));
V2 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease-30)/30)));
V3 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease-60)/30)));
V4 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease-90)/30)));
V5 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease-120)/30)));
V6 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease-150)/30)));
V7 =min(1,max(0,((PlannedParameterProdRelease-180)/30)));
for( M=i; M<73 ; M++ ) {
PlanProdPack[M+5] = Demand[M+7];
}
```

Comme précédemment nous allons créer les plans de productions. La différence est que dans la partie qui suit, nous n'allons plus produire ce qu'il est nécessaire de produire en une fois. Mais nous allons remplacer la moyenne d'une distribution exponentielle par la production nécessaire afin que celle-ci soit répartie sur l'ensemble du mois.

```

PlanProdBulk[i] = (
(int)(PlanProdPack[i+7]*V7)+(int)(PlanProdPack[i+6]*V6)+
(int)(PlanProdPack[i+5]*V5)+(int)(PlanProdPack[i+4]*V4)+
(int)(PlanProdPack[i+3]*V3)+(int)(PlanProdPack[i+2]*V2)+
(int)(PlanProdPack[i+1]*V1)
+PlanProdPack[i]-WIPFormFiLLSS
+(int)((Demand[i+8]+Demand[i+9])*SafetyStockTarget/60));
NbToForm = NbToForm + PlanProdBulk[i];
set_NbToFormThisMonth(NbToForm);
PlanProdBulkDataSet.add(PlanProdBulk[i]);
NbToPack = NbToPack+PlanProdPack[i];
set_NbToPackThisMonth(NbToPack);
if (i>6) NbToSell = NbToSell + Demand [i];
i++;
}
else
{
for( M=i; M<73 ; M++ ) {
PlanProdPack[M+5] = Demand[M+7];
}
PlanProdBulk[i] = (PlanProdPack[i+5]+PlanProdPack[i+4]+
PlanProdPack[i+3]+PlanProdPack[i+2]+PlanProdPack[i+1]+
PlanProdPack[i]-WIPFormFiLLSS
+(int)((Demand[i+8]+Demand[i+9])*SafetyStockTarget/60));
NbToForm = NbToForm + PlanProdBulk[i];
set_NbToFormThisMonth(NbToForm);
PlanProdBulkDataSet.add(PlanProdBulk[i]);
NbToPack = NbToPack+PlanProdPack[i];
set_NbToPackThisMonth(NbToPack);
if (i>6) NbToSell = NbToSell + Demand [i];
i++;
}
}

```

....

....

...

...

...

Ici on change la moyenne des distributions exponentielles dans le but de répartir la production prévue sur tout le mois.

Cette dernière partie crée les plans de production et actualise les distributions exponentielles. Mais ici on n'autorise pas le changement du temps standard de production

Hypothèses :

1. Limité à 50 000 instances par simulation, il était impossible de réaliser la simulation en nombre de doses, celle-ci sera donc faite en nombre de batch de 400 000 doses. Car c'est la taille de batch la plus utilisée.
2. Création d'une distribution empirique (=sur base des données réelles) pour l'étape de Formulation Release, Filling Release, Packing, Release Pack, Final Release et Delivery.
3. L'ordre de production est étalé aléatoirement sur le mois via une distribution exponentielle, tout en ayant l'assurance que la quantité exacte par mois soit produite.
4. Dans la production de l'Infanrix hexa, on doit normalement attendre le composant « HIB » avant la mise en Stock Final Container. Cette étape n'est pas modélisée car elle est déjà prise en compte dans l'étape de Release Formulation. Ainsi, l'étape de Release Formulation sera artificiellement allongée si on doit attendre pour un composant HIB.
5. Dans la réalité, il est possible que l'on puisse commencer l'étape de packing alors que les étapes de Release ne sont pas encore terminées. Ceci n'est pas modélisé car GSK Vaccines ne réalise presque plus cette pratique et que l'objectif est de ne plus jamais devoir utiliser cette pratique à l'avenir.
6. Lorsqu'un lot est déclaré défaillant, un nouvel ordre de production est directement lancé.

Chapitre 6 : tester la validité de l' « assumptions document » :

Avant de commencer à construire le modèle sur un programme de simulation, il est essentiel que l'assumptions document soit validé afin de partir sur de bonnes bases. On veut s'assurer que le modèle conceptuel convient, que les données utilisées sont fiables et que les hypothèses et simplifications prises soient acceptables.

Il est évident que « l'assumptions document » n'était pas correct dès le début. Il a fallu le mettre à jour au fil des réunions et des feed back. Le fait de vouloir valider les données à même amené quelques débats au sein de GSK Vaccines sur la manière dont elles étaient récoltées et représentées dans leurs excels. Néanmoins, pour assurer la compréhension du lecteur, l'assumptions documents présenté plus tôt est le définitif. A titre d'exemple, voici comment le modèle conceptuel a évolué :

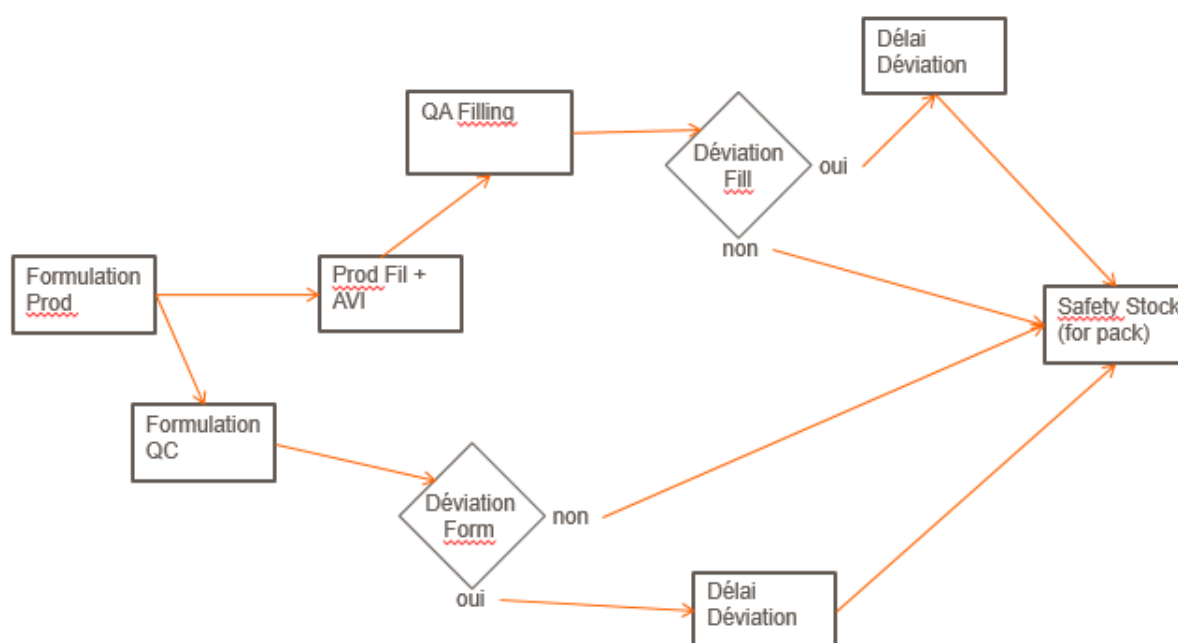
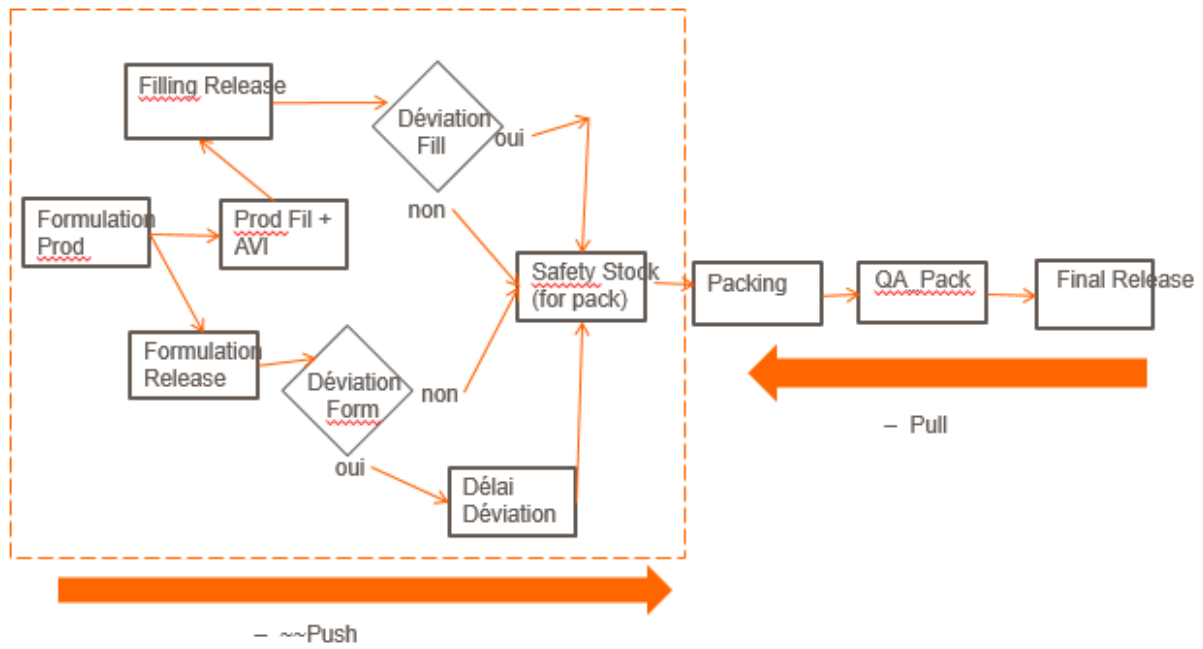
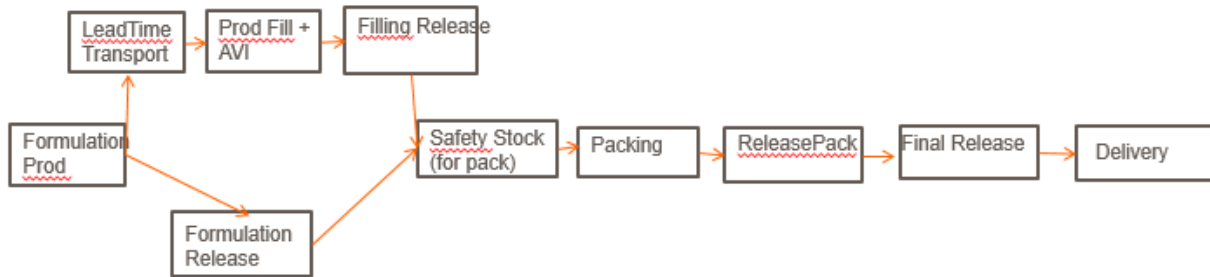
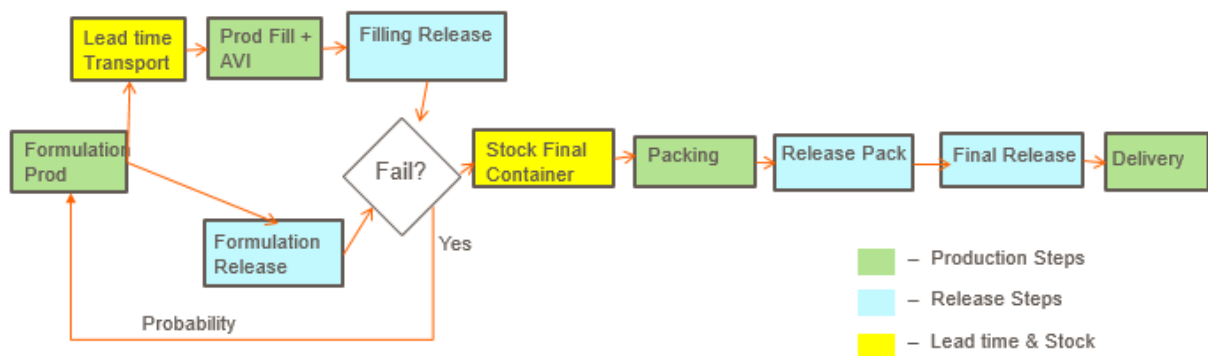


Figure 10 : Première ébauche du modèle conceptuel¹⁹

¹⁹ Source : SlidesShow LT Infanrix - Simulation 1.pptx

Figure 11: Deuxième ébauche du modèle conceptuel²⁰Figure 12 : Troisième ébauche du modèle conceptuel¹⁸Figure 13 : Vue final du modèle conceptuel²¹²⁰ SlidesShow LT Infanrix - Simulation 2.pptx²¹ SlidesShow LT Infanrix - Simulation 4.pptx

Chapitre 7 : la programmation du modèle

Après avoir conceptualisé le modèle et récolté les données associées, l'étape de programmation du modèle sur Anylogic commence. Celle-ci se réalise parallèlement à l'étape de vérification. Une approche top-down et par itérations a été suivie pour cette étape. Au cours de ce chapitre, nous présenterons tout d'abord un descriptif du modèle final réalisé ainsi que différentes techniques de vérification utilisées.

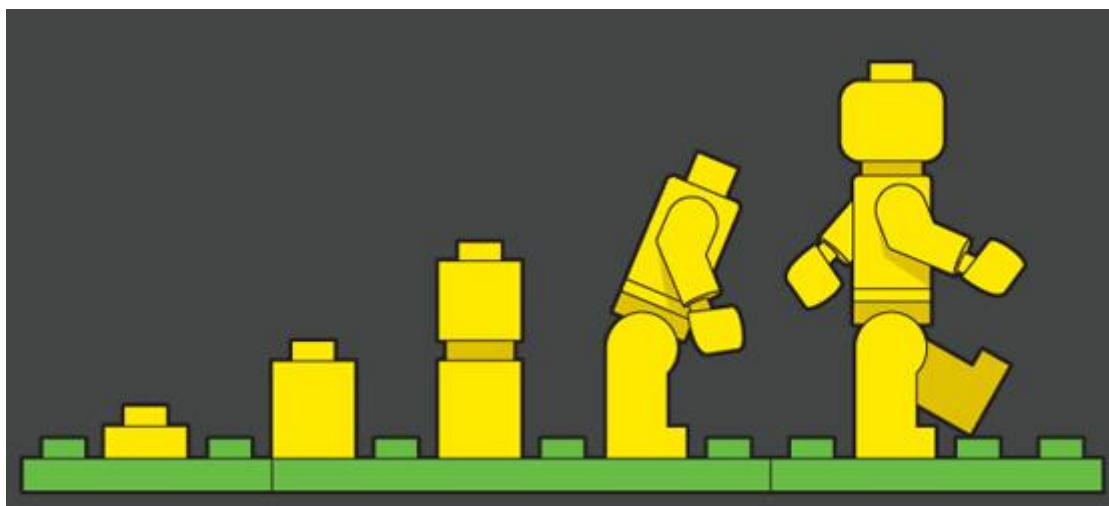


Figure 14 : Représentant l'approche par itération²²

Au total, une vingtaine d'itérations du modèle final ont été réalisées. On a d'abord commencé avec un modèle très simpliste constitué de seulement 3 étapes, une étape formulation/filling, la représentation du Stock Final Container, et la sortie du stock déclenchée par l'arrivée de demandes. En utilisant les données regroupées des tous les vaccins Infanrix, pas seulement l'Infanrix hexa.

A partir de ce modèle, petit à petit, de la complexité a été ajoutée et on a utilisé seulement les données de l'Infanrix Hexa produit exclusivement à Saint Amand les Eaux (SAE). Le but étant de vérifier le modèle avant chaque nouvel ajout d'éléments de complexité. Après chaque ajout, le nouveau modèle créé servait de base pour ajouter un autre élément de complexité, etc.

²² Source : <http://www.onedesk.com/development-of-new-product-iterations/>

Au fil du temps, les données réelles ont été intégrées, l'actualisation des plans de production packing et formulation filling tous les mois, en fonction de la demande et du work in progress

7.1 Descriptif du modèle réalisé.

Après les différentes itérations, voici à quoi ressemble sur Anylogic le modèle final :

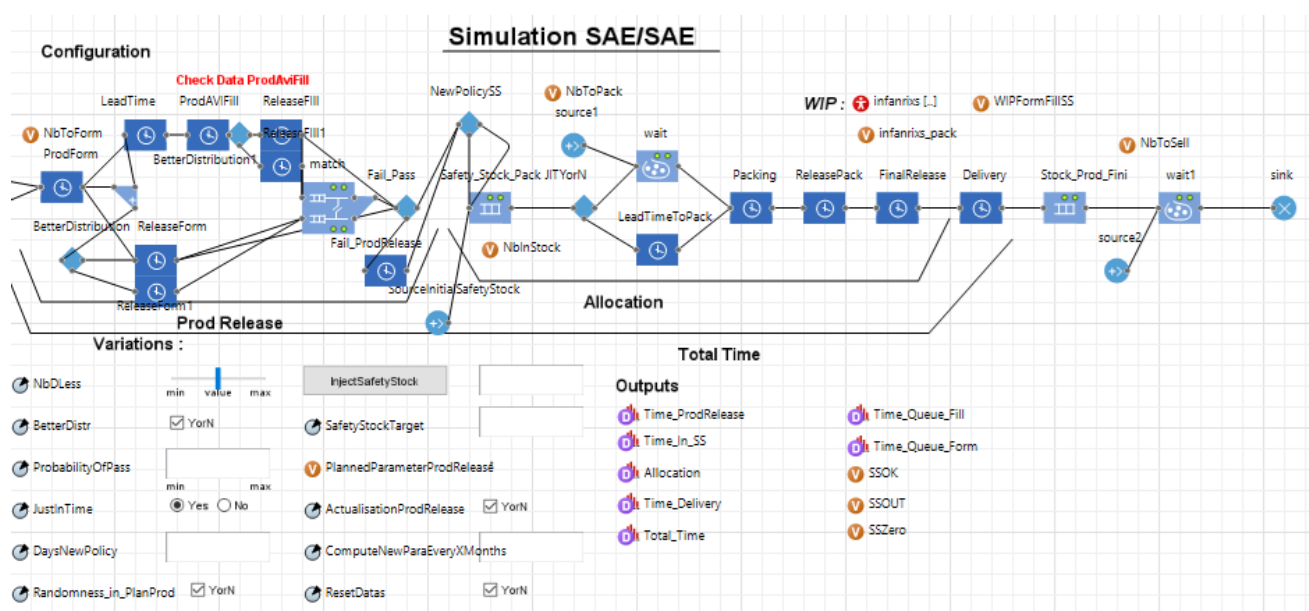


Figure 15 : Vue du modèle sur Anylogic

On remarquera sur la figure N°15 la configuration du modèle (dans la partie supérieure), ainsi que les différentes variations possibles (en bas à gauche) et les outputs quantitatifs (en bas à droite).

Pour rappel, GSK Vaccines est intéressé à pouvoir mesurer l'impact sur le Stock Final Container des différents paramètres que sont : les temps de Release Formulation et Filling, l'objectif de Stock Final Container, la probabilité qu'un batch soit défaillant et le changement d'un temps standard de production dans son MRP. Nous allons donc expliquer les différentes variations mises en place :

- « NbDLess » : consiste à réduire ou augmenter (en jours) les temps de Release Formulation et Filling. Par exemple, augmenter ceux-ci de 20 jours consiste à déplacer la distribution de 20 jours vers la droite.

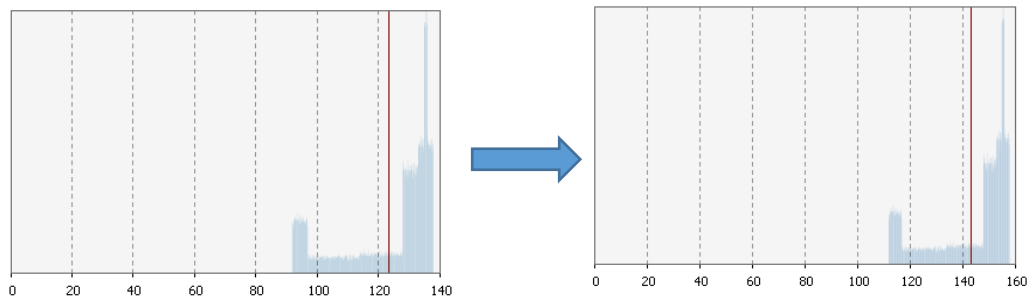


Figure 16 : représentant la fonction "NbDLess"

- « BetterDistr » : consiste à garder la même moyenne mais à recentrer les données autour de celle-ci. Cela permet de réduire la variabilité au sein des données.

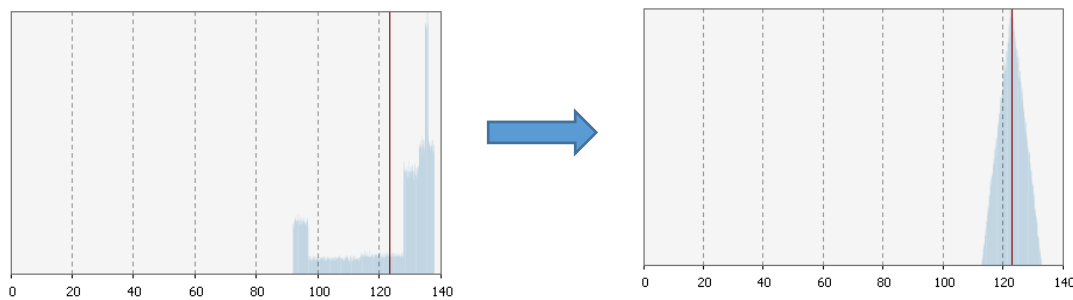


Figure 17 : Représentant la fonction "BetterDistr"

- « ProbabilityOfPass » : exprime la probabilité qu'un batch ne soit pas considéré comme défaillant. Ainsi si la valeur est de 95%, le batch aura 5% de chance d'être statué « Fail ».
- « Just in time » et « Days new policy » : ce sont deux variations qui ne sont pas utilisées dans le cadre de ce mémoire. Elles consistent en deux nouvelles politiques de travail au niveau de Stock Final Container.
- « Randomness_in_Planprod » : les plans de production sont réalisés par mois. Il n'y a pas de différence entre ceux-ci selon que la production commence au début ou à la fin du mois. Activer la case « Randomness_in_Planprod » permet d'étaler aléatoirement la production prévue sur l'ensemble du mois. Ne pas cocher la case revient à forcer le système à commencer l'ensemble de la production le premier jour du mois.
- « InjectSafetyStock » : permet d'insérer du stock initial. La mention « Safety stock », n'a ici pas réellement lieu d'être, il s'agit simplement du Stock Final Container. L'origine de cette mention vient simplement du fait que GSK Vaccines dénomme le Stock Final Container « Safety Stock Final Container » même si celui-ci n'en est théoriquement pas un.
- « SafetyStockTarget » : permet ici de définir l'objectif du stock à atteindre.

- « PlannedParameterProdRelease » : contient la valeur du temps standard de production utilisé dans le modèle.
- « ActualisationProdRelease » : cocher la case, revient à rendre possible le changement du « PlannedParameterProdRelease », c'est-à-dire de pouvoir changer le temps standard de production dans le modèle.
- « ComputeNewParaEveryXMonths » : cette fonctionnalité n'est pas utilisée dans le cadre de ce mémoire. Elle permet d'actualiser automatiquement le temps standard de production tous les X mois en fonction du temps observé de celui-ci les X derniers mois.
- « Resets datas » : permet de remettre à zéro l'ensemble des outputs.



Figure 18 : Vue des données dans Anylogic

Sur la figure N° 18, nous pouvons remarquer les paramètres regroupant les données utilisées pour le modèle.

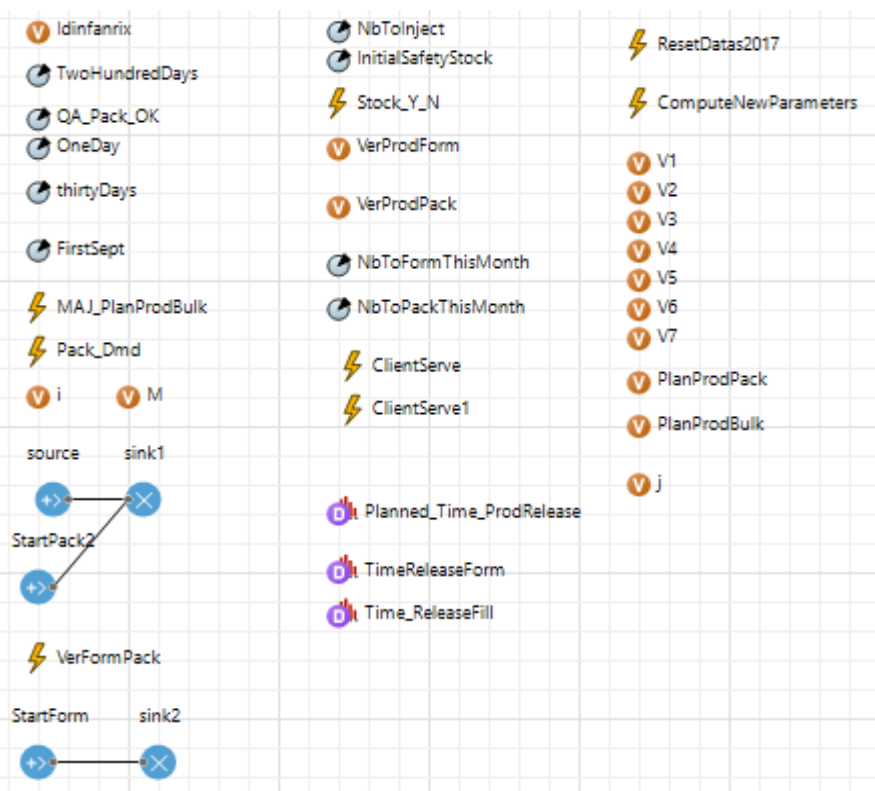


Figure 19 : Paramètres utilisés dans la programmation du modèle

Et finalement, sur la figure N° 19, nous pouvons remarquer un certain nombre de paramètres qui ont été utiles à la programmation du modèle ou à la vérification de celui-ci.

7.2 La vérification du modèle

Après chaque itération du modèle, il convient de vérifier celui-ci. Pour rappel, la vérification du modèle consiste à s'assurer que celui-ci fonctionne comme espéré. Elle est différente de la validation dans le sens où celle-ci consiste à s'assurer que la modèle est en accord avec le système réel.

Il est difficile, voire impossible, de vérifier la fonctionnalité d'un modèle à 100%.

Généralement, on vérifie celui-ci jusqu'à ce qu'une confiance suffisante dans le modèle soit acquise.

La figure ci-dessous met en relation la confiance acquise dans le modèle par l'utilisateur et le coût associé à sa validation.

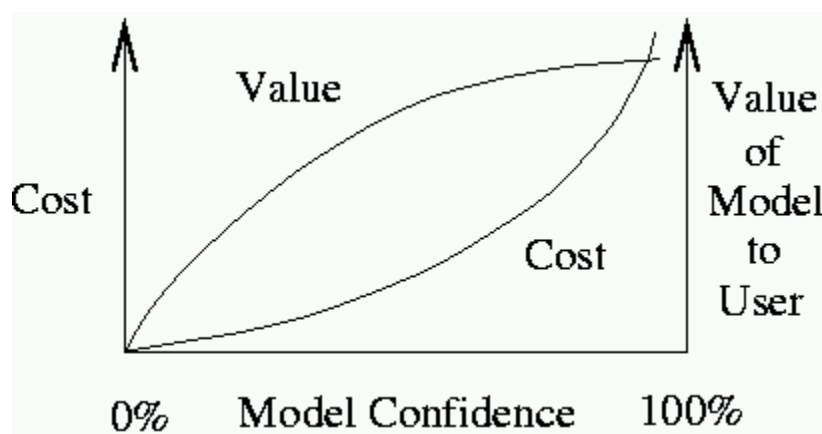


Figure 20: Relation entre la confiance acquise et le coût associé²³

A chaque itération du modèle, il convient de vérifier celui-ci. Plusieurs méthodes ont été utilisées pour réaliser la vérification :

- a) Méthode des switches : à différentes étapes, des switches on/off ont été placés afin de vérifier que ceux-ci influencent bien le modèle comme désiré. Ils ont donc permis de vérifier l'influence de différents paramètres tels que : l'utilisation d'une meilleure distribution pour les étapes de Release Formulation-Filling, l'utilisation du just-in-time au packing, l'actualisation automatique des temps standards de production

²³ Source: Sargent R. G. "VERIFICATION AND VALIDATION OF SIMULATION MODELS" Proceedings of the 2011 Winter Simulation Conference, S. Jain, R.R. Creasey, J. Himmelspace, K.P. White, and M. Fu, eds.

utilisés pour les planifications, la production des différents batchs étalés sur le mois, et la remise à zéro des outputs.

The interface shows various parameters for model verification:

- NbDLess**: Slider with min, value, and max markers.
- BetterDistr**: Checkmark icon and 'YorN' checkbox.
- ProbabilityOfPass**: Slider with min and max markers.
- JustInTime**: Radio buttons for 'Yes' and 'No'.
- DaysNewPolicy**: Slider with min and max markers.
- Randomness_in_PlanProd**: Checkmark icon and 'YorN' checkbox.
- InjectSafetyStock**: Button.
- SafetyStockTarget**: Input field.
- PlannedParameterProdRelease**: Checkmark icon and 'YorN' checkbox.
- ActualisationProdRelease**: Checkmark icon and 'YorN' checkbox.
- ComputeNewParaEveryXMonths**: Input field.
- ResetDatas**: Checkmark icon and 'YorN' checkbox.

Figure 21: Utilisation de switches pour la vérification du modèle

- b) La vérification manuelle : il convient ici de faire tourner le modèle pour une courte période sur le programme de simulation et à la main et de comparer les résultats obtenus. Sur la figure 22 ci-dessous, nous pouvons remarquer une vérification manuelle. Celle-ci avait pour but de s'assurer que la création des plans de productions prenait bien en compte tous les paramètres voulu.

	1 ^{er} avril	1 ^{er} mai	1 ^{er} juin	1 ^{er} juillet	1 ^{er} août	1 ^{er} sept	1 ^{er} oct	1 ^{er} Nov	1 ^{er} dec	1 ^{er} jan	1 ^{er} fev	1 ^{er} mar
1	3	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
2		3	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
3			3	1	1	1	1	0	1	1	1	1
4				3	1	1	1	1	0	1	1	1
5					3	1	1	1	1	0	1	1
6						3	3	3	3	3	2	2
7						-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1
8						2	2	2	2	2	1	1

Figure 22: Exemple d'une vérification manuelle réalisée

- c) Tests de sensibilité. Différents tests de sensibilité ont été pratiqués sur le changement du paramètre du temps standard de production utilisé dans le MRP. On a donc réalisé

différentes analyses lorsque le temps standard de production changeait de 150 à 120 ou 90 jours sur le Stock Final Container.

- d) Tests dégénérés : c'est la dernière méthode de vérification qui a été utilisée. Le but de celle-ci est de fixer différents paramètres à des valeurs étranges et de bien vérifier que le modèle réagit comme voulu. Cette technique a notamment été utilisée en instaurant un stock initial extrêmement élevé pour bien vérifier que le modèle n'allait pas produire de nouvelles quantités tant que le stock restait aberrant.

Chapitre 8 : La validité du modèle

Une fois la simulation construite et vérifiée, il est temps de valider celle-ci, c'est-à-dire de s'assurer que le modèle construit représente suffisamment correctement le système réel dans le but de l'analyse. Deux approches sont utilisées ici, la « face validity » et la « results validation ».²⁴

La « face validity » est le fait de confronter des personnes expertes du système réel modélisé aux résultats produits par la simulation. Cette validation a été réalisée en impliquant Benjamin Lagache et Jean Louis Horlait, tous deux experts du système réel. L'avantage d'avoir pu impliquer ces deux personnes est qu'ils ne travaillent pas dans la même équipe ce qui permet d'avoir deux regards différents lors de la confrontation des outputs au modèle.

L'approche de « results validation » est le fait de confronter les résultats obtenus via la simulation aux données du système réel. GSK Vaccines ne possède pas suffisamment de données pour diviser celles-ci en deux ensembles, un ensemble tests et un ensemble vérifications. C'est donc sur les mêmes données que la validation des résultats a été réalisée.

²⁴ Source: Law Avriil M. "How to build a valid and credible simulation models" Proceedings of the 2009 Winter Simulation Conference M. D. Rossetti, R. R. Hill, B. Johansson, A. Dunkin and R. G. Ingalls, eds.

Chapitre 9 : le design, la réalisation et de l'analyse des simulations

Afin d'illustrer cette étape, nous allons réaliser l'exemple d'une analyse de simulation. Pour rappel, GSK Vaccines est intéressé à pouvoir répondre aux questions ci-dessous, via le modèle créé :

- L'impact d'une réduction du temps standard de production de 150 à 120 jours dans le MRP.
- L'impact d'un changement de l'objectif de Stock Final Container de 60 à 30 jours
- L'impact d'un rétrécissement des distributions de Release Formulation-Filling
- L'impact d'un déplacement de ces distributions de 20 jours vers la gauche
- L'impact d'un déplacement de ces distributions de 20 jours vers la droite
- L'impact d'un taux de défaillance de 0-10-20%
- L'impact d'une taille standard de batch de 100 000 doses

L'exemple d'une analyse de simulation se portera sur l'analyse de l'impact d'une réduction du temps standard de production de 150 à 120 jours dans le MRP. Nous avons choisi de prendre cette question comme exemple car réduire le temps standard de production constitue le but du programme d'amélioration continue mis en place chez GSK Vaccines.

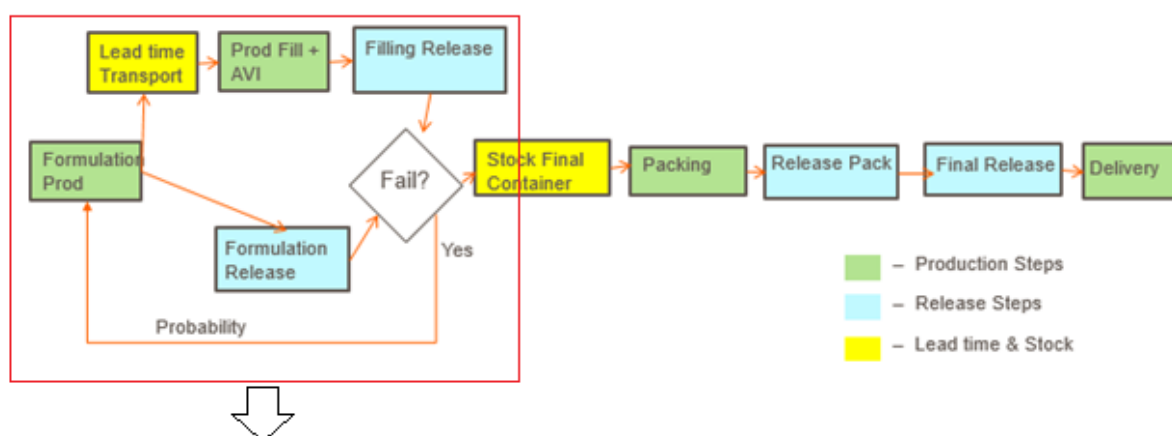
Cette analyse va se réaliser en 2 étapes : la simulation de la situation initiale ($FCT^{25} = 150$ jours) et la simulation de la réduction du temps standard de production ($FCT = 120$ jours). En effet, afin de pouvoir déterminer l'impact de la réduction du temps standard de production de 150 à 120 jours, il est nécessaire de pouvoir comparer les outputs d'un système avec un temps standard de production à 150 jours à ceux d'un système avec un temps standard de production à 120 jours.

Avant de rentrer dans l'analyse de ces deux simulations, trois éléments doivent encore être précisés : la warm-up période, l'horizon de temps et le nombre d'itérations à réaliser.

²⁵ FCT : Fix Clearance Time, temps standard de production utilisé dans les programmes de planification

9.1 : La warm-up période :

Nous allons déterminer la période de temps nécessaire pour « chauffer » le système. Cette période de temps servira à simuler les produits encours présents dans toute entreprise. L'étape pour laquelle il est nécessaire d'avoir des encours est l'étape de formulation filling car ces derniers interviennent dans la création des plans de production.



Etape de formulation - filling pour laquelle il est nécessaire de créer des encours

Figure 23 : Mise en évidence de l'étape pour laquelle il est nécessaire d'avoir des encours

Afin de déterminer le temps nécessaire au système pour générer un encours de produits suffisant, le modèle a été tourné une première fois. Ce qui nous permet d'analyser le temps moyen pris par un produit pour réaliser cette étape.

Voici l'output généré par le modèle :

Time_ProdRelease	
Count	274
Mean	136.106
Min	93.201
Max	315.564
Deviation	30.61

Figure 24 : Output temps pris pour l'étape formulation - filling

Nous pouvons donc dire que sur 274 batch produits, la duration moyenne pour cette étape est de 136.1 jours avec une déviation de 30.6 jours. Etant donné le nombre de données assez élevé (274), nous supposons que la distribution suit une loi normale. Nous utilisons donc la propriété suivante de celle-ci :

$$P(\mu - 3\sigma \leq Y \leq \mu + 3\sigma) \approx 0,9973_{26}$$

Nous pouvons dire avec un niveau de confiance de 99.73% que l'ensemble des données seront présentes dans l'intervalle $[136.1 - (3 \cdot 30.6) ; 136.1 + (3 \cdot 30.6)]$ soit $[44.3 ; 227.9]$. Nous définissons donc notre warm-up période comme étant la valeur la plus élevée de cet intervalle de confiance soit 227 jours. L'équivalent de 7 mois et demi que nous arrondissons vers le haut à 8 mois.

Nous commencerons donc toutes les simulations début avril et ne récolterons les données que à partir du 1er janvier suivant afin d'être sûr d'avoir un encours suffisant.

9.2 : L'horizon de temps

L'horizon de temps va de pair avec le nombre d'itérations à réaliser. En effet, avec un horizon de temps extrêmement long, peu d'itérations de la simulation sont nécessaires vu qu'un bon nombre de valeurs sont déjà récoltées dans une seule itération. Néanmoins, comme expliqué plus tôt, l'intérêt d'une simulation tient aussi dans ses aspects graphiques. Représenter la production de 50 années sur un même graphique devient difficile... De plus, comme nous utilisons la version étudiant d'Anylogic, le nombre de données récoltables d'un même output est limité à 500. Il faut donc trouver un compromis entre longueur de la simulation, aspects graphiques et limites de la version étudiant d'Anylogic. Nous avons décidé de définir l'horizon de temps à 6 ans. Étant donné que nous n'avons que les prévisions de la demande pour les 2 années à venir et que celles-ci sont déjà bien souvent inexactes, nous avons décidé de faire une prédiction naïve pour les 4 années suivantes. Cela nous permet en quelque sorte de réaliser 3 itérations de simulation d'horizon de temps de 2 ans en un coup.

Nous commencerons donc la simulation le 1er mai, afin d'avoir la warm-up période jusqu'au 31 décembre. Et ensuite, nous la simulerons sur 4 ans.

²⁶ Source : https://fr.wikipedia.org/wiki/Loi_normale, section tables numériques et calculs

9.3 : Le nombre d'itérations à réaliser

Afin de déterminer le nombre d'itérations à réaliser, nous utiliserons l'erreur absolue, soit la différence entre la valeur approchée et la valeur réelle. On veut que la moyenne obtenue après les différentes itérations satisfasse la contrainte suivante : $|\bar{y} - \mu| < \varepsilon$ avec une probabilité $1 - \alpha$. Où $\bar{y}$ est la moyenne observée après n itérations, μ la moyenne réelle, ε le niveau de précision voulu (ici 7 jours) et $1 - \alpha$ (ici, 95%) le niveau de confiance.

En utilisant l'équation ci-dessous, nous pouvons déterminer que le nombre d'itérations (n) nécessaires pour obtenir une précision ε est la plus petite valeur de p tel que $p > n$ et

$$t_{1-\alpha/2; p-1} \frac{S(n)}{\sqrt{p}} \leq \varepsilon, \quad 27$$

où $S(n)$ est défini comme l'écart type de la mesure de performance à laquelle on est intéressé (=le nb de jour moyen de stock disponible au Safety Stock Final Container). Soit

$$S(n) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}{n-1}} \quad 28$$

9.4 La simulation de la situation initiale

Afin d'évaluer l'impact d'une réduction du temps standard de production de 150 à 120 jours nous allons réaliser 2 simulations : la première aura un temps standard de production de 150 jours et la deuxième de 120 jours toutes choses étant égales par ailleurs.

Nous utilisons donc les paramètres suivant pour la simulation de la situation initiale :

- Taille de batch : 400 000 doses
- % de lots défaillant : 3%
- Un objectif de Stock Final Container égal à : 60 jours
- Un temps standard de production égal à : 150 jours.

²⁷ Currie C. S. M. & Russell C.H. « A practical introduction to analysis of simulation output data » Proceedings of the 2013 Winter Simulation Conference, R. Pasupathy, S.-H. Kim, A. Tolk, R. Hill, and M. E. Kuhl, eds. pg 337

²⁸ Currie C. S. M. & Russell C.H. « A practical introduction to analysis of simulation output data » Proceedings of the 2013 Winter Simulation Conference, R. Pasupathy, S.-H. Kim, A. Tolk, R. Hill, and M. E. Kuhl, eds. pg 336

Nous voulons donc savoir au niveau de confiance 95% et à 7 jours près le niveau moyen de Safety Stock Final Container et le % de lots à risque, un lot étant considéré à risque lorsqu'il reste moins de 14 jours dans le Safety Stock Final Container.

Au bout de 13 itérations, soit 78 années simulées et 3598 valeurs, nous arrivons à un écart type total sur le nombre de jour du Stock Final Container de 14,039 (=S(n)). Avec une moyenne de 74,122 jours et une valeur minimum de 16,256 jours et zéro lot à risque,

Pour le détail des calculs nous avons :

$$T_{1-\alpha/2; p-1} = 1,771 \text{ (avec } \alpha = 5\% \text{ et } p = 14)$$

$$\varepsilon = 7 \text{ jours}$$

$$\sqrt{p} = 3,317 \text{ (avec } p = 11)$$

$$S(n) = 14,039$$

$$t_{1-\alpha/2; p-1} \frac{S(n)}{\sqrt{p}} \leq \varepsilon, \quad 29$$

Ce qui donne,

$$1,771 * 14,039 / 3,742 \leq 7 \rightarrow 6,645 \leq 7$$

Nous pouvons donc dire au niveau de confiance 95% que la valeur moyenne de Safety Stock Final Container est de 74,122 jours à 7 jours près et qu'il y a 0% de lots à risque.

9.5 La simulation de la réduction du temps standard de production dans le MRP

Nous devons maintenant simuler la situation avec le temps standard de production réduit à 120 jours, en utilisant les paramètres suivants :

- Taille de batch : 400 000 doses
- % de lots défaillant : 3%
- Un objectif de Stock Final Container égal à : 60 jours
- Un temps standard de production égal à : 120 jours.

²⁹ Currie C. S. M. & Russell C.H. « A practical introduction to analysis of simulation output data » Proceedings of the 2013 Winter Simulation Conference, R. Pasupathy, S.-H. Kim, A. Tolk, R. Hill, and M. E. Kuhl, eds. pg 337

Nous voulons donc savoir au niveau de confiance 95% et à 7 jours près le niveau moyen de Safety Stock Final Container et le % de lots à risque, un lot étant considéré à risque lorsqu'il reste moins de 14 jours dans le Safety Stock Final Container.

Au bout de 18 itérations, soit 108 années simulées et 4979 valeurs, nous arrivons à un écart type total sur le nombre de jour du Stock Final Container de 16,682 (=S(n)). Avec une moyenne de 44,032 jours et une valeur minimum de 0 jours et 3,86% de lots à risque,

Pour le détail des calculs nous avons :

$$T_{1-\alpha/2; p-1} = 1,734 \text{ (avec } \alpha = 5\% \text{ et } p = 19)$$

$$\varepsilon = 7 \text{ jours}$$

$$\sqrt{p} = 4,359 \text{ (avec } p = 19)$$

$$S(n) = 16,682$$

$$t_{1-\alpha/2; p-1} \frac{S(n)}{\sqrt{p}} \leq \varepsilon, \quad 30$$

Ce qui donne,

$$1,734 * 16,682 / 4,359 \leq 7 \rightarrow 6,636 \leq 7$$

Nous pouvons donc dire au niveau de confiance 95% que la valeur moyenne de Safety Stock Final Container est de 44,032 jours à 7 jours près et qu'il y a 3,86% de lots à risque.

³⁰ Currie C. S. M. & Russell C.H. « A practical introduction to analysis of simulation output data » Proceedings of the 2013 Winter Simulation Conference, R. Pasupathy, S.-H. Kim, A. Tolk, R. Hill, and M. E. Kuhl, eds. pg 337

Chapitre 10 : La présentation des résultats

Il s'agit ici de présenter le plus brièvement et justement possible les résultats obtenus. En effet, le but est que tout un chacun puisse comprendre les résultats de la simulation en 1 ou 2 coups d'œil. Le choix a donc été fait de représenter chaque analyse en 3 graphiques, le 1^{er} et le 2^{ème} représentant la distribution du niveau du Safety Stock Final Container des deux simulations respectives (la simulation de la situation initiale et la simulation de la réduction du temps standard de production) et le 3^{ème} graphique représentant une vue de l'évolution de Safety Stock Final Container des deux simulations (ici la simulation de la situation initiale et la simulation de la réduction du temps standard de production).

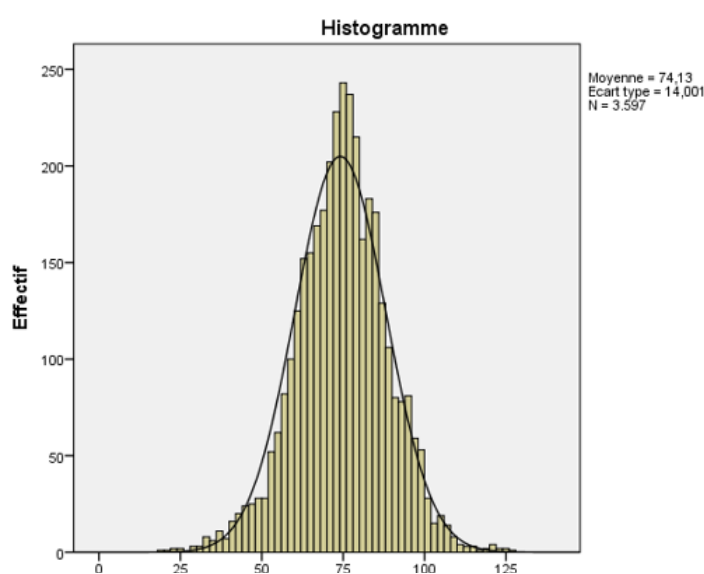


Figure 25: Distribution du Stock Final Container Situation Initiale

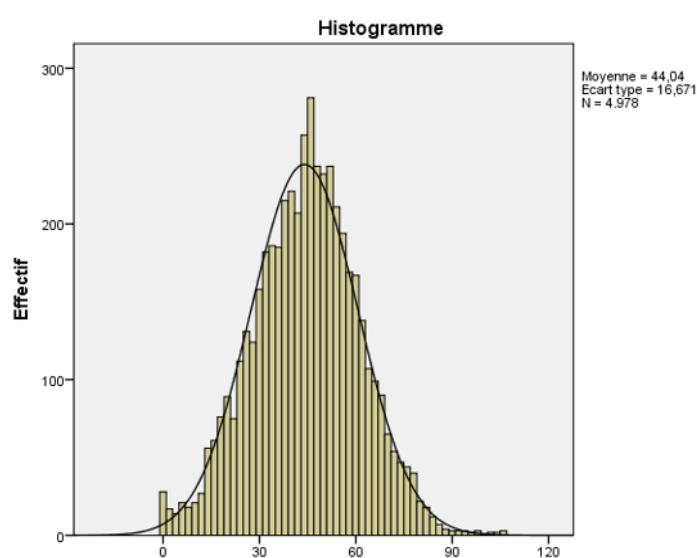


Figure 26 : Distribution du Stock Final Container lors de la réduction du temps standard de production

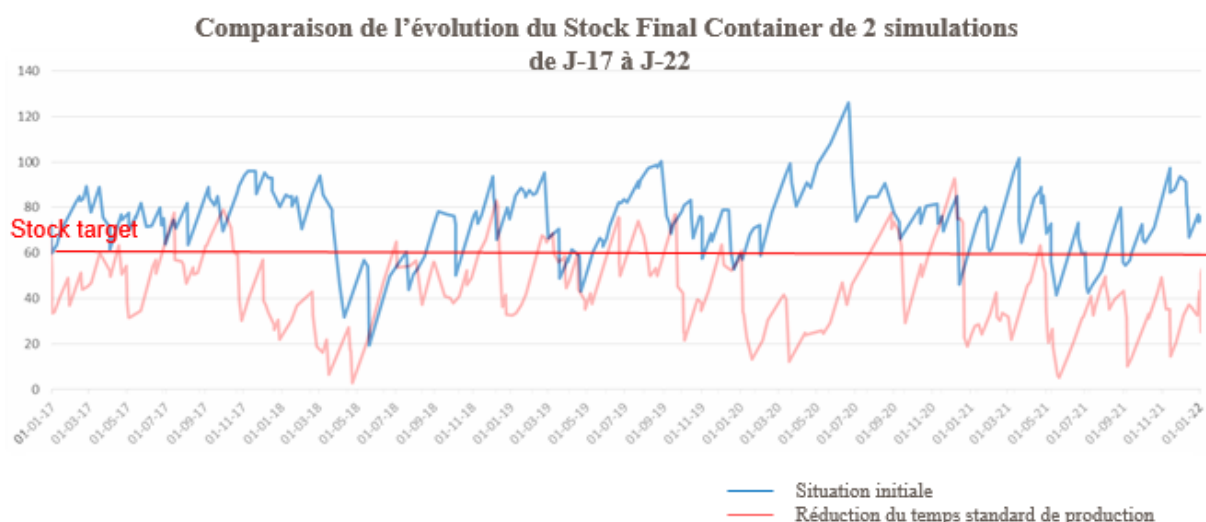


Figure 27: Comparaison de l'évolution du Stock Final Container de 2 simulations de J-17 à J-22

Nous pouvons aisément remarquer que changer le temps standard de production de 150 jours à 120 jours dans le MRP comporte un risque non négligeable. De manière générale, on remarque sur la figure 26 que le niveau de Stock Final Container lorsqu'on réduit le temps standard de production à 120 jours est nettement inférieur à celui de la situation initiale. En effet, la différence est en moyenne de 30 jours (44 contre 74). De plus, on remarque sur la figure 25, que l'histogramme comporte un nombre significatif de zéro ce qui équivaldrait à des stock-out. En effet, nous avons pu souligner que 3,86 % des lots seront considérés à risque dans le cas de la réduction du temps standard de production à 120 jours.

Conclusion

GSK Vaccines œuvre tous les jours afin d'améliorer la santé et la qualité de vie de millions de personnes, notamment à travers la recherche et la production de vaccins. Dans le but de sauver encore plus de vies, GSK Vaccines a réalisé des améliorations sur sa chaîne de production. Néanmoins, il est difficile d'évaluer l'impact de ces améliorations sur le stock de produits finis (=Stock Final Container) compte tenu de la variabilité inhérente au processus de production. C'est pourquoi l'entreprise est intéressée par « l'analyse dynamique de l'impact d'un changement sur la supply chain de l'Infanrix hexa SAE/SAE »

En réponse à ce besoin d'analyse dynamique de l'Infanrix hexa SAE/SAE, ce mémoire a donc proposé de créer une simulation permettant d'analyser l'impact de différents paramètres qui intéressent GSK Vaccines. Deux raisons principales ont motivé ce choix. Tout d'abord, l'analyse via une simulation permet de prendre en compte la dynamique des systèmes et ainsi de réaliser des analyses dynamiques. Ensuite, l'analyse via une simulation propose des outputs graphiques, ce qui facilite l'analyse et aide à présenter les résultats.

Néanmoins, certaines limites se posent quant à l'utilisation d'une simulation. En effet, différentes hypothèses ont été prises lors de la construction de la simulation. Ainsi, seule une partie de la supply chain de l'Infanrix hexa SAE/SAE a été modélisée, par exemple le stock de matières premières (= stock at bulk) ou encore la capacité des étapes de formulation et filling est considérée comme non contraignante et par conséquent infinie. De plus, il est important de garder en tête qu'il s'agit simplement d'une simulation, c'est-à-dire d'un modèle théorique représentant la réalité. Ce n'est pas un outil prédictif ou un outil capable de remplacer les outils de planification actuels, mais il permet d'aider à la prise de décision en donnant une vue dynamique sur une nouvelle politique ou sur un processus.

Malgré les différentes limites, la simulation créée représente la réalité de production de l'Infanrix Hexa SAE/SAE* avec les données réelles de production allant de septembre 2015 à mars 2016 et permet de mesurer l'impact sur le Stock Final Container (stock produits finis) des paramètres suivants :

- La réduction/augmentation en jours du temps de Release Formulation et Filling.

- L'utilisation d'une meilleure distribution pour les données de Release Formulation-Filling.
- L'objectif de Stock Final Container.
- La probabilité qu'un batch de production soit déclaré défaillant.
- Le changement d'un temps standard de production.

En conclusion, la création d'une simulation a été proposée comme outil permettant l'analyse dynamique de différents paramètres sur la supply chain de l'Infanrix Hexa SAE/SAE.

Bibliographie

Site web & Article de périodique électronique

Concentric (2014) *Advantages and Disadvantages of Simulation* En ligne

<http://www.concentricabm.com/blog//advantages-and-disadvantages-of-simulation>

Davis, S. & Trochim W. (2015) *Simulations for Research Design*. (pp 2) En ligne

<http://www.socialresearchmethods.net/Presentations/NITOP/Simulations%20for%20Research%20Design%202015.pdf>

Dufour, B. (2013). Analyse et compréhension de programmes : *Analyse dynamique*. En ligne

<http://www-labs.iro.umontreal.ca/~dufour/cours/ift6315/docs/2-dynamique.pdf>

GSK, (2015). *A propos de nous*. En ligne <http://be.gsk.com/fr/%C3%A0-propos-de-nous/>

(consulté le 25 mai 2016)

Lefebvre, L. U. (2014) *Infographie : Pourquoi l'image est plus puissante que les mots* En

ligne <http://www.ad-exchange.fr/infographie-pourquoi-limage-est-plus-puissante-que-les-mots-15559/>

Pesneau, P. (2016) *Outils et Logiciels d'Optimisation ?* En ligne [https://www.math.u-](https://www.math.u-bordeaux.fr/~ppesneau/cours/olo/olo_cours1.pdf)

[bordeaux.fr/~ppesneau/cours/olo/olo_cours1.pdf](https://www.math.u-bordeaux.fr/~ppesneau/cours/olo/olo_cours1.pdf)

Slide Pro (2016) *3 choses à savoir sur l'image* En ligne [http://www.slidepro.fr/blog/3-choses-](http://www.slidepro.fr/blog/3-choses-image/)

[image/](http://www.slidepro.fr/blog/3-choses-image/)

Wikipedia, (2016). *Loi normale*. En ligne https://fr.wikipedia.org/wiki/Loi_normale (consulté

le 6 juillet 2016)

Wikipedia, (2015). *Loi normale*. En ligne https://fr.wikipedia.org/wiki/Loi_de_Student (consulté le 6 juillet 2016)

PowerPoint GSK

Demortier, J. (2016) *SlidesShow LT Infanrix - Simulation 1.pptx*. Document non publié, GSK Vaccines, Wavre.

Demortier, J. (2016) *SlidesShow LT Infanrix - Simulation 2.pptx*. Document non publié, GSK Vaccines, Wavre.

Demortier, J. (2016) *SlidesShow LT Infanrix - Simulation 4.pptx*. Document non publié, GSK Vaccines, Wavre.

GVSC Strategy Communication.pptx. (2016). Document non publié, GSK Vaccines, Wavre

Horlait, J.L. (2015). *20151116 - LT Day - consolidation V7.pptx*. Document non publié, GSK Vaccines, Wavre.

Montag, C. (2015). *Dealing with variability by planning wisely - 60 min.pptx*. Document non publié, GSK Vaccines, Wavre.

Vaccine manufacturing Process Lead-Times-July 2015.pptx (2015). Document non publié, GSK Vaccines, Wavre

Vijay Kathiresan (2015) *20151216 - Infanrix LT Review - December 2015.pptx*. Document non publié, GSK Vaccines, Wavre

Articles scientifiques, Revues & Livres

Biller, B. & Gunes, C. (2010). Proceedings of the 2010 Winter Simulation Conference. B. Johansson, S. Jain, J. Montoya-Torres, J. Hugan, and E. Yücesan, (Eds.) *Introduction to Simulation Input Modeling* (pp 49 – 58).

Bratley, P., Fox, B.L., Schrage, L.E. (1983). *A Guide to Simulation*. (chapt 1,3,4) Springer-Verlag New York Inc.

Cheng, R. C. H. & Currie, C. S. M. (2013). Proceedings of the 2013 Winter Simulation Conference. R. Pasupathy, S.-H. Kim, A. Tolk, R. Hill, and M. E. Kuhl, (Eds.) *A Pratical Introduction to Analysis of Simulation Output Data* (pp 328 – 341).

Ingalls, R. G. (2011). Proceedings of the 2011 Winter Simulation Conference. S. Jain, R.R. Creasey, J. Himmelspace, K.P. White, and M. Fu, (Eds.) *Introduction to Simulation* (pp 1374 – 1388).

Ingalls, R. G. & White K. P. (2015). Proceedings of the 2015 Winter Simulation Conference. L. Yilmaz, W K. V. Chan, 1 Moon, T. M K. Roeder, C. Macal, and M D. Rossetti, (Eds.) *Introduction to Simulation* (pp 1741 – 1755).

Law, A. M. (2009). Proceedings of the 2009 Winter Simulation Conference. M. D. Rossetti, R. R. Hill, B. Johansson, A. Dunkin and R. G. Ingalls, (Eds.), *How to Build Valid and Credible Simulation Models* (pp 24 – 33).

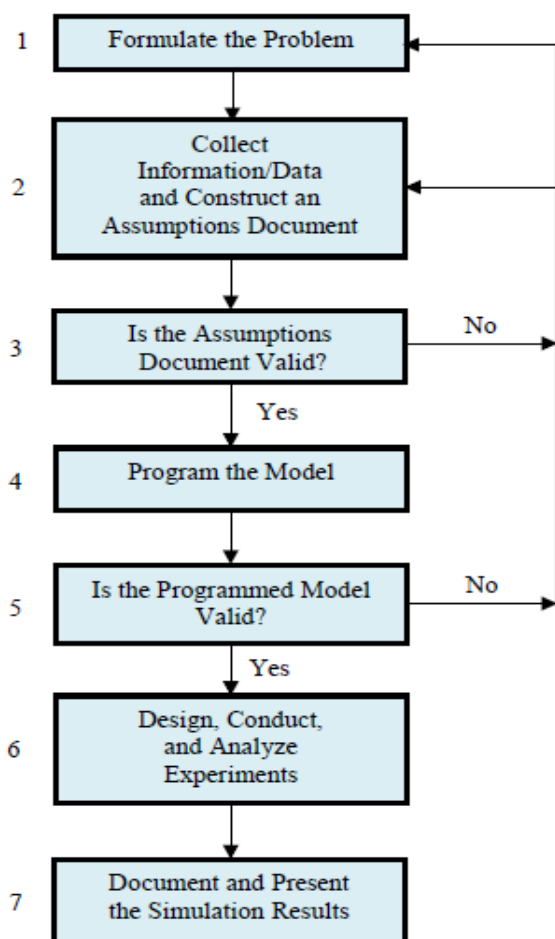
Law, A. M. (2012). Proceedings of the 2012 Winter Simulation Conference. C. Laroque, J. Himmelspace, R. Pasupathy, O. Rose, and A.M. Uhrmacher, (Eds.), *A Tutorial On How To Select Simulation Input Probability Distributions*.

Sargent. G. (2011). Proceedings of the 2011 Winter Simulation Conference. S. Jain, R.R. Creasey, J. Himmelspace, K.P. White, and M. Fu, (Eds.) *Verification and Validation of Simulation Models* (pp 183 – 198).

Suri, R. (2010) *It's About Time : The Competitive Advantage of Quick Response Manufacturing*. (pp 35-47). CRC Press Taylor & Francis group,

Résumé

Objectif : L'objectif de ce mémoire est de réaliser « L'analyse dynamique de l'impact d'un changement sur la supply chain l'Infanrix hexa SAE/SAE, via une simulation à événements discrets ». On réalisera une analyse dynamique car celle-ci permet d'obtenir de l'information de nature temporelle, des résultats plus précis pour chaque simulation réalisée concernant l'impact de celle-ci sur la supply chain de GSK Vaccines, ainsi que de l'information sur la fréquence ou l'importance de certains événements. De plus, on utilisera une simulation, car celle-ci permet de créer un environnement sans risque, de générer des outputs graphiques et qu'elle donne la possibilité de contrôler les paramètres, les données afin d'évaluer comment ceux-ci affectent les outputs.



Méthodologie : La méthodologie suivie sera celle proposée par Averill M. Law. Celle-ci est constituée de 7 étapes allant de la formulation du problème jusqu'à la présentation des résultats en passant par la collecte des données, la programmation du modèle et les étapes de validation et vérification.

Résultats : Un modèle permettant de réaliser des simulations a été construit, validé et vérifié. Celui-ci permet d'évaluer l'impact sur le Stock Final Container de différents paramètres tels que l'objectif de Stock Final Container, le taux moyen de défaillance d'un lot, la taille du lot, ... De plus, un exemple d'analyse portant sur la réduction du temps standard de production utilisé par GSK Vaccines a été réalisé.

Conclusion : Un outil offrant des outputs graphique et permettant l'analyse dynamique de différents paramètres sur la supply chain de l'Infanrix Hexa SAE/SAE a été créée.