

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2020

N° 27

**THÈSE D'EXERCICE  
Pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

TRICARD Julien, 13 Août 1994 à Argentan (61)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE Vendredi 03 Juillet 2020

Résolution de problèmes : exemple de mise en place d'une démarche  
DMAIC dans la gestion des alarmes survenues lors de cycles  
d'autoclave chez un sous-traitant pharmaceutique.

**JURY**

Président :

**Mme ALLARD-VANNIER Émilie**, Pharmacien, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie –  
TOURS.

Membres :

**Mme VERGOTE Jackie**, Pharmacien, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie – TOURS.

**M DEJACQUES Xavier**, Pharmacien, Responsable Assurance Qualité.

---



## **SERMENT DE GALIEN**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Date :* Le Vendredi 03 Juillet 2020

*L'étudiant*

*M* TRICARD Julien

*Le Doyen de la Faculté*

*Mme Véronique Maupoil*

**ANNEE : 2019 - 2020**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

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

## **ENSEIGNANTS**

### **17 PROFESSEURS**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

### **2 PROFESSEURS EMERITES**

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

### **38 MAITRES DE CONFERENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

Mis à jour le 20/09/2019

DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### 1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

### 2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

### 1 PRAG

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

### 3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### 4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

Mis à jour le 20/09/2019

# Remerciements

**A ma présidente de thèse**, Mme ALLARD-VANNIER Émilie, Pharmacien, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A ma directrice de thèse**, Mme VERGOTE Jackie, Pharmacien, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie

Pour le temps que vous avez accordé à mon travail, votre disponibilité et votre soutien, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

**A mon Co-Directeur de thèse**, M DEJACQUES Xavier, Pharmacien, Responsable Assurance Qualité

Pour le soutien accordé au sein de l'entreprise, je tiens à t'exprimer mes remerciements les plus sincères pour la confiance que tu me témoignes.

A toute ma famille, pour leurs encouragements et l'attention qu'ils me portent.

A mes parents de m'avoir transmis leur curiosité, leur besoin d'apprendre et de progresser. Je vous remercie de m'avoir encouragé dans cette voie qui aboutit ce jour. Un immense merci pour votre générosité, votre aide, votre tendresse, votre amour, qui fait de moi l'adulte que je suis aujourd'hui.

A ma petite sœur pour sa gentillesse, son soutien inconditionnel et son amour.

A Chloée, pour son amour, son soutien quotidien, son écoute et son aide.  
De tout mon cœur, merci.

# Abréviations

ADN :	Acide Désoxyribonucléique
AMDEC :	Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
AQ :	Assurance Qualité
AQP :	Assurance Qualité Produits
ATNC :	Agents Transmissibles Non Conventionnels
CAPA :	<i>Corrective Action &amp; Preventive Action</i>
CIRC :	Centre International de Recherche sur le Cancer
CTQ :	<i>Critical to Quality</i>
BPF :	Bonnes Pratiques de Fabrication
DMAIC :	<i>Define, Measure, Analyze, Improve, Control</i>
DoE :	Design of experiments
DPMO :	<i>Defects per million opportunities</i>
FDA :	<i>Food and Drug Administration</i>
HR :	Humidité résiduelle
ICH :	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IR :	Infrarouge
ISO :	Organisation Internationale de Normalisation
NAS :	Niveau d'Assurance de la Stérilité
PE :	Pharmacopée Européenne
P&ID :	<i>Piping and Instrumentation Diagram</i>
PSMO :	Probabilité de Survie d'un Micro-Organisme

PNSU :	<i>Probability Non steril Unit</i>
PSO :	Produit Semi Ouvré
R&R :	<i>Repeatability and Reproducibility</i>
ROS :	Espèce réactive de l'oxygène
RMU :	Responsable Micro-Usine
RPN :	<i>Risk priority number</i>
SIPOC :	<i>Suppliers, Inputs, Processus, Outputs, Customers</i>
SMQ :	Système de Management de la Qualité
SPD :	Sévérité, Probabilité, détectabilité
UV :	Ultraviolet
5M :	Milieus, Main d'œuvre, Méthodes, Matières, Matériels
°C :	Degrés Celsius
Atm :	Atmosphère
% HR :	Humidité résiduelle
KGy :	Kilogray
mg :	milligramme
min :	minutes

# Table des matières

INTRODUCTION	13
<b>PARTIE I : PRESENTATION DES METHODES DE STERILISATION</b>	<b>15</b>
I. INTRODUCTION	16
II. LA CHALEUR SECHE	17
III. CHALEUR HUMIDE	19
A. Description physique :	20
B. Relation Pression/Température	21
C. Explication de la valeur stérilisatrice F0	23
1. Temps de traitement et nombre de germes	24
2. Température de traitement et nombre de germes :	26
3. La valeur stérilisatrice F	28
D. Qualification d'équipement :	29
1. Qualification de conception	29
2. Qualification d'installation	29
3. Qualification opérationnelle	29
4. Qualification de performance	30
E. Cycle de Stérilisation par autoclave	31
1. Phase 1 = Prétraitement : Évacuation d'air et Chauffage	31
2. Phase 2 = Traitement : Stérilisation	32
3. Phase 3 = Post traitement : Évacuation, Séchage	32
IV. STERILISATION CHIMIQUE	33
A. Traitement par l'Oxyde d'Éthylène	33
B. Traitement par Formaldéhyde	34
C. Traitement par Plasma	34
V. STERILISATION PAR IRRADIATION	37
A. Traitement par faisceau d'électrons	38
B. Traitement par irradiation Gamma	38
C. Traitement par Rayons X	39
VI. STERILISATION MECANIQUE	39



<b>PARTIE II : METHODOLOGIE DE RESOLUTION DE PROBLEMES : L'EXEMPLE DE LA METHODE DMAIC</b>	<b>41</b>
<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>42</b>
<b>II. DEFINE</b>	<b>43</b>
<b>A. Introduction de la phase <i>Define</i></b>	<b>43</b>
1. Objectifs	43
2. Lancement du projet	43
3. Les acteurs	44
<b>B. Les outils qualité associés à la phase <i>Define</i> :</b>	<b>45</b>
1. La charte du projet	45
2. La cartographie du processus – SIPOC	46
3. La méthode QQQQCP	47
4. Le <i>Benchmarking</i>	48
5. Les 5 pourquoi	48
6. Le diagramme d'Ishikawa	49
7. Le diagramme de Pareto	50
<b>III. MEASURE</b>	<b>51</b>
<b>A. Introduction de la phase <i>Measure</i></b>	<b>51</b>
<b>B. Les objectifs de la phase <i>Measure</i></b>	<b>51</b>
1. Identifier les paramètres critiques de la qualité au sens client	52
2. Garantir et Valider le système de mesure	52
3. Formaliser et calculer la capacité du processus	53
<b>C. Les outils qualité associés à la phase <i>Measure</i> :</b>	<b>53</b>
1. La table collecte de données	53
2. Le <i>brainstorming</i>	53
3. La cartographie approfondie ou Analyse fonctionnelle	54
4. Défaut par million d'opportunités et Capacité	55
<b>IV. ANALYZE</b>	<b>56</b>
<b>A. Présentation de la phase <i>Analyze</i></b>	<b>56</b>
<b>B. Les outils qualité associés à la phase <i>Analyze</i> :</b>	<b>56</b>
1. L'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité	57
2. Exemple de cotation d'un défaut	57
<b>V. IMPROVE</b>	<b>58</b>
<b>A. Présentation de la phase <i>Improve</i></b>	<b>58</b>
<b>B. Les outils qualité associés à la phase <i>Improve</i> :</b>	<b>59</b>
1. L'analyse de risque	59
2. Le plan d'expérience (DoE : Design of Experiments)	61
<b>VI. CONTROL</b>	<b>62</b>

<b>PARTIE III : CAS PRATIQUE D'UNE MISE EN PLACE DE DEMARCHE DMAIC</b>	<b>66</b>
<b>1. DEFINE – DEFINIR LE DEFAULT</b>	<b>67</b>
<b>A. Lancement du projet</b>	<b>67</b>
<b>B. Cartographie du processus</b>	<b>67</b>
<b>C. Problématique du sujet</b>	<b>69</b>
1. Compréhension du processus	69
2. Perte de temps	70
<b>D. Les acteurs du projet</b>	<b>71</b>
<b>E. Les attentes du projet – Objectifs</b>	<b>71</b>
1. Les attentes de la Production	71
2. Les attentes des autorités compétentes	71
3. Les objectifs de l'Assurance Qualité Produits	72
<b>F. Les indicateurs</b>	<b>72</b>
<b>G. Le périmètre du projet</b>	<b>72</b>
<b>2. MEASURE – MESURER LE DEFAULT</b>	<b>74</b>
<b>A. Introduction</b>	<b>74</b>
<b>B. Évolution / Suivi du nombre d'alarmes au cours du temps</b>	<b>74</b>
<b>C. Processus de gestion des alarmes autoclaves</b>	<b>75</b>
1. Description du flux	75
2. Rôle de l'Assurance Qualité Produits	76
3. Délai de traitement des déviations	76
<b>D. Types d'alarmes.</b>	<b>77</b>
1. Le Prétraitement = Phase de chauffage	77
2. Le traitement = plateau de stérilisation	77
3. Le Post-Traitement = Phase de refroidissement	79
<b>3. ANALYZE – ANALYSER LA RELATION DE CAUSE A EFFET</b>	<b>80</b>
<b>A. Impact de la survenue d'alarme lors de la phase de Chauffage</b>	<b>80</b>
<b>B. Impact de la survenue d'alarme lors de la phase de stérilisation</b>	<b>81</b>
<b>C. Impact de la survenue d'alarme lors de la phase de refroidissement</b>	<b>82</b>
<b>D. Validation du procédé de stérilisation par produit</b>	<b>83</b>
<b>E. Classification de la criticité des alarmes en fonction de la température</b>	<b>85</b>
<b>F. Classification de la criticité des alarmes en fonction du temps</b>	<b>86</b>
<b>G. Mise en place de l'analyse de risque d'une alarme autoclave</b>	<b>87</b>

<b>H. Analyse rétrospective de la capacité des appareils</b>	<b>89</b>
<b>4. IMPROVE – PROPOSER DES SOLUTIONS</b>	<b>90</b>
<b>A. Évaluation de la criticité des alarmes</b>	<b>90</b>
1. Criticité des alarmes pour les produits validés avec un double traitement thermique.	90
a) Produits conformes suite à une double stérilisation	90
b) Produits non conformes suite à une double stérilisation	91
2. Criticité des alarmes pour les produits validés sans double traitement thermique.	91
a) Alarme sans risque sur le produit	91
b) Alarme à risque faible à modéré sur le produit	92
c) Alarme à risque élevé sur le produit	92
<b>B. Matrice décisionnelle</b>	<b>92</b>
<b>C. Amélioration de la capacité de l'équipement</b>	<b>94</b>
<b>D. Modification de la validation du procédé de stérilisation</b>	<b>94</b>
<b>5. CONTROL – SUIVRE L'EFFICACITE DU PROJET</b>	<b>95</b>
<b>A. Observation du nombre d'alarmes</b>	<b>95</b>
<b>B. Gestion des défauts</b>	<b>95</b>
<b>C. Bilan du projet</b>	<b>96</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>98</b>

# Liste des Figures et Tableaux

Figure 1 Étuve Poupinel (5).....	17
Figure 2 Tunnel de Dépyrogénéation .....	18
Figure 3 Exemple d'autoclave industriel (6).....	19
Figure 4 Schéma fonctionnel des utilités d'un autoclave .....	20
Figure 5 Schéma phase latente de vaporisation de l'eau .....	22
Figure 6 Courbe de décroissance microbienne en fonction du temps .....	26
Figure 7 Représentation semi logarithmique de la vitesse de destruction microbienne en fonction du temps.....	27
Figure 8 Test au vide d'une chambre d'autoclave .....	30
Figure 9 Cycle de stérilisation par autoclave .....	31
Figure 10 Les phases de la matière .....	34
Figure 11 Colonne de stérilisation par plasma (18) .....	35
Figure 12 Évolution résiduel lors de la réaction plasma (19) .....	36
Figure 13 Cycle de stérilisation plasma H2O2.....	36
Figure 14 Comparaison de pénétration entre faisceau d'électron, rayon Gamma et rayon X	37
Figure 15 Schéma de stérilisation par irradiation en continue .....	38
Figure 16 Processus DMAIC : La résolution de problème .....	42
Figure 17 Organisation pyramidale des grades "Belt" .....	45
Figure 18 SIPOC.....	46
Figure 19 Les 5 "pourquoi ?" .....	48
Figure 20 Le diagramme d'Ishikawa.....	49
Figure 21 Diagramme de Pareto .....	50
Figure 22 Représentation graphique Gage R&R .....	52
Figure 23 Exemple de cartographie approfondie .....	54
Figure 24 Analyse du risque selon ICH Q9 .....	60
Figure 25 Plan d'expérience à deux niveaux.....	62
Figure 26 Carte de contrôle .....	64
Figure 32 Cartographie du processus de stérilisation.....	68
Figure 28 Rapport entre le nombre de cycles lancés et le nombre d'alarmes déclenchées...	74
Figure 29 Diagramme de Pareto selon l'origine des alarmes depuis Janvier 2017 .....	89
Tableau 1 Relation entre temps de chauffage et décroissance microbienne.....	25
Tableau 2 Rapport entre Six sigma et DPMO.....	55
Tableau 3 Exemple de cotation SPD .....	58
Tableau 4 Exemple de cotation du risque en fonction de la gravité et de la probabilité d'apparition.....	61
Tableau 5 Résumé des outils qualités associés aux différentes phases de la méthode DMAIC .....	65
Tableau 6 Évolution du temps de traitement des déviations .....	76
Tableau 7 Données de validation des produits face au traitement thermique par autoclave	85
Tableau 8 Cotation de l'analyse du risque .....	87
Tableau 9 Analyse de risque des alarmes survenues autoclaves.....	88
Tableau 10 Matrice décisionnelle croisant analyse de risque des alarmes autoclave et Validation du procédé de fabrication des produits .....	93

# Introduction

Le contexte actuel de l'industrie pharmaceutique est délicat car elle est soumise à diverses contraintes éthiques et réglementaires. Lors de la fabrication de produits de santé, il est impératif d'assurer la Qualité et l'Efficacité du produit ainsi que la Sécurité du patient tout en étant en accord avec les textes réglementaires opposables dont il faut justifier la conformité par le biais d'audit et d'inspection.

Associé aux contraintes économiques et concurrentielles, ce domaine industriel doit se positionner dans un contexte international complexe afin d'améliorer sa productivité, par croissance de la performance et des rendements, tout en assurant une qualité de production toujours meilleure.

La compétitivité du monde de l'industrie pharmaceutique a nécessité une nouvelle organisation, un nouveau type de fonctionnement en intégrant une démarche orientée satisfaction client. Cette démarche s'intègre parfaitement à la norme ISO 9001. L'orientation client garantit la qualité du produit fourni.

La notion de qualité des produits de santé est retrouvée dans divers textes réglementaires, notamment dans la partie III « Documents relatifs aux bonnes pratiques de fabrication » des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (1), qui aborde la mise en place et le maintien d'un système de management de la qualité pharmaceutique.

Parmi les objectifs du système de management de la qualité, la productivité est étroitement liée à la maîtrise du processus et à l'amélioration continue de la qualité. L'amélioration continue d'un processus concerne la qualité intrinsèque d'un produit mais également le procédé en lui-même qui est en grande partie responsable de la qualité du produit.

La production a connu une expansion de sa capacité au début des années 1900 grâce à Ford et la notion de Taylorisme. A chaque employé est attribué un poste pour lequel il est responsable de la qualité du travail produit. Puis dans les années 1950, la notion de qualité est développée au Japon, notamment grâce à J.M. Juran et E.W. Deming qui intègrent la notion de qualité au sein de la productivité.

La notion de qualité est de nos jours implantée de manière pérenne et ressort sous la méthode Lean Six Sigma. Cette méthode est la fusion de la méthode Lean et de la méthode Six sigma. Le concept Lean est historiquement développé pour la production. L'objectif est d'améliorer les performances en augmentant la productivité et en maîtrisant les notions de coûts, délais et qualité et en diminuant les pertes et les coûts liés à la non-conformité. La méthodologie six sigma a quant à elle pour but d'améliorer le processus par élimination du défaut et diminution de la variation de réponse du processus. Le Lean Six Sigma permet une amélioration de la performance opérationnelle au niveau de qualité Six Sigma. Cependant, tous les processus ne nécessitent pas d'être au niveau de qualité Six Sigma.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'Assurance Qualité (AQ) est le pilote du processus de management de la qualité. Son rôle est d'assurer la production de produits de santé dans le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication afin d'assurer la qualité et l'efficacité du produit ainsi que la sécurité du patient. Le système qualité d'une entreprise est mis en place puis contrôlé et amélioré par le service d'assurance qualité. Il est le garant du maintien de la qualité au sein de l'entreprise.

Celui-ci intègre les notions réglementaires et normatives applicables, notamment celles décrites dans la ligne directrice ICH Q10 nommées « Système qualité pharmaceutique ».

L'assurance qualité est définie dans les BPF comme étant :

« Un large concept qui couvre tout ce qui peut individuellement ou collectivement influencer la qualité d'un produit », dans le but de respecter les 3 engagements figurant dans l'autorisation de mise sur le marché : Efficacité, Qualité, Sécurité.

Le processus de gestion de la non-conformité est, par définition, piloté par l'assurance qualité. L'AQ a pour objectif de traiter la non-conformité mais également de suivre les tendances de celles-ci dans le temps.

Lorsqu'une non-conformité est récurrente, il est du rôle de l'Assurance Qualité de mettre en place différentes actions correctives et préventives appelées *Corrective Action and Preventive Action* (CAPA). Ces CAPA ont pour objectif d'éradiquer les potentielles non-conformités ou empêcher leurs apparitions.

Le travail présenté dans cette thèse a été effectué dans une industrie pharmaceutique dont l'identité n'est pas donnée par souci de confidentialité.

Le point de départ de cette thèse est l'observation d'une récurrence sur le processus de stérilisation terminale de produit injectable au sein d'un site pharmaceutique producteur. Le service d'assurance qualité s'est rendu compte de la récurrence du défaut et a décidé de le traiter dans le but de le supprimer et d'améliorer les performances du processus.

L'objectif de cette thèse est d'appliquer les notions de management de la qualité et d'amélioration continue fournies par la ligne directrice ICH Q10 dans une situation opérationnelle qu'est la stérilisation finale de produits injectables.

Une première partie sera consacrée à la présentation des différentes méthodes de stérilisation pouvant intervenir dans le monde de l'industrie pharmaceutique, puis une seconde partie présentera la démarche d'amélioration continue permettant la résolution de problème : la démarche DMAIC. Enfin, une présentation d'un cas pratique d'une mise en place de la démarche DMAIC dans la gestion de la stérilisation par autoclave de produits injectables sera exposée.

# Partie I :

## Présentation des méthodes de stérilisation

## I. Introduction

La production de produits stériles dans l'industrie pharmaceutique nécessite la mise en place d'équipements permettant d'assurer la qualité, l'efficacité et la sécurité de ce produit vis à vis du patient.

La stérilisation (2) se définit comme étant une opération consistant à détruire ou éliminer tous microorganismes viables qui souillent le produit, c'est à dire l'absence quantifiée d'agent contaminant pouvant se reproduire comme les germes, virus, parasites, ...

Cette opération nécessite une qualification selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (Ligne directrice 15 : Qualification et Validation).

La stérilité d'un produit se définit comme l'absence de microorganismes viables au sein dudit produit.

Les exigences réglementaires à respecter sont les BPF, notamment avec l'Annexe 1 nommée « Fabrication de médicaments stériles », mais également la Pharmacopée Européenne (PE) permettant d'effectuer les tests nécessaires à la libération et à la mise sur le marché du médicament.

En associant textes réglementaires et maîtrise des procédés, l'objectif à atteindre est une assurance de la stérilité permettant de garantir l'état de stérilité du produit. L'état de stérilité est rarement démontrable. Il est exprimé en pratique par une probabilité d'unité non stérile (PNSU) ou probabilité de survie d'un micro-organisme (PSMO). Cette probabilité théorique doit être inférieure ou égale à  $10^{-6}$ , c'est à dire qu'il faut moins d'une unité non stérile par million d'unités produites.

Deux règles sont à garder en mémoire :

- On ne stérilise que ce qui est propre.
- Il ne suffit pas de réduire de 6 log la biocharge initiale.

Pour le domaine des produits injectables stériles, la valeur  $10^{-6}$  signifie qu'un risque de non-stérilité subsiste sur 1 unité pour 1 million d'unités traitées ou pour 1 unité, 1 probabilité sur 1 million qu'elle ne soit pas stérile. Il s'agit d'une notion statistique, permettant d'assurer la stérilité de l'ensemble du lot produit et stérilisé. Le niveau d'assurance de la stérilité est ainsi lié aux différentes probabilités de PNSU ou PMSO atteintes par chacun des unités traitées.



Différentes méthodes (3) ont été développées au cours du temps afin de permettre la production de produits stériles. Le choix de la méthode de stérilisation s'effectue selon 2 critères :

- Stérilisation des produits dans leur conditionnement terminal
  - Par chaleur humide
  - Par irradiation
- Stérilisation des produits en cours de fabrication et stérilisation des articles de conditionnements séparément :
  - Par filtration stérilisante associée à la répartition dans des conditions aseptiques
  - Par chaleur sèche (Articles de conditionnement)
  - Par stérilisation chimique (Articles de conditionnement)
  - Par irradiation (Articles de conditionnement)

## II. La chaleur sèche

La stérilisation par chaleur sèche (4) est la première méthode utilisée dans le domaine de la santé. C'est en 1885 que le chirurgien français Gaston Poupinel (1858-1930), élève de Pasteur, a inventé le premier stérilisateur à chaleur sèche : l'étuve du Docteur Poupinel (Figure 1).

L'étuve sèche ou étuve Poupinel est une enceinte en cuivre formée d'une double paroi entre lesquelles circule l'air. L'air circulant est chauffé ce qui permet de chauffer l'intérieur de l'enceinte de manière indirecte.

La température atteinte au sein de l'étuve est comprise entre 150°C et 180°C. Le temps de stérilisation dépendra de la température. Les conditions recommandées par la Pharmacopée Européenne sont 160°C pendant plus de 2 heures de traitement.

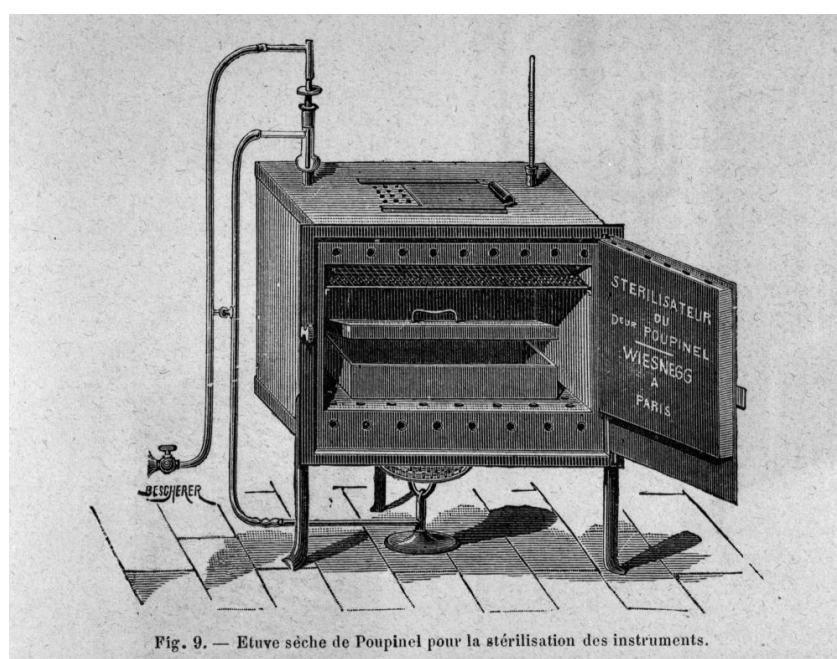


Fig. 9. — Etuve sèche de Poupinel pour la stérilisation des instruments.

Figure 1 Étuve Poupinel (5)

La stérilisation s'effectue par apport de chaleur sèche au sein de la double paroi afin d'élever la température au sein de l'enceinte. Un ventilateur permet d'homogénéiser la température de la chambre.

Il n'est possible d'utiliser cette méthode que sur certains types d'équipements/appareils ou principes actifs, dépendant de leur conductibilité à l'air. Cet inconvénient entraîne plusieurs prérequis pour pouvoir assurer la stérilité de la charge :

- **Qualifier la charge au sein de l'enceinte.** La conductibilité de l'air étant un problème majeur, une attention particulière est apportée à la surcharge de l'appareil.
- **Monitorer l'apport d'air dans l'enceinte** de l'étuve par un système de ventilation adapté associé à un système de filtration de l'air.

La température étant élevée au sein de l'étuve, il est nécessaire d'appréhender la thermo-sensibilité de la charge.

La stérilisation par chaleur sèche est une méthode de stérilisation physique, encore utilisée de nos jours pour le traitement d'appareils, d'instruments en métal ou en verre (Verrerie, petit matériel, ...), des huiles mais également des substances sensibles à la chaleur humide. Le traitement des poudres reste compliqué du fait de la présence du ventilateur entraînant une dispersion de la poudre au sein de l'étuve.

On retrouve cette méthode de stérilisation en industrie pharmaceutique sous la forme de tunnel de dépyrogénéation (Figure 2), utilisé dans le traitement des articles de conditionnement en verre par exemple. Le tunnel de dépyrogénéation se compose d'une entrée et d'une sortie. La charge à stériliser est transportée au sein de l'appareil grâce à un système de tapis roulant.

Les conditions recommandées permettant une réduction de 4 logarithmes de la concentration initiale d'endotoxines sont de 1 heure à une température comprise entre 225°C et 250°C.



*Figure 2 Tunnel de Dépyrogénéation*

### III. Chaleur humide

Après découverte de l'impact de la chaleur sur les micro-organismes, des recherches ont permis d'optimiser et de maîtriser le processus de stérilisation. L'utilisation de chaleur humide a permis d'améliorer et d'accélérer la stérilisation.

En effet, l'ajout d'eau permet d'augmenter la conductibilité de la chaleur sur la charge.

Cette méthode a évolué dans le temps. L'utilisation de vapeur d'eau pour stériliser a d'abord été compliquée car la température de la vapeur d'eau, à pression atmosphérique, est insuffisante pour stériliser.

Le principe de l'autoclave est né en 1679 grâce à l'invention du physicien/mathématicien Denis Papin. Il est le premier à avoir créé un équipement permettant une montée en température de l'eau associée à une montée en pression. D'abord appelé « **Digesteur** », cet équipement a été utilisé à des fins de cuissons et d'expérimentations sur des aliments ainsi que diverses matières.

Aujourd'hui, cet appareil nommé Autoclave (Figure 3) est utilisé pour détruire les micro-organismes.



Figure 3 Exemple d'autoclave industriel (6)

## A. Description physique :

Un autoclave se compose d'une chambre de stérilisation, hermétique, accompagnée d'une porte d'entrée et/ou de sortie. Une double enveloppe entoure cette chambre afin de faciliter la montée en température. La chambre de stérilisation est capable de résister à de fortes montées en pression.

L'utilité principale utilisée est la vapeur d'eau.

Un autoclave se compose de :

- Une arrivée de vapeur d'eau ou bien un générateur de vapeur ;
- Un système de pompes permettant l'évacuation de la vapeur et du condensat ;
- Une pompe de dépressurisation ou pompe au vide ;
- Une arrivée d'air filtrée ;

Plusieurs sondes de monitoring sont installées afin de permettre un suivi en temps réel des paramètres. Nous retrouvons à la fois des sondes de températures et des sondes de pression. L'emplacement de ces sondes est défini lors de la qualification de l'équipement.

La **température**, la **pression** et le **temps** sont les trois paramètres à suivre lors d'un cycle de stérilisation par autoclave.

Les interactions entre les différentes utilités permettant d'assurer le fonctionnement de l'autoclave sont présentées dans la Figure 4 ci-dessous :

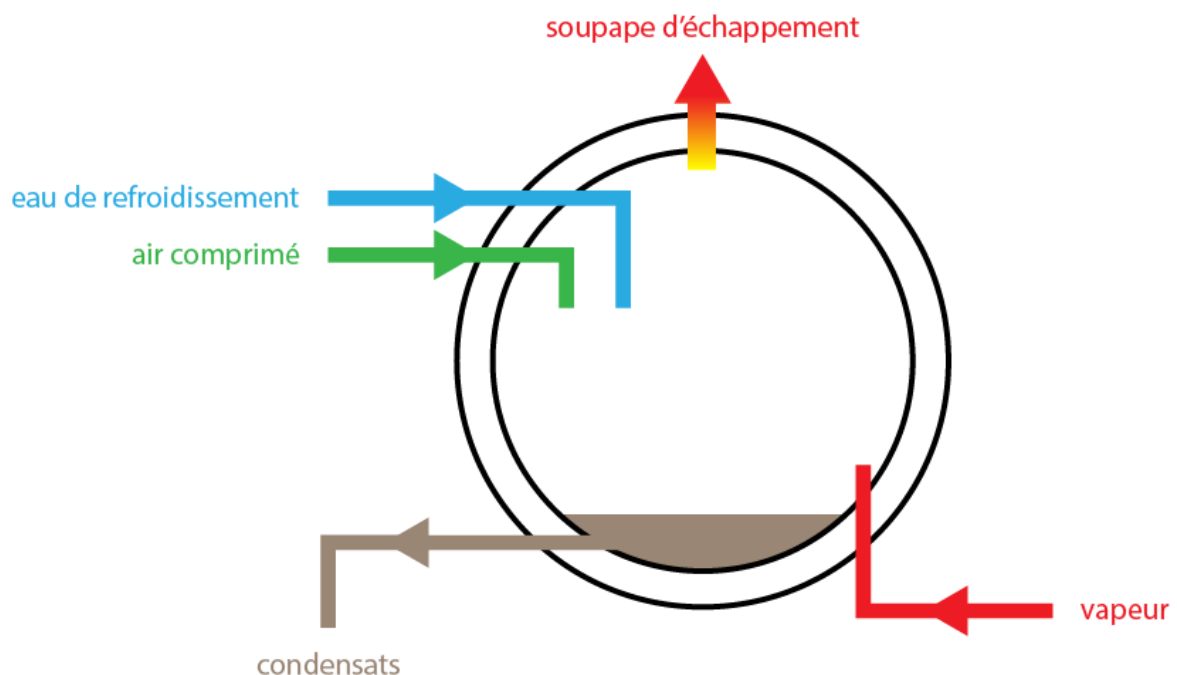


Figure 4 Schéma fonctionnel des utilités d'un autoclave

## B. Relation Pression/Température

Lorsque l'eau est chauffée, le passage à l'état gazeux (vapeur d'eau) entraîne une augmentation de la pression par augmentation des collisions ainsi que par la cinétique des molécules d'eau au sein de l'enceinte. Plus la température augmente, plus les molécules se déplacent rapidement. Les molécules rebondissent contre les parois de l'enceinte et les unes contre les autres. Cela entraîne une augmentation de la température et par conséquent une augmentation de la pression.

Si le milieu n'est pas hermétique, la pression ne peut augmenter et la température maximale atteinte par la vapeur d'eau ne peut guère dépasser les 100°C.

Cependant, par la loi des Gaz Parfait, nous pouvons observer que la pression évolue de manière proportionnelle avec la température. Le fait de maintenir en pression l'enceinte permettra d'augmenter la température de la vapeur d'eau.

$$\text{Loi des Gaz parfait : } Pv = nRT$$

P : pression en Pascals (Pa).

v : volume en mètre cube (m<sup>3</sup>).

n : quantité de matières en moles (mol).

R : constante des gaz parfaits et vaut  $R = 8,31 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ .

T : température en Kelvin (K).

Cette loi, par combinaison de plusieurs lois concernant les gaz, relie les quatre variables pression (P), volume (V), température (T) et la quantité de matière (n).

Le gaz parfait est un modèle thermodynamique décrivant le comportement des gaz réels à basse pression. La vapeur d'eau est considérée comme étant un gaz parfait. Son comportement peut être prévu grâce à la loi des gaz parfait.

Le passage de l'état liquide à l'état gazeux se nomme la phase latente de vaporisation de l'eau (7) (Figure 5).

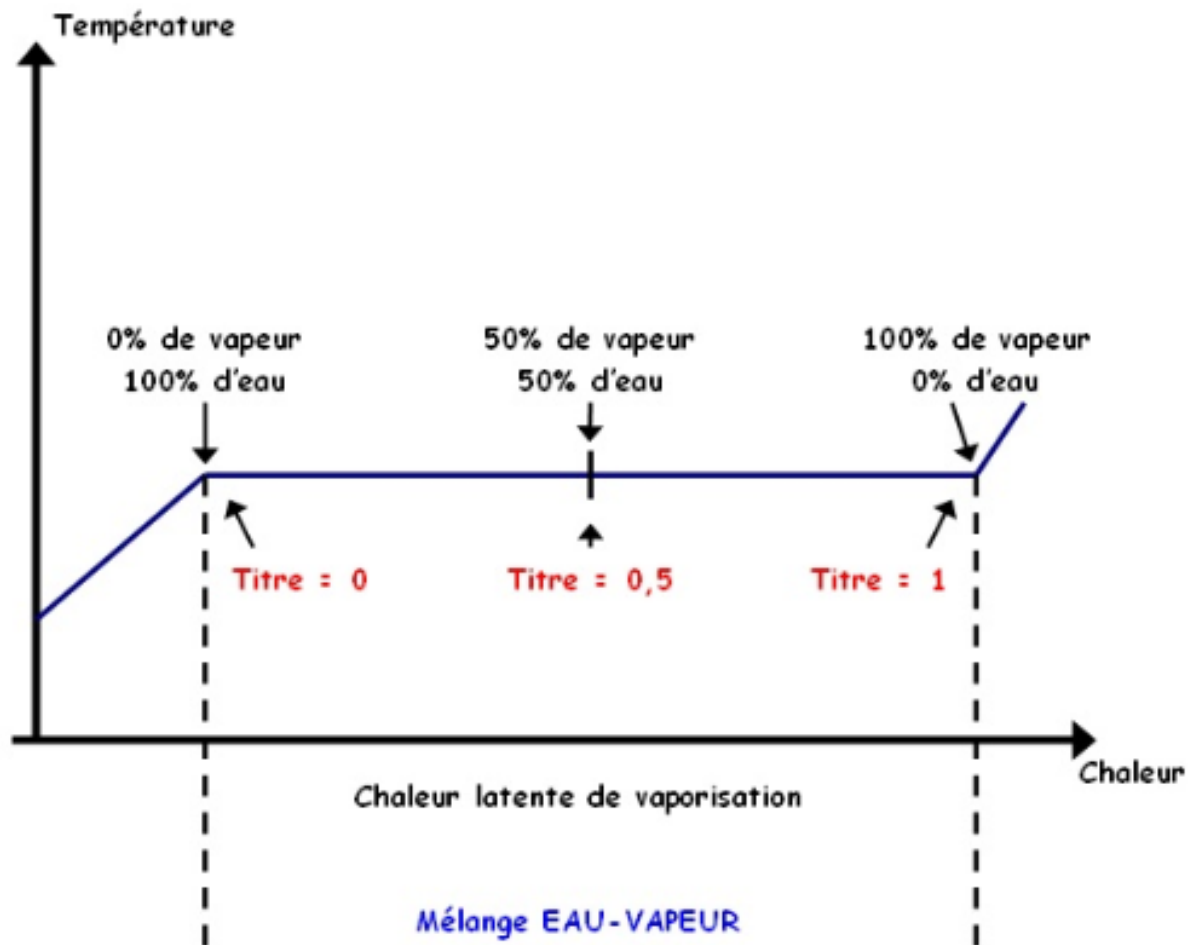


Figure 5 Schéma phase latente de vaporisation de l'eau

La Figure 5 présente le lien entre la température de l'eau en fonction de la chaleur apportée au système.

Dans la première partie du graphique, la température de l'eau augmente de manière proportionnelle à la chaleur apportée au système. Il s'agit de la phase d'échauffement, elle débute à 0°C et se termine à 100°C.

La seconde phase représente la chaleur latente de vaporisation. A pression atmosphérique, la température reste à 100°C durant toute cette étape. La chaleur apportée au système permettra le passage à l'état gazeux de l'eau jusqu'à obtenir de la vapeur saturée.

La phase trois est la vaporisation. Il n'y a que de la vapeur dans cette partie. Le comportement de la vapeur d'eau suit le même comportement que l'eau à l'état liquide, c'est à dire que l'apport de chaleur va augmenter la température de la vapeur.

Afin d'élever la température de 0 à 100 degrés Celsius d'un gramme d'eau il faut 418 joules.

Pour permettre le passage d'un gramme d'eau à 100°C à l'état gazeux il faut 2 259 Joules. On remarque que la vaporisation demande 5,4 fois plus d'énergie que l'échauffement.

Au contact de la charge au sein de l'équipement, la vapeur d'eau se condense et revient à l'état liquide. Il est nécessaire d'injecter de la vapeur au sein de l'enceinte tant que l'ensemble de la charge ne se trouve pas à la même température que la vapeur d'eau injectée.

Une fois l'ensemble de la charge à température, l'environnement de l'enceinte devient saturé en vapeur d'eau. Lorsque la pression se situe à 1 bar, la température de la vapeur d'eau se situe à environ 100°C. Une pression à 2 bars permettra d'atteindre une température d'environ 121°C. A 3 bars la température sera de 130°C. Quand la pression augmente, la température de la vapeur augmente également.

### C. Explication de la valeur stérilisatrice FO

La valeur stérilisatrice FO exprimée lors de l'utilisation de la chaleur humide comme méthode de stérilisation détermine une valeur, exprimée en unité de temps, permettant de quantifier l'effet du traitement stérilisant sur un produit.

La méthode de calcul du FO permet de mesurer l'effet stérilisant d'un processus, en ayant un suivi de la température en fonction du temps, ainsi qu'en ayant connaissance de la bio charge initiale. Cette fonction relie proportionnellement la réduction de la bio charge au temps de traitement et à la température de traitement.

En pratique, la valeur FO est utilisée à des fins de comparaison d'efficacité entre différents cycles ayant chacun des paramètres de température et de temps de traitement différents. Cette comparaison permet de répondre aux exigences réglementaires concernant la stérilisation. Elle permet également d'observer l'efficacité des cycles, de les comparer et de déterminer le plus avantageux en termes de gains de productivité tout en restant le moins traumatisant possible vis à vis du produit.

Afin de comprendre en pratique cette valeur stérilisatrice, la notion de loi de décroissance de nombre de microorganismes doit être présentée.

L'expérience a montré que ce modèle de stérilisation par chaleur humide suit une loi cinétique d'ordre 1, c'est à dire qu'à température constante, la décroissance du nombre de micro-organismes se fait de manière logarithmique en fonction du temps.

La maîtrise de la concentration initiale permet d'assurer le résultat fourni post traitement, appelé concentration finale.

## 1. Temps de traitement et nombre de germes

La relation entre le temps de traitement et le nombre de germes (8) suit les lois de décroissance présentées ci-dessous.

Soit  $N_0$  le nombre de cellules vivantes initialement et  $N$  le nombre de cellules vivantes après traitement stérilisant.

Le taux de survie se note  $\frac{N}{N_0}$  ;

Le taux de mortalité  $\frac{(N_0-N)}{N_0}$  ;

La cinétique de la destruction par la chaleur est :  $\frac{dN}{dt} = -kN$

$N$  est le nombre de cellules viables total.

$K$  est la vitesse de destruction par minute exprimée en  $\text{min}^{-1}$ , spécifique d'une espèce donnée et pour température donnée.

$t$  est le temps en minutes (min).

L'intégration de la fonction donne :  $\ln\left(\frac{N_0}{N}\right) = \int_0^t K \cdot dt$

$$\text{Soit } N = N_0 \cdot e^{-kt} \quad [1]$$

Cette fonction permet de calculer le nombre de cellules vivantes après une durée de stérilisation  $t$ . La connaissance de la quantité initiale  $N_0$ , du temps de traitement et de la vitesse de destruction est nécessaire.

La vitesse de destruction  $k$  dépend :

- Du pH.
- De la formation d'agrégats.
- De la température.
- De la nature du micro-organisme.
- Des composants du milieu.



Puis, par transformation de  $N = N_0 \cdot e^{-kt}$  en base de 10, la formule communément rencontrée est la suivante :

$$N = N_0 \cdot 10^{-t/D} \quad [2]$$

Par comparaison de ces deux formules [1] et [2], le rapport entre D et k est obtenu :

$$D = \frac{2,303}{k}.$$

La valeur D (exprimée en min) représente le temps nécessaire de traitement, à une température donnée, permettant de réduire la population microbienne de 90%, soit de diminuer la population d'un facteur 10. Cette valeur fluctue également en fonction des espèces.

- $D_{121^\circ\text{C}} < 10$  secondes pour les bactéries non sporulées.
- $D_{121^\circ\text{C}}$  compris entre 10 secondes et 1 min pour les spores de bactéries.
- $D_{121^\circ\text{C}}$  compris entre 1,5 et 2 min pour *Bacillus stearothermophilus* (Bactérie de référence résistante à la chaleur).

Prenons l'exemple d'une espèce ayant une valeur D égale à 1 min pour une température de  $121^\circ\text{C}$  et dont la population microbienne s'élève à  $10^6$  unités. Le traitement de la population durant 1 min à  $121^\circ\text{C}$  réduira la population microbienne d'un facteur 10 soit une population survivante post traitement égale à  $10^5$  unités.

La décroissance consiste en la diminution de la population microbienne. Le terme assurance de la stérilité (NAS) est employé lorsque la probabilité de survie est inférieure ou égale à  $10^{-6}$  comme le montre le tableau 1 :

Durée de chauffage	Nombre de micro-organismes détruits	Nombre de survie	
0D	0	1000000	$10^6$
1D	900000	100000	$10^5$
2D	90000	10000	$10^4$
3D	9000	1000	$10^3$
4D	900	100	$10^2$
5D	90	10	$10^1$
6D	9	1	$10^0$
7D	0,9	0,1	$10^{-1}$
8D	0,09	0,01	$10^{-2}$
9D	0,009	0,001	$10^{-3}$
10D	0,0009	0,0001	$10^{-4}$
11D	0,00009	0,00001	$10^{-5}$
12D	0,000009	0,000001	$10^{-6}$

Tableau 1 Relation entre temps de chauffage et décroissance microbienne

De plus, en partant de la fonction  $N = N_0 \cdot 10^{-t/D}$ , nous avons  $\log_{10}\left(\frac{N}{N_0}\right) = \frac{-t}{D} = \log_{10}(N) - \log_{10}(N_0)$

Le graphe de  $\log_{10} N = f(t)$  donne une droite de pente  $-1/D$  et d'intersection  $\log_{10} N_0$ .

Comme le montre la Figure 6, le nombre de germes survivants varie au sens inverse de la durée de traitement pour une température donnée suivant une relation logarithmique. La courbe est une exponentielle inverse, tendant vers 0, sans jamais atteindre 0. Il s'agit de la probabilité de stérilisation.

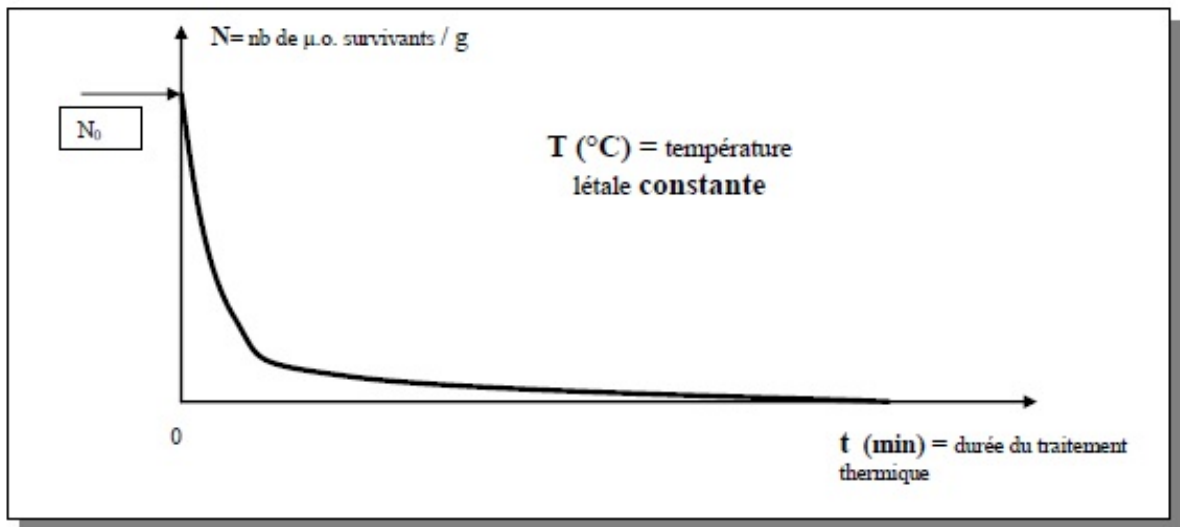


Figure 6 Courbe de décroissance microbienne en fonction du temps

## 2. Température de traitement et nombre de germes :

L'effet de la température de traitement sur la destruction des germes est suivi par le facteur  $k$ .

La vitesse de destruction d'un germe  $k$  suit la loi d'Arrhenius. Cette loi permet la description, la prévision de la variation de la vitesse d'une réaction chimique en fonction de la température. Cette loi est la suivante :

$$k = A \cdot e^{-E/Rt}$$

Avec :

- $E$  énergie d'activation (en joule par mole)
- $R$  constante des Gaz Parfait (en joule par mole par kelvin)
- $A$  constante empirique (unité de la vitesse de destruction  $k$ )
- $t$  température (en Kelvin)
- $k$  vitesse de destruction (constante de vitesse)

La vitesse de destruction d'une espèce donnée en fonction de la température peut être représentée par une courbe logarithmique. Par représentation semi-logarithmique cela donne une droite (Figure 7) présentée ci-dessous :

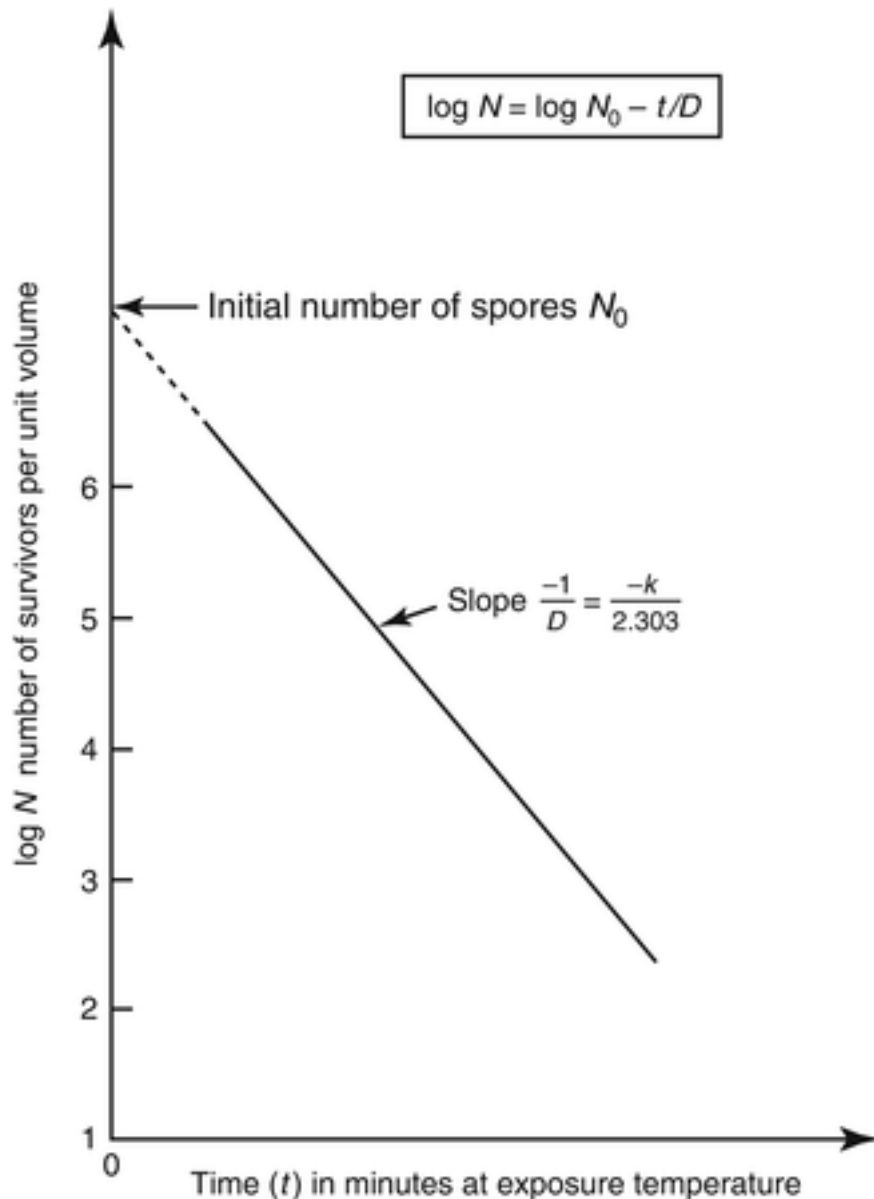


Figure 7 Représentation semi logarithmique de la vitesse de destruction microbienne en fonction du temps

La valeur  $z$  caractérise l'élévation de température nécessaire permettant de réduire  $D$  d'un facteur 10. Cette valeur est également dépendante des espèces.  $z$  est la valeur d'inactivation thermique.

Exemple : Avec  $z=10^\circ\text{C}$  (Valeur de *Bacillus stearothermophilus*). Lorsque la valeur de la température changera de  $10^\circ\text{C}$ ,  $D$  va changer d'un facteur de 10 ou de 1 Log :

- $D_{111^\circ\text{C}} = 20 \text{ min}$
- $D_{121^\circ\text{C}} = 2,0 \text{ min}$
- $D_{131^\circ\text{C}} = 0,20 \text{ min}$

Selon la Pharmacopée Européenne, z se calcule de la manière suivante :

$$z = \frac{(T_2 - T_1)}{(\text{Log}D_1 - \text{Log}D_2)}$$

D<sub>1</sub> est la valeur de D d'une espèce donnée à la température T<sub>1</sub>.

D<sub>2</sub> est la valeur de D d'une espèce donnée à la température T<sub>2</sub>.

La valeur de z permet également de déterminer le temps équivalent. Ainsi il est possible de savoir qu'une minute à 121°C est équivalent à 2 min à 118°C.

### 3. La valeur stérilisatrice F

La valeur stérilisatrice F<sub>t</sub><sup>z</sup> (9) traduit l'efficacité thermique pour un germe de valeur z connue. Elle établit la relation entre les différents paramètres que nous avons vu précédemment. Elle est calculée selon la formule suivante :

$$F = t. 10^{(T-121,1)/z}$$

Avec :

- t le temps de traitement en minutes.
- T la température de traitement en degré Celsius.
- z la valeur d'inactivation thermique de l'espèce considérée.

La valeur stérilisatrice F<sub>0</sub> indique le temps équivalent en minutes de l'effet de la stérilisation à 121,1°C pour une germe thermorésistante *Bacillus stearothermophilus* :

Selon la pharmacopée européenne, F<sub>0</sub> s'obtient de la manière suivante :

$$F_0 = D_{121,1^\circ\text{C}}. (\text{Log}N_0 - \text{Log}N)$$

Ainsi le temps de stérilisation peut se résumer de la sorte : F = D x Réduction décimale.

Réglementairement, la concentration finale, bien inférieure à la concentration initiale, s'exprime comme étant le PSMO présent dans l'unité produite. Cette valeur ne peut être supérieure à la valeur 10<sup>-6</sup>.

Le traitement de référence est 121,1°C pendant 15 à 20min, soit une valeur F<sub>0</sub> comprise entre 15 et 20.

La valeur stérilisatrice permet de mesurer d'une part l'efficacité d'un traitement par chaleur humide et d'autre part de comparer l'efficacité de traitements thermiques à différentes températures. L'efficacité du traitement thermique ne peut être assurée que lorsque l'appareil est qualifié. La qualification est une étape essentielle permettant l'utilisation des équipements.

## D. Qualification d'équipement :

### 1. Qualification de conception

L'étape de qualification de conception d'un équipement tel qu'un autoclave (10) consiste en la création d'un cahier des charges regroupant l'ensemble des spécificités fonctionnelles ainsi que le plan de l'équipement souhaité.

### 2. Qualification d'installation

Cette étape se fait lors de la réception de l'équipement sur site. L'objectif est de faire une description générale de l'équipement à l'arrêt (Marque, Modèle, Numéro de série, Nom du fournisseur, ...) et de comparer ces données avec celles contenues dans le cahier des charges. Une vérification de la documentation telle que le manuel d'utilisation, le manuel de maintenance est également à effectuer.

La présence des différentes utilités, le respect du P&ID (Piping and instrumentation Diagram) ainsi que la conformité des différents raccordements sont à contrôler. Enfin, l'étalonnage des sondes de température et de pression est à effectuer avant mise en route de l'appareil.

### 3. Qualification opérationnelle

L'étape de qualification opérationnelle (11) consiste en une succession de tests effectués sur l'appareil.

Les tests effectués sont généralement les suivants :

- Utilités et fluides, qualification de la vapeur d'eau, ...
- Électriques.
- Pilotage : Qualification du système de pilotage de l'appareil.
- Essais techniques :
  - Essais d'étanchéité de la chambre
  - Stérilisation du filtre
  - Essais de distribution de la chaleur
  - Autres essais dépendant des options présentes sur l'appareil.

Les essais d'étanchéité de la chambre se font grâce au test au vide de la chambre (Figure 8). Lors de ce test, la chambre est mise sous vide jusqu'à atteindre une pression de 0 bar. Une phase latente permet d'observer les potentielles fuites de la chambre et le résultat serait une augmentation de la pression au sein de la chambre durant la phase de test. Sur la Figure 8, l'appareil reste à 0 bar durant 10 minutes. Le test est considéré comme étant conforme.

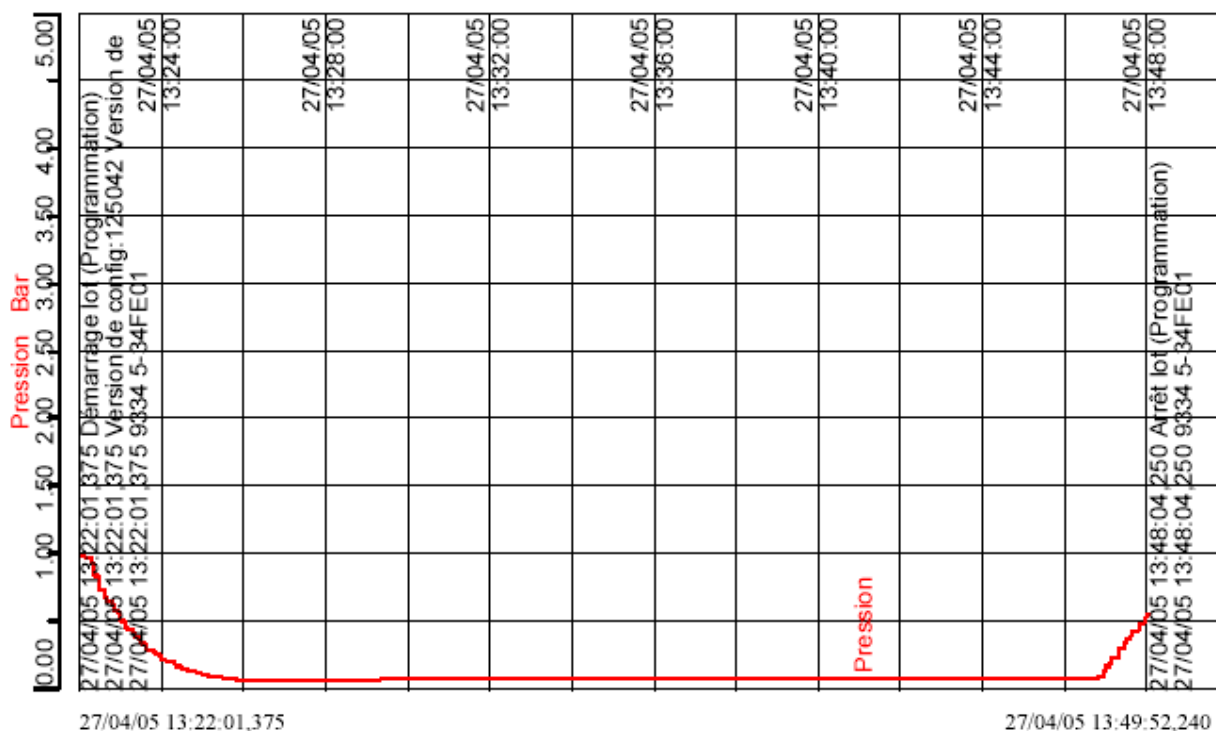


Figure 8 Test au vide d'une chambre d'autoclave

#### 4. Qualification de performance

Enfin, la qualification de performance a pour principe de vérifier, en présence d'une charge, l'homogénéité de température au sein de la chambre.

Les paramètres qualifiants sont les suivants :

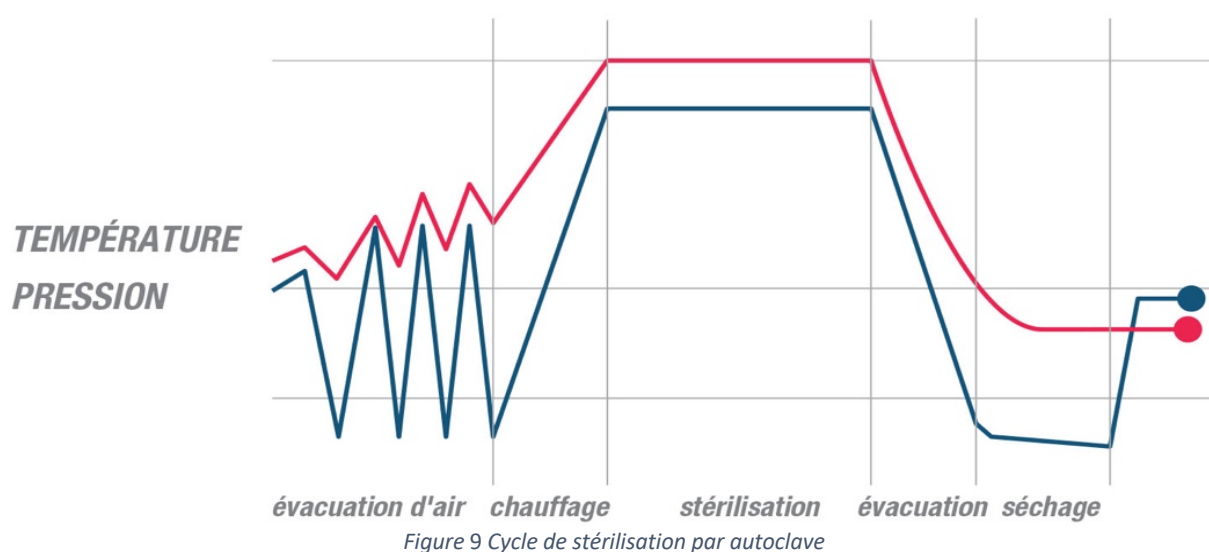
- Uniformité de température
- Pénétration de l'agent stérilisant
- Corrélation Pression / Température
- Reproductibilité

## E. Cycle de Stérilisation par autoclave

Le cycle de stérilisation par autoclave se déroule en trois étapes, le prétraitement, le traitement et le post traitement. Au cours de ce cycle, les deux variables suivies sont la température et la pression.

Le cycle débute par une phase de prétraitement qui consiste en la mise sous pression et la montée en température de l'enceinte de l'appareil. Il s'en suit une phase de stérilisation. Une baisse en température et un retour à la pression atmosphérique achèvent le cycle.

La Figure 9 ci-dessous, présente la variation de la température (courbe rouge) ainsi que de la pression (courbe bleu) en fonction des différentes phases du cycle de stérilisation.



### 1. Phase 1 = Prétraitement : Évacuation d'air et Chauffage

La première phase d'un cycle de stérilisation par autoclave comporte plusieurs étapes. L'objectif de cette phase est la montée en température des parois de l'enceinte ainsi que de la charge à stériliser contenue dans l'équipement. Pour cela, la vapeur d'eau est injectée dans l'enceinte. Une fois en contact avec les parois et avec la charge à stériliser, la différence de température entraîne une condensation de la vapeur d'eau.

Afin d'assurer une montée en température homogène de l'équipement et de la charge, deux étapes sont nécessaires. Ces deux étapes sont répétées plusieurs fois de manière successive selon l'équipement.

La première étape est une montée en température par injection de vapeur d'eau dans la chambre. Une fois la condensation terminée, la seconde étape consiste en la dépressurisation par pompe du vide de la chambre afin d'évacuer le condensat ainsi que de purger l'air de la chambre.

Les poches d'air contenues dans la chambre forment un obstacle au bon déroulement du procédé de stérilisation. La succession de ces deux étapes est nommé pulses de chauffage. Une fois ces deux étapes répétées, les parois et la charge sont montées en température, tout l'air présente dans la chambre a été substituée par de la vapeur.

## 2. Phase 2 = Traitement : Stérilisation

La phase de stérilisation est la plus simple mais aussi la plus critique. Il s'agit de maintenir la chambre à pression constante sur une durée déterminée. Suite à la phase de chauffage, la chambre subit une dernière injection de vapeur d'eau jusqu'à obtenir une pression égale à 2 bars et une température au sein de la chambre équivalent à 121°C.

La qualification de l'appareil aura au préalable permis de mesurer l'absence de perte de pression lors de cette phase ainsi que l'homogénéité de température en tout point. Aucun point froid et aucun point chaud ne doivent être présents à l'intérieur de la chambre. La qualité de la vapeur d'eau et l'étanchéité de la chambre sont des points critiques à contrôler.

## 3. Phase 3 = Post traitement : Évacuation, Séchage

Une fois la stérilisation accomplie, la troisième phase va permettre le retour à une pression et une température identique à l'extérieur de la chambre. Cette dernière étape permettra également le séchage de la charge.

Pour cela, cette phase se décompose en plusieurs parties. La première étape consiste en l'ouverture de vanne permettant d'évacuer la pression au sein de la chambre. Une fois la pression revenue à pression atmosphérique, une étape de dépressurisation par pompe du vide se met en place. L'objectif est de faire le vide c'est à dire passer à une pression inférieure à 1 bar pour permettre l'évacuation de la totalité de la vapeur contenue dans la chambre. Puis un retour à pression atmosphérique se fait.

Les objectifs sont multiples :

- Retrouver une pression atmosphérique au sein de la chambre pour pouvoir sortir la charge sans risque ;
- Abaisser la température au sein de la chambre en évacuant la vapeur d'eau sans risque ;
- Stopper la réaction en diminuant la température et préserver le produit ;
- Contrôler le différentiel de pression au sein de la chambre afin d'assurer l'intégrité de la charge. Un changement de pression trop brutal sur une charge en verre pourrait entraîner une explosion des récipients ;

En fin de cycle, la charge peut être manipulée sans risque de brûlure afin de poursuivre le processus de fabrication.

Des témoins biologiques accompagnent la charge à stériliser durant le cycle permettant de justifier le bon déroulement du cycle et permet d'assurer la traçabilité de la charge.



## IV. Stérilisation chimique

### A. Traitement par l'Oxyde d'Éthylène

Parmi les méthodes de stérilisation chimique, la première abordée est la stérilisation par Oxyde d'Éthylène (12).

L'Oxyde d'Éthylène possède des propriétés bactéricides, virucides, sporicides et fongicides, mais est inefficace face aux Agents Transmissibles Non Conventionnels (ATNC) (13).

Ces propriétés sont dues au fait que ce gaz est un agent alkylant. Une alkylation des acides nucléiques de la cellule entraîne une déstructuration de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN), ce qui empêche la cellule de se reproduire.

Son spectre d'action est très large, il est également efficace sur les spores bactériennes.

L'efficacité de cette méthode dépend de quatre paramètres :

- La concentration gazeuse en oxyde d'éthylène (400 à 1000 mg/L).
- La durée d'exposition (en moyenne 3 à 6 heures).
- La température (50 à 60°C).
- L'humidité relative (30 à 60% Humidité Relative ou HR).

Ce processus se fait à basse température.

Suite au traitement par Oxyde d'Éthylène, une étape de désorption est nécessaire afin d'éliminer l'Oxyde d'Éthylène résiduel au niveau de la charge. Un dosage doit être effectué après chaque cycle de stérilisation.

Le processus de stérilisation est rapide (2h30 environ), peu coûteux mais très contraignant. En effet, l'étape de désorption peut prendre jusqu'à 8 heures.

En plus des quatre paramètres à contrôler, des indicateurs biologiques doivent également être placés avec la charge lors des cycles et une mesure du gaz résiduel doit être effectuée.

Cette méthode cible uniquement le matériel médical thermosensible dont la stérilisation par autoclave n'est pas possible. Elle convient aux matières plastiques, aux instruments à matériaux composites.

Les avantages de cette méthode sont d'une part un coût d'utilisation relativement faible et d'autre part une forte pénétration du gaz ce qui offre la possibilité de stériliser des produits emballés et des dispositifs médicaux thermosensibles.

Les inconvénients sont multiples parmi lesquels il convient de citer l'inefficacité face aux ATNC, la dangerosité du gaz employé, la maîtrise des quatre paramètres et l'absence de possibilité d'effectuer une libération paramétrique du produit fini.

Il existe des normes internationales appelées normes ISO (Organisation internationale de normalisation) (14) qui définissent des exigences, des spécifications, des lignes directrices ou des caractéristiques à utiliser permettant d'assurer l'emploi de matériaux, produits ou

processus. La norme ISO 11135-1 :2014 : Stérilisation des produits de santé – Oxyde d'éthylène développe davantage cette méthode de stérilisation.

### B. Traitement par Formaldéhyde

La stérilisation par action du Formaldéhyde est en partie semblable à celle proposée par l'Oxyde d'Éthylène.

Cependant, en 2004, ce gaz a été reclassé par le Centre Internationale de Recherche contre le Cancer (CIRC) en passant de de la catégorie « substance probablement cancérigène pour l'homme » (groupe 2A) à « substance cancérigène avérée pour l'homme » (groupe 1).

Le Formaldéhyde possède une action dite de dénaturation protéique. Le processus est similaire à celui employé par l'Oxyde d'Éthylène. Suite au cycle de stérilisation, aucune désorption n'est nécessaire car aucune trace résiduelle n'est retrouvée.

Du fait de son reclassement, cette méthode n'a aucun avenir dans l'industrie pharmaceutique en France. Il est nécessaire de substituer cette méthode.

### C. Traitement par Plasma

Le plasma ou état plasma ou phase plasma est considéré comme étant le 4<sup>ème</sup> état de la matière, au même cas que l'état solide, liquide ou gazeux (15) (Figure 10).

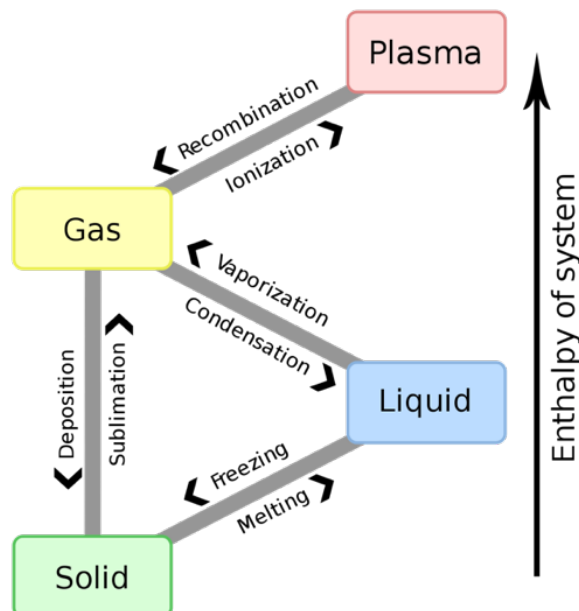


Figure 10 Les phases de la matière

Le plasma est un gaz formé d'un mélange d'ions et de radicaux libres (16). Le cycle s'opère à l'aide d'un gaz ou d'un mélange gazeux n'ayant pas d'effet sur les micro-organismes tant qu'il n'est pas activé. Puis, par différents moyens d'activation, une espèce plasma est émise (Figure 10).

Le principe du traitement par plasma est une exposition aux espèces émises (Radicaux libres hautement réactifs) suites à une décharge gazeuse (17). Ces espèces possèdent une activité sporicide sur un court instant (quelques millisecondes) puis disparaissent sans laisser de trace.

Aucune ventilation n'est nécessaire pour évacuer l'agent stérilisant. L'équipement utilisé (Figure 11) est un appareil contenant une chambre hermétique permettant la stérilisation de la charge.



*Figure 11 Colonne de stérilisation par plasma (18)*

Les systèmes utilisés sont majoritairement composés de 2 types d'agents plasma :

- Issu de l' $H_2O_2$  (présenté à titre d'exemple).
- Issu de l'Acide Per acétique (non présenté).

Ce traitement met en jeu le peroxyde d'hydrogène sous forme liquide ou gazeux à basse température (environ 45°C) et à basse pression. La durée du cycle est de l'ordre de l'heure. Aucun résidu n'est retrouvé en fin de réaction comme le schématise la Figure 12 ci-dessous :

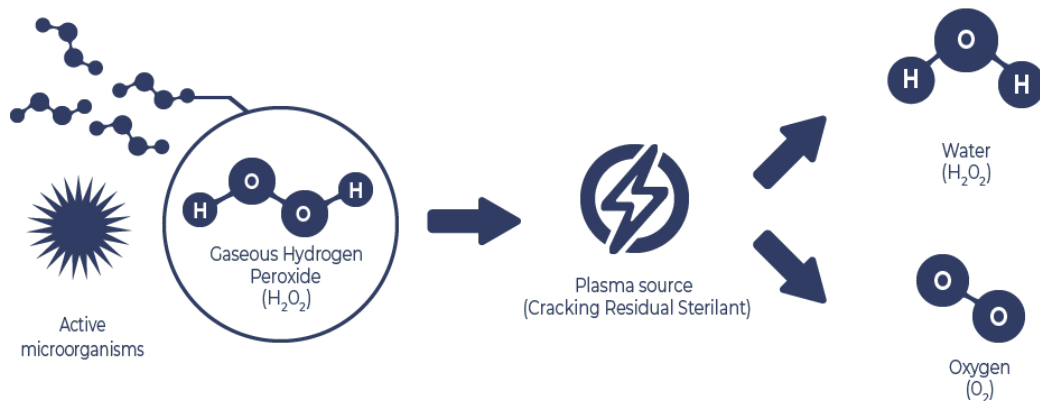


Figure 12 Évolution résiduel lors de la réaction plasma (19)

Le cycle de stérilisation par plasma  $H_2O_2$  se déroule en 5 étapes (Figure 13) ;

Une mise sous vide de la chambre permet l'évacuation de l'air puis une phase d'injection de peroxyde d'hydrogène liquide permet la dispersion dans la chambre.

La phase de diffusion dure environ 50 minutes, elle permet d'imprégner l'ensemble de la charge en peroxyde d'hydrogène.

La phase plasma consiste en la création d'un champ électromagnétique afin de créer la phase plasma émise par le peroxyde d'hydrogène. Il est constitué de radicaux, majoritairement de l'hydro peroxyde ou de l'hydroxyle, réactifs avec les molécules permettant le métabolisme cellulaire. En fin de phase plasma, les radicaux réactifs perdent leur énergie et se reconditionnent en oxygène  $O_2$  ou bien en eau  $H_2O$ . La phase plasma ne dure que 15 minutes. Un retour à pression atmosphérique est nécessaire afin de pouvoir ouvrir la chambre.

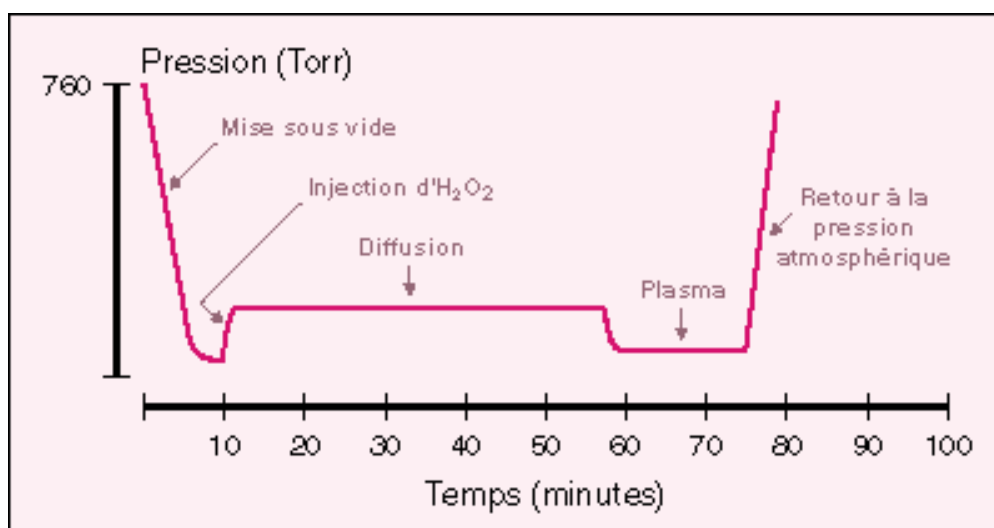


Figure 13 Cycle de stérilisation plasma  $H_2O_2$

Cette méthode de stérilisation est la plus élaborée. Elle est la dernière développée dans le domaine de l'industrie pharmaceutique.

Les avantages de ce procédé sont l'absence de résidu toxique et la compatibilité avec la plupart des matériaux.

Les inconvénients sont le coût, les restrictions d'utilisation, l'inefficacité sur les ATNC et l'incompatibilité avec les matières premières. Il ne permet qu'un traitement de surface.

## V. Stérilisation par irradiation

La stérilisation par irradiation (20) existe depuis 1950. Cette méthode a évolué avec le temps jusqu'à obtenir différentes méthodes correctement maîtrisées.

L'intérêt de la stérilisation par irradiation est d'exposer, de manière maîtrisée, une charge à stériliser à un rayonnement ionisant. Le rayon ionisant permet de diminuer la charge microbienne par action bactéricide : agir sur l'ADN afin de le déstructurer et empêcher la reproduction de ces micro-organismes.

Il existe trois types de rayonnements utilisés :

- Faisceau d'électron ou Rayon  $\beta$ .
- Rayon Gamma /  $\gamma$ .
- Rayon X.

Chaque type de rayon possède un pouvoir de pénétration dans la matière caractéristique à la quantité d'énergie qu'il transporte (Figure 14).

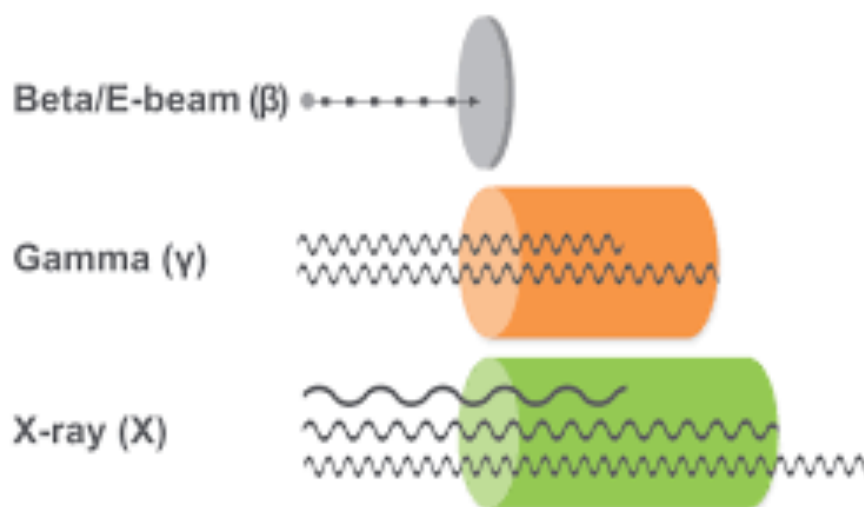


Figure 14 Comparaison de pénétration entre faisceau d'électron, rayon Gamma et rayon X

### A. Traitement par faisceau d'électrons

Le faisceau d'électron ou « *Electron Beam* » (21) est une méthode se basant sur l'irradiation ionisante.

Un accélérateur forme un flux d'électron continu ou pulsé. La charge à stériliser passe sous ce flux.

L'énergie des électrons est absorbée par l'ADN des micro-organismes. L'ADN se déstructure et la capacité de reproduction est détruite.

Cette méthode est en développement au niveau industriel car elle permet la stérilisation en continu. Contrairement aux méthodes actuelles fonctionnant en cycle et par lot, cette méthode de stérilisation fonctionne de manière continue (22) (Figure 15).

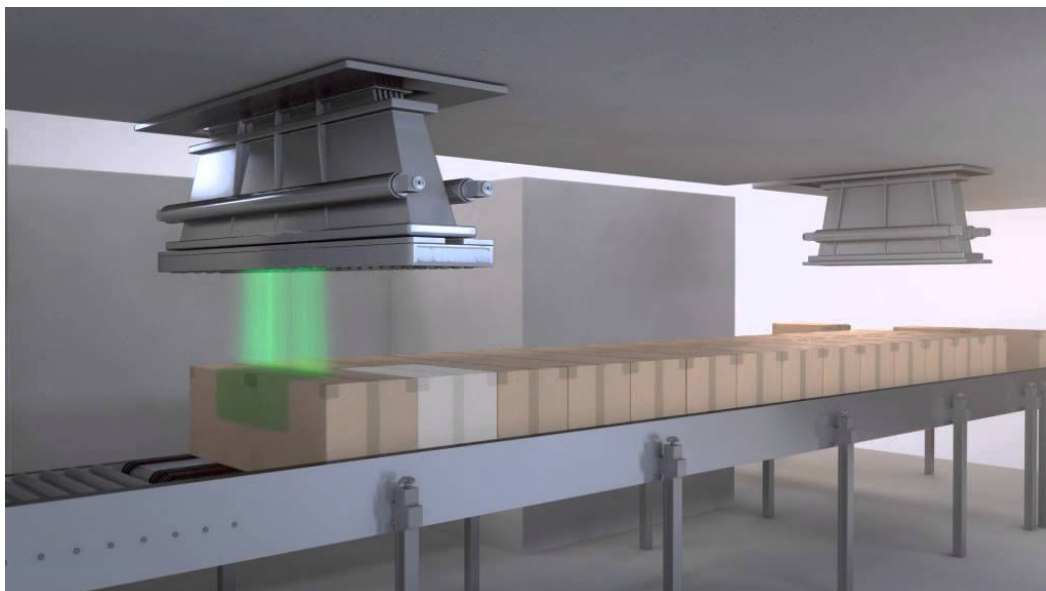


Figure 15 Schéma de stérilisation par irradiation en continue

### B. Traitement par irradiation Gamma

Le traitement par irradiation Gamma (23) est réalisé grâce à l'énergie du Cobalt 60. Ce radio-isotope va émettre des rayons Gamma qui possèdent un fort pouvoir de pénétration. Il est nécessaire d'effectuer cette stérilisation dans une enceinte spécialement conçue à cet effet.

Le principe est le suivant : le rayon Gamma transfère l'ensemble de son énergie aux électrons des micro-organismes. Ce transfert d'énergie va permettre la création de radicaux libres très réactifs appelés espèces réactives de l'oxygène (ROS).

La présence de ces radicaux libres va permettre la déstructuration de l'ADN des micro-organismes ce qui va empêcher la reproduction des micro-organismes.

L'unité de stérilisation s'exprime en KiloGray ou KGy. Elle est dépendante de la charge (densité, quantité, ...). La dose nominale est de 25KGy.

Cette méthode de stérilisation est généralement utilisée pour le traitement des dispositifs médicaux à usage unique, des produits pharmaceutiques, des documents.

Afin de confirmer la stérilisation de la charge, des dosimètres sont intégrés à la charge afin de s'assurer de la dose reçue lors du traitement.

### C. Traitement par Rayons X

Les rayons X sont des rayonnements électromagnétiques (24) au même titre que les rayons Gamma cités précédemment.

Un accélérateur d'électrons va émettre un flux d'électrons accélérés au niveau d'une cible métallique portée à une très forte tension positive. L'émission de rayons X s'observe selon deux mécanismes distincts. Le premier mécanisme est le freinage des électrons par certains atomes de la cible, ce qui va créer un rayonnement continu dont une partie sous forme de rayons X.

Le second mécanisme est dû au fait que les électrons accélérés ont une énergie suffisante pour exciter certains atomes de la cible en perturbant leur couche d'électrons interne. Un atome excité émet des rayons X et de la chaleur.

Le principe de traitement par rayons X est identique à celui du rayonnement Gamma. La structure de l'ADN des micro-organismes est modifiée : leur reproduction devient impossible.

## VI. Stérilisation mécanique

La stérilisation mécanique (25) se fait par le biais de la filtration stérilisante. Cette méthode s'applique aux solutions monophasiques ou bien aux gaz. Les solutions aqueuses thermosensibles seront préférentiellement stérilisées par cette méthode car la stérilisation par autoclave, méthode de référence, est inutilisable pour les solutions sensibles à la chaleur. Le risque avec une filtration mécanique est d'abîmer le principe actif qui sont de plus en plus fragiles.

Seuls les filtres écrans (également appelés filtres à membranes) peuvent être employés en stérilisation. En effet, ce type de filtre permet une filtration par criblage, tandis que les filtres profondeurs permettent une filtration par adsorption.

L'adsorption est un type de filtration basé sur un réseau de canicules fortement contournés entraînant une rétention de particules chargées électriquement. Néanmoins, par effet de relargage, il est possible qu'une molécule de taille supérieure à celle requise pour assurer la stérilité puisse passer au travers du filtre.

Le criblage est un type de filtration plus sûre permettant la rétention des particules dont le diamètre est supérieur à la taille des pores uniquement. Le risque encouru avec cette méthode est le colmatage. Le risque de colmatage peut être diminué par utilisation d'une préfiltration clarifiante en amont de la filtration stérilisante.

En utilisant des filtres écrans avec des tailles de pores  $< 0,22\mu\text{m}$ , la stérilité du produit est assurée.

Le processus de filtration stérilisante présente quatre particularités :

- Utilisation de matériel stérile ;
- Bio charge maîtrisée en amont lors de la production ;
- Filtration sous pression ;
- Répartition au plus proche du filtre ;

Les caractéristiques suivies lors de la filtration stérilisante sont le débit et la pression.

Les contrôles associés au processus de filtration sont :

- Soit des tests non destructifs :
  - Test d'intégrité du filtre avant et après filtration à l'aide du point de bulle et de la diffusion. Le point de bulle permet d'observer un colmatage ou bien une déchirure du media filtrant. La diffusion permet également de vérifier l'intégrité du filtre, à des pressions différentielles inférieures à celle du point de bulle.
- Soit des tests destructifs :
  - Test d'efficacité lors de la validation du processus. Ce test met en jeu la filtration d'une suspension contenant des micro-organismes de petites tailles tel que *Pseudomonas Diminuta* ( $0,3\mu\text{m}$ ). Le test permet de tester la capacité de rétention bactérienne d'un filtre stérilisant.

Le challenge microbien de cette technique est de  $10^7$  germes/  $\text{cm}^2$ .

Le type de stérilisation concerné par cette thèse est la stérilisation par chaleur humide. Cet équipement ayant été présenté, la seconde partie exposera la méthodologie de résolution de problèmes nommée DMAIC. La méthode présentée dans la seconde partie de cette thèse permettra par la suite dans la troisième partie d'utiliser les différents outils qualité dans le but d'améliorer le processus de stérilisation concerné.



Partie II :

Méthodologie de  
résolution de  
problèmes : l'exemple  
de la méthode DMAIC

## I. Introduction

La démarche clé de la méthode Six Sigma est la méthode DMAIC (26). Elle propose un moyen structuré de résolution de problème (27). Cette démarche se décompose en cinq étapes successives, d'où son nom :

- D – *Define* – Définir
- M – *Measure* – Mesurer
- A – *Analyze* – Analyser
- I – *Improve* – Améliorer
- C – *Control* – Contrôler

Chacune de ces cinq étapes possèdent différents objectifs illustrés par la figure 16 présentée ci-dessous. Il existe des outils qualité(28) permettant de répondre à ces objectifs.

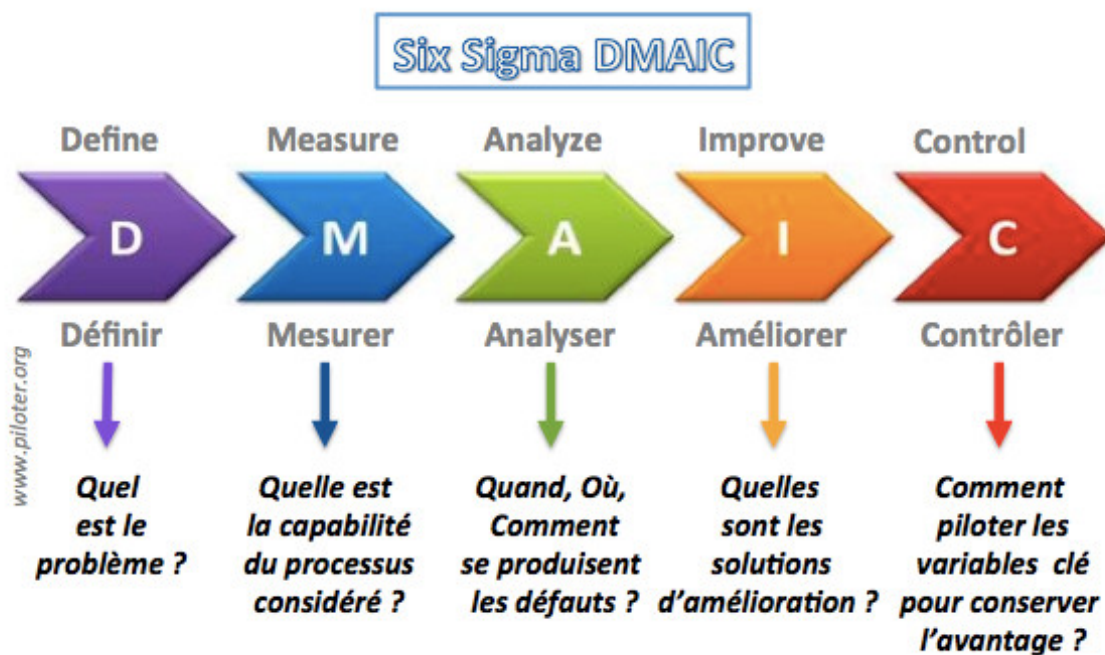


Figure 16 Processus DMAIC : La résolution de problème

## II. *Define*

### = Identification du problème.

La phase *Define* (29) est la première étape de la méthode DMAIC. Cette étape a pour but de définir précisément le processus à améliorer ainsi que le problème à résoudre.

Une synthèse de l'ensemble des données connues est à établir, en commençant par le périmètre à prendre en considération et les objectifs de cette démarche (30). Dans une démarche qualité orientée ICH Q10, le besoin de l'ensemble des acteurs, qu'ils soient client du processus, donneurs d'ordres ou autorités compétentes concernées, est à prendre en compte afin d'identifier les gains potentiels à apporter (performance, budget, ...).

### A. Introduction de la phase *Define*

#### 1. Objectifs

Cette première phase va permettre la mise en place de la démarche qualité au sein du système de management de la qualité (SMQ) de l'entreprise.

Afin d'assurer l'aboutissement du projet, il est nécessaire d'appréhender le processus concerné afin d'améliorer les connaissances et la compréhension. Le sujet devient plus clair avec une identification du problème au sein du processus.

Puis, le périmètre et la problématique doivent être posés. Un périmètre permet de limiter la problématique et rendre la démarche raisonnable et accessible. Il est nécessaire de définir le scope du projet de manière raisonnable. Dans le cas contraire, le projet aura peu de chance d'être achevé (exemple : Comment faire bouillir l'océan ?)

Par ailleurs, il faut effectuer une estimation du coût ainsi que du temps à prévoir pour la mise en place du projet. Le but est de déterminer s'il s'agit d'un projet à court, moyen ou long terme.

Enfin, cette étape permet d'améliorer la compréhension des attentes qualités clients par détermination des paramètres critiques de la qualité (Critical To Quality ou CTQ). Les CTQ sont les paramètres ayant une influence directe et importante sur la qualité, sur la capacité du processus et sur la satisfaction client. La satisfaction client se situe au centre de la démarche.

#### 2. Lancement du projet

La première étape consiste à décrire le processus.

La cartographie fournit une représentation globale et synthétique des activités nécessaires au projet. La cartographie devient alors un excellent outil de communication.

Selon la norme ISO 9001, la cartographie du processus permet d'agir sur le fonctionnement d'une entreprise en gérant et en optimisant les interfaces. Elle clarifie les rôles et les responsabilités et offre la possibilité de choisir les processus prioritaires à améliorer.

La seconde étape consiste à *déterminer l'existence du défaut*, c'est à dire trouver le point problématique à sélectionner à des fins d'amélioration du processus. Le choix de la problématique se fera à l'aide de différents outils qualité permettant de faire ressortir l'importance du défaut. Le défaut sélectionné permet de définir un scope raisonnable, une cible à atteindre au cours du projet

Une fois le problème identifié, une analyse approfondie du processus et du défaut doit être effectué afin de *déterminer les critères d'amélioration*. Certains outils qualité seront utiles afin de mener à bien ce projet.

### 3. Les acteurs

Dans un projet d'amélioration continue, la notion de Leadership revient nécessairement. Un groupe projet organisé est essentiel au bon fonctionnement de l'ensemble des étapes.

L'organisation hiérarchiques est pyramidale. Comme présenté dans la Figure 17, les différents niveaux de pilotages sont catégorisés sous le termes « *Belt* » (31). Trois niveaux de pilotages sont à distinguer :

- Le premier niveau est le **pilotage stratégique**, celui qui est responsable de l'entité. Il s'agit généralement de la direction générale ou des responsables de la mise en place des différents projets. La priorité des projets est dépendante des gains financiers attendus, de la politique de l'entreprise, de la relation client, des ressources attribuées, ...
- Le second niveau est le **pilotage tactique**. Les missions allouées aux chefs de projet, également appelés de Master Black Belts sont l'animation du projet et la coordination de ressources.
- Le troisième niveau est le **pilotage opérationnel**. Composé de Black Belts et Green Belts. Les Black Belts sont les leaders du projet. Ces Black Belts sont sélectionnés pour leurs compétences techniques et managériales. Ils ont également pour mission de former les Green Belts. Les Green Belts permettent le déploiement du projet par management des différents membres de l'équipe. Ils sont sélectionnés pour leurs connaissances opérationnelles et leur expertise technique.

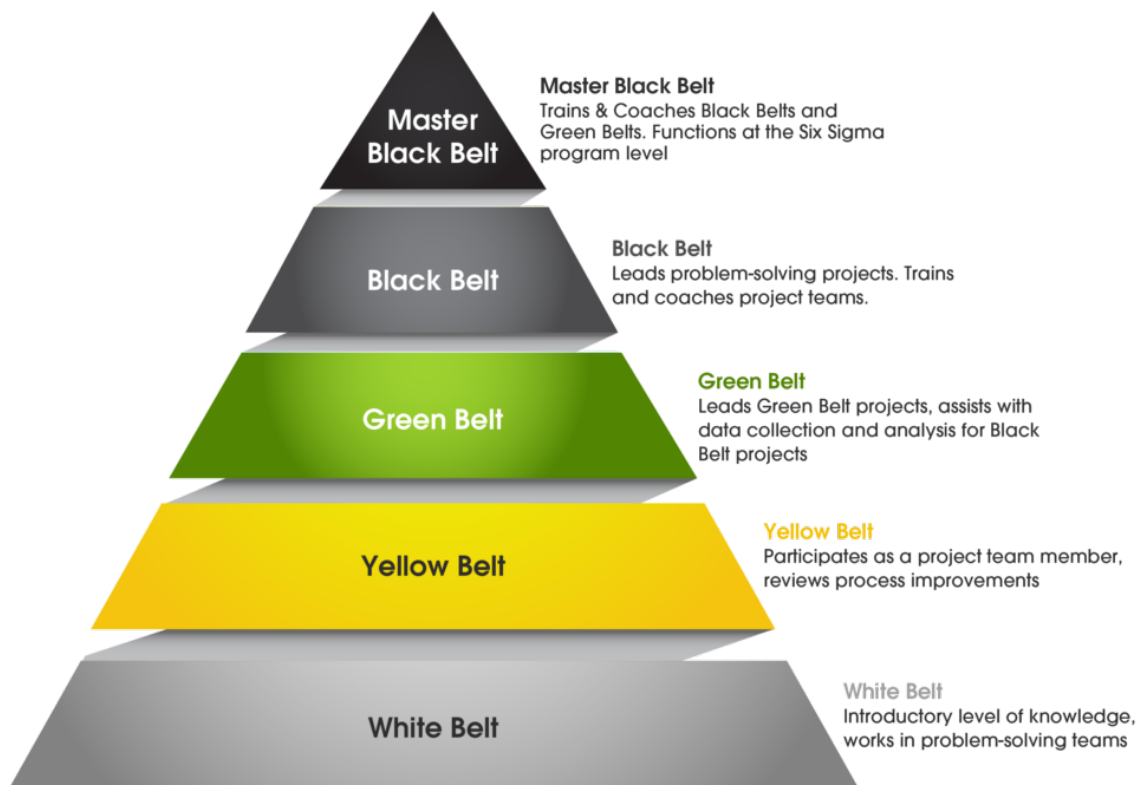


Figure 17 Organisation pyramidale des grades "Belt"

## B. Les outils qualité associés à la phase *Define* :

### 1. La charte du projet

Utilisée afin de synthétiser les éléments clés du projet, la charte du projet est un outil utile permettant la définition du problème. Elle permet de fixer les objectifs, de dresser le planning et de constituer l'équipe projet.

Il s'agit d'un document vivant, revu en cours de projet et validé par le master black belt.

## 2. La cartographie du processus – SIPOC

Le diagramme SIPOC (32) est généralement la première étape utilisée dans la documentation d'un processus. SIPOC est un acronyme pour Supplier – Input – Process – Output – Customer.

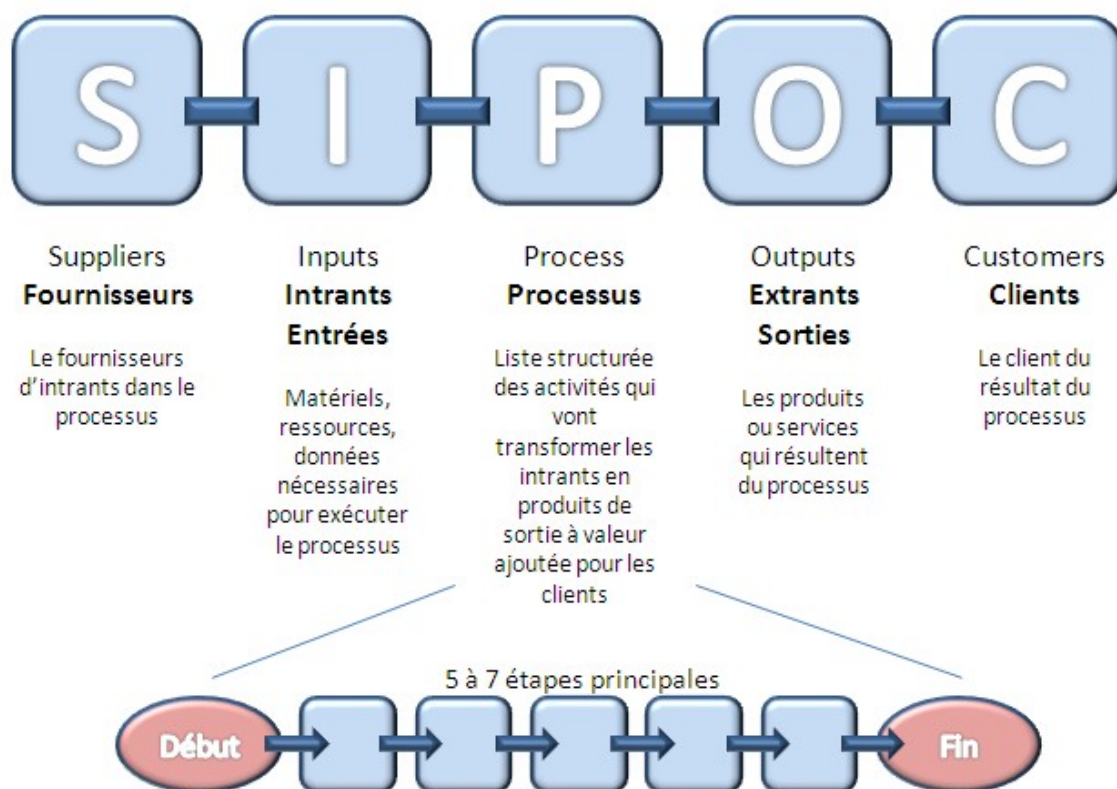


Figure 18 SIPOC

La Figure 18 présente un diagramme SIPOC permettant la représentation macroscopique visuelle des processus concernés. Cette représentation va permettre de placer les acteurs du processus, les données d'entrées et de sorties, les attentes clients et la description du processus.

La cartographie du processus a pour missions :

- De comprendre le processus
- D'identifier les potentielles origines du problème
- D'appréhender les attentes clients

Une connaissance approfondie du processus et des attentes des clients sont nécessaires pour mener à bien cette démarche d'amélioration.

### 3. La méthode QQQQCP

L'outil QQQQCP (33) ou méthode du questionnement est l'acronyme de six questions Qui ? Quoi ? Où ? Quand ? Comment ? Pourquoi ?

Cet outil, très simple d'utilisation, va permettre la récolte d'informations précises de manière exhaustive sur le processus concerné. Adaptable à différentes situations, il a pour objectif d'améliorer la compréhension d'un processus, de faire ressortir les acteurs concernés. Il est nécessaire d'employer l'ensemble des six questions pour s'assurer de la couverture du sujet.

Qui ? : Description de la ou les personne(s) concernée(s).

- Qui est concerné(e) par le projet ?
- Qui est acteur ?
- Qui est responsable ?
- Qui a constaté le problème ?

Quoi ? Description du fonctionnement du processus.

- De quoi s'agit-il ?
- Quelles sont les conséquences ?
- Quel est le risque ?
- Quel est l'état de la situation ?

Où ? Description du lieu où se déroule le processus.

- Où cela s'applique-t-il ? Où cela se produit-il ?
- Où se déroule l'action ?
- Dans quel service ?
- Sur quel équipement ?

Quand ? Description du temps et de la périodicité.

- Quand est-ce apparu ?
- Quand se déroule l'action ?
- Quelle est la fréquence ?
- Quel est le moment où se déroule l'action ?

Comment ? Description de la méthode, de la manière.

- Comment se produit l'action, le problème ?
- De quelle manière ?
- Selon quelle méthode ?
- Par quel moyen ? Quel équipement ?

Pourquoi ? A utiliser pour chacune des questions précédentes afin d'en tirer la criticité.

- Pourquoi le faire ?
- Pour cette personne ?
- Pourquoi cet équipement ?

#### 4. Le Benchmarking

Le *Benchmarking* (34) est une démarche se basant sur le partage de connaissances, d'expériences entre partenaires afin d'identifier les bonnes pratiques à déployer en interne. Il convient de s'inspirer des méthodes utilisées par son entourage dans le but de se construire un référentiel plus robuste et acquérir des connaissances.

Le *Benchmarking* est un processus continu d'évaluation des méthodes et processus, en se comparant à ceux employés par les partenaires ou concurrents les plus sérieux ou avancés.

La finalité de cet outil est de pouvoir mettre en place et/ou améliorer les pratiques.

#### 5. Les 5 pourquoi

La méthode des 5 pourquoi (35) est un outil utilisé dans la résolution de problèmes. Elle permet l'identification rapide de la cause racine d'un problème.

Le principe est de poser plusieurs fois la question « Pourquoi » à la réponse donnée par l'interlocuteur (Figure 19)

Afin d'assurer le bon déroulement de cette méthode, il est nécessaire de :

- Déployer la méthode avec les personnes directement concernées. Cela permet d'identifier la véritable cause racine.
- Rester factuel, rapporter clairement ce qu'il s'est passé réellement.
- Ne pas employer la déduction ou la supposition.
- Se cantonner aux causes « contrôlables ».

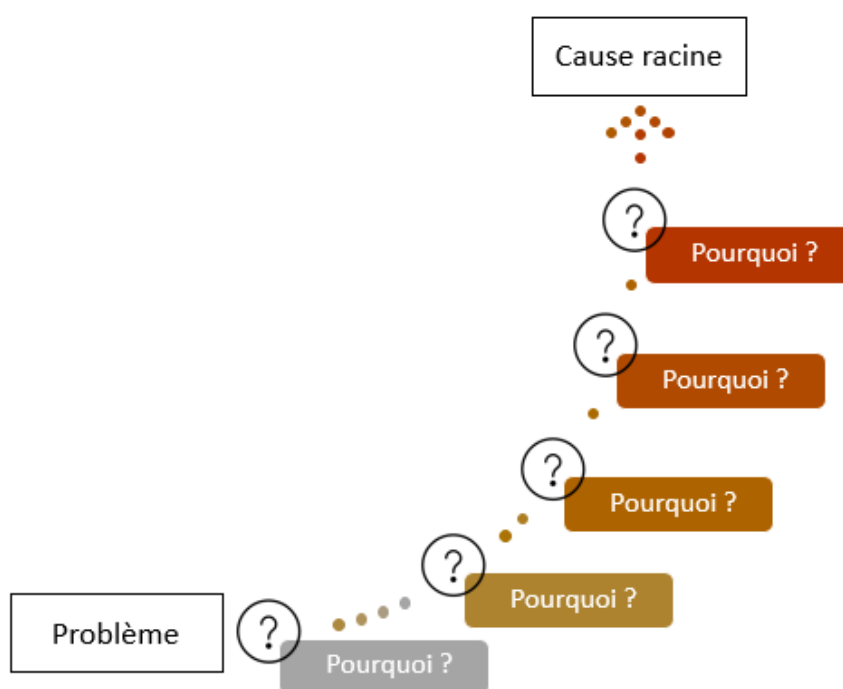


Figure 19 Les 5 "pourquoi ?"



## 6. Le diagramme d'Ishikawa

Le Diagramme d'Ishikawa ou diagramme de cause à effet est également un outil permettant d'identifier la cause racine d'un problème (Figure 20). Il permet de schématiser la relation de cause à effet.

Le diagramme d'Ishikawa est aussi appelé la méthode des 5M (Milieu, Matériel, Méthodes, Main d'œuvre, Matières). Il permet d'obtenir une vision globale du processus et du problème associé. La méthode des 5M n'est qu'une méthode d'identification classique. Elle ne permet pas de classer par importance et de suivre les potentiels leviers sur lesquels agir.

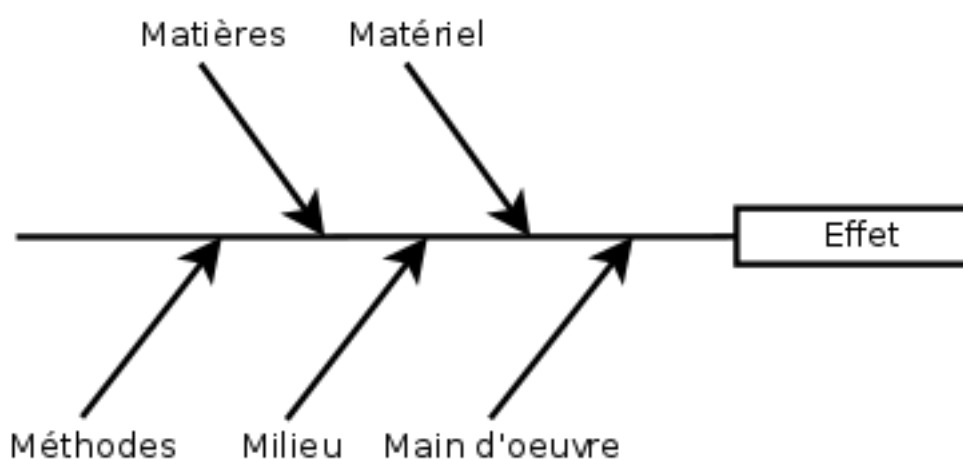


Figure 20 Le diagramme d'Ishikawa

Cette méthode est largement utilisée en assurance qualité, et se détaille de la manière suivante :

**Méthodes** : Description des procédures, des instructions générales, des flux, ...

**Matières** : Matières premières utilisées, articles de conditionnement, statut des matières lors de l'utilisation, ...

**Milieu** : Zone de travail, poste de travail, environnement, ...

**Matériel** : Équipement, machines, état de qualification, ...

**Main d'œuvre** : Compétences humaines et formation du personnel (ressources humaines, qualification du personnel, ...).

Associé au *Brainstorming*, le diagramme d'Ishikawa devient une base à faire remplir par l'ensemble des acteurs.

## 7. Le diagramme de Pareto

Le principe de Pareto ou Diagramme de Pareto (36) ou encore « Loi 80-20 » est un principe empirique, applicable dans différents domaines. Il vise à la fois à identifier l'importance d'un problème et à faire ressortir les causes principales. Cette loi régit le paradigme suivant : 80% des effets sont dus à 20% des causes (37).

La Figure 21 est un exemple de représentation graphique type Pareto permettant de facilement visualiser les causes principales.

En faisant ressortir ce principe dans le problème rencontré, nous nous rendons compte qu'il est possible, en se focalisant seulement sur 20% des causes, de supprimer 80% des effets.

De plus, cet outil est un outil de choix dans la prise de décision. Grâce à cette analyse, il devient facile de décider sur quelles causes focaliser les ressources du groupe projet.

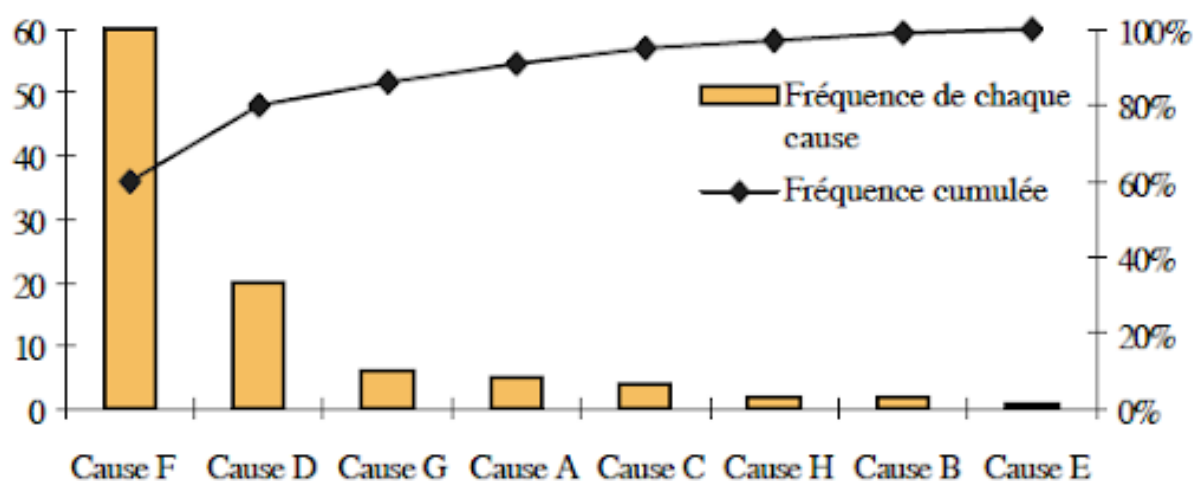


Figure 21 Diagramme de Pareto

Dans cet exemple (Figure 21), les causes F et D provoquent à elles seules environ 80% des effets. Ces deux causes seraient à traiter en priorité. La fréquence d'apparition du défaut serait diminuée de 80% en traitant seulement deux causes sur huit.

Ainsi, le diagramme de Pareto permet de :

- Faire ressortir les causes principales.
- Évaluer l'effet d'une solution.
- Prioriser les actions d'amélioration.

### III. *Measure*

= **Identification de la capacité du processus à améliorer.**

#### A. Introduction de la phase *Measure*

La seconde étape de la méthode est nommée *Measure* (38). Cette partie est la plus complexe à mettre en œuvre mais est aussi la plus importante. Il s'agit du démarrage du projet.

Cette étape va permettre de recueillir des données sur le processus dans le but d'effectuer un état des lieux de son fonctionnement lors du lancement du projet.

Quantifier le processus par la collecte de données permettra par la suite de faire ressortir des chiffres, des statistiques et des tendances. Tout cela dans le but d'améliorer le niveau de connaissances du groupe sur le processus.

La récolte de ces données aura différents objectifs. Le premier est d'observer, par le calcul, le degré d'éloignement du processus par rapport aux objectifs déterminés lors de l'étape 1 *Define*. Ce degré d'éloignement permettra de cerner l'état actuel du processus. Il servira comme base de comparaison une fois le projet abouti. Le second est de déterminer la ou les différentes causes racine du problème. Pour cela, la récolte de données fiables est nécessaire. Une donnée fiable est une donnée pertinente et représentative du processus analysé.

Les données collectées doivent être choisies dans le but d'améliorer la compréhension du processus et d'observer le défaut ainsi que son impact sur le processus.

#### B. Les objectifs de la phase *Measure*

Les objectifs de la phase *Measure* sont :

- Comprendre le processus.
- Étudier son évolution.
- Mesurer sa performance.
- Déterminer la Capacité du processus.
- Déterminer les zones de progrès.

Atteindre ces objectifs permet de transformer un problème concret en chiffre.

## 1. Identifier les paramètres critiques de la qualité au sens client

La première étape est la collecte de données permettant de créer une relation de cause à effet entre les différents critères qualités et les événements pouvant intervenir.

Les données peuvent se collecter en direct sur le terrain, par le biais d'enquêtes ou bien par analyse rétrospective à l'aide des documents. Ces données doivent être collectées en grands nombres afin d'être les plus représentatives possibles.

Dans cette thèse, les données collectées sont basées sur une étude rétrospective des résultats obtenus sur l'ensemble des deux dernières années.

A la fin de cette première étape, le groupe est capable de déterminer les CTQ. La détermination des CTQ va permettre d'orienter la démarche dans les étapes et phases suivantes.

## 2. Garantir et Valider le système de mesure

Une fois les paramètres critiques déterminés, il faut s'assurer de la robustesse et de la solidité du système de mesures employée grâce à la validation de celui-ci.

La validation d'un système de mesures se fait principalement à l'aide des techniques de type gage R&R (Repeatability & Reproducibility)(39). La Gage R&R est une méthode statistique permettant de qualifier un système de mesure sur les bases de la Reproductibilité et de la Répétabilité. La qualification d'un système de mesure consiste à vérifier que la variabilité de processus de mesure est comparable avec la variabilité de la quantité à mesurer (Figure 22).

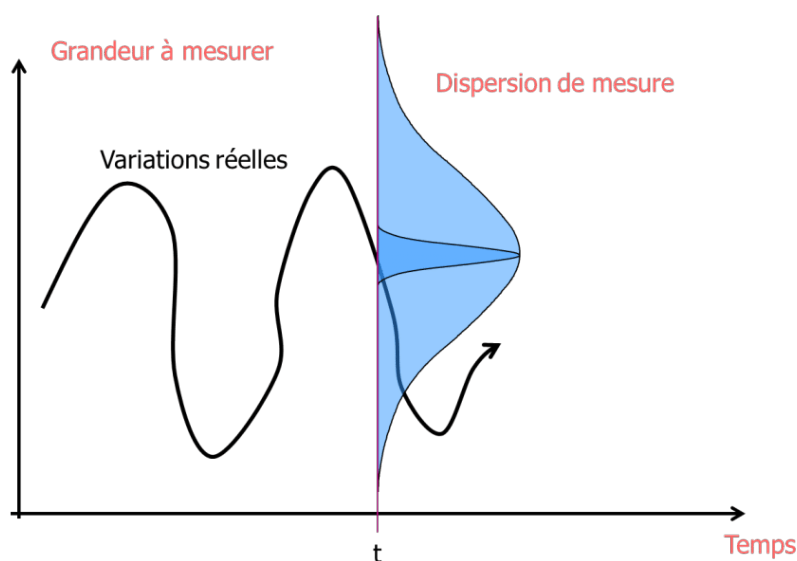


Figure 22 Représentation graphique Gage R&R

Sur la Figure 22, la variation réelle du processus est représentée. La méthode statistique Gage R&R appliquée permet d'analyser cette variation et d'obtenir une représentation graphique de la dispersion de la mesure.

Ces techniques sont fondées sur l'analyse de la variation des mesures et permettent d'assurer la validité des mesures. L'analyse de la précision ainsi que de la stabilité permet également, de manière complémentaire, de valider le système de mesure.

### 3. Formaliser et calculer la capacité du processus

Enfin, une fois le système de mesure validé et les données récupérées, la dernière étape consiste en la formalisation de la capacité du processus.

La capacité d'un processus est la mesure de la capacité du processus à délivrer dans la durée les résultats (*Outputs*) selon les spécifications préétablies. Sa dispersion reste contenue dans les limites de la tolérance spécifiée.

Autrement dit, la capacité d'un processus se définit comme étant la variabilité d'un processus à fournir un résultat attendu en l'absence de causes particulières.

#### C. Les outils qualité associés à la phase *Measure* :

Le diagramme de Pareto est un outil privilégié utilisé lors de cette étape. D'autres outils qualité peuvent être utilisés.

##### 1. La table collecte de données

Les données sont essentielles au bon déroulement de la démarche DMAIC. La table de collecte de données se présente sous la forme d'un tableau associant la réponse du processus et les différents paramètres influençant cette réponse. La collecte de données permet d'apporter la compréhension entre les variations des paramètres nommées « X » et la réponse donnée par le processus nommée « Y ».

Cette méthode peut parfois facilement mettre en évidence une cause racine engendrant un défaut immédiat de réponse du processus.

##### 2. Le *brainstorming*

Le *Brainstorming* est une méthode de pensée créative et participative qui permet à chacun d'exprimer ses idées sans retenue. Il se compose d'un groupe de travail exprimant l'ensemble de ses idées concernant le défaut abordé. L'ensemble des idées sont classées, en utilisant la méthode des 5M par exemple.

L'objectif du brainstorming est de générer le plus d'idées possibles pouvant apporter la réponse à une question. Cette méthode se base sur la spontanéité du groupe, la participation de chacun, le partage d'expérience et sur la capacité créative d'un groupe à proposer des idées nouvelles.

Pour qu'une session de Brainstorming puisse aboutir à la proposition d'idées nouvelles, certaines étapes sont à respecter. Le brainstorming débute par l'exposition du problème à l'ensemble du groupe sous la forme d'une question. L'ensemble du groupe propose ses idées une à une sans que personne n'intervienne ou ne critique. Puis les idées sont classées et jugées afin de faire ressortir celles pouvant être le plus à même de répondre à la question.

### 3. La cartographie approfondie ou Analyse fonctionnelle

Dans ce type d'analyse (40), le processus concerné par le projet est défini, divisé et subdivisé afin d'obtenir le plus d'informations possibles. Toutes les phases du processus doivent apparaître dans le synoptique. Une matrice des caractéristiques est établie. Il s'agit ici d'un tableau à double entrée listant l'ensemble des caractéristiques du produit et les différentes phases du processus.

L'objectif est d'associer les caractéristiques du produit aux phases du processus correspondantes.

Il faut lister l'ensemble des caractéristiques produits et pointer chaque phase en lien avec ces caractéristiques.

Enfin, il est nécessaire de détailler l'ensemble des phases ou étapes du processus en opérations élémentaires et associer des fonctions principales à ces opérations élémentaires (Produit/Process) (Figure 23).

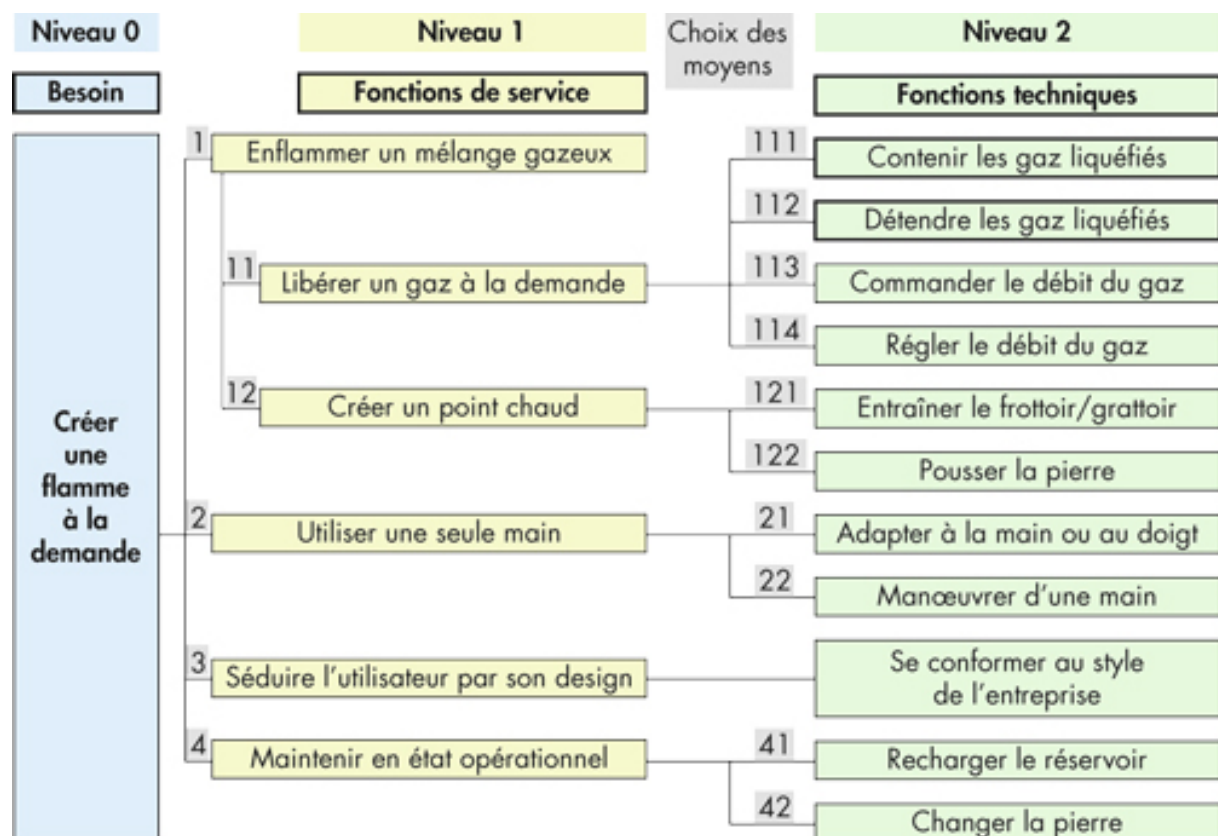


Figure 23 Exemple de cartographie approfondie

#### 4. Défaut par million d'opportunités et Capabilité

La capabilité d'un processus se mesure grâce aux données répertoriées. Le terme Défaut par million d'opportunités ou *Defect per million opportunities* (DPMO) (41) permet d'exprimer la capabilité d'un processus.

Calcul du DPMO :

$$\text{DPMO} = \frac{\text{Nombre de défauts}}{\text{Taille du lot}} * 1\,000\,000$$

L'objectif est d'améliorer le DPMO du processus afin d'obtenir une capabilité acceptable selon les attentes.

Le DPMO est un des indicateurs retrouvés dans la méthodologie Six Sigma ( $6\sigma$ ). Il existe un rapport entre le DPMO, la capabilité du processus et le niveau de qualité sigma à atteindre (Tableau 2).

L'objectif du défaut à  $6\sigma$  se traduit par un DPMO égale à 3,4, ce qui veut dire que le processus ne doit pas fournir plus de 3,4 défauts par millions d'unités produites. Cela équivaut à une capabilité de 99,99966%.

Sigma Level	DPMO	Capabilité (% de conformité)
1	500000	50,00000%
2	308537	69,14630%
3	66807	93,31930%
3,5	22700	97,73000%
4	6210	99,37900%
4,5	1350	99,86500%
5	233	99,97670%
6	3,4	99,99966%

Tableau 2 Rapport entre Six sigma et DPMO

## IV. *Analyze*

**= Comprendre le processus et les dysfonctionnements.**

### A. *Présentation de la phase Analyze*

Après la phase *Measure* qui permet d'obtenir les informations sur le processus concerné afin de comprendre l'origine du problème, la phase *Analyze* (42) va utiliser les données recueillies afin d'en tirer des graphiques, des analyses de tendance. L'utilisation d'outils graphiques vont permettre la visualisation des écarts du processus en les associant aux causes les plus probables.

Suite au traitement mathématique des données récoltées, il est possible d'observer l'impact des différentes causes racines déterminées. Cette phase va permettre l'analyse de la criticité des différentes causes racines provoquant les différents défauts du processus observé. Suite à l'évaluation de la criticité, des actions qualifiées comme étant prioritaires pourront être menées.

Cette phase, plus chiffrée que les précédentes, va faire ressortir les relations de corrélation entre causes et effets au sein du processus, ainsi que l'influence que possèdent les différents paramètres sur le bon fonctionnement du procédé.

Toutes les données analysées sont réelles et non fondées sur des hypothèses, ce qui permet d'affirmer que la corrélation entre causes et effets donne des résultats robustes, utilisables pour la suite de la démarche.

Le fait d'observer la criticité des différents défauts au cours de cette étape permet d'identifier facilement les points d'amélioration à cibler avant de passer à l'étape suivante (43).

### B. *Les outils qualité associés à la phase Analyze :*

Afin d'identifier les potentielles causes majeures, les outils qualités pouvant également être utilisés lors de cette étape sont :

- Le brainstorming.
- Le diagramme d'Ishikawa.
- Le diagramme de Pareto.
- Le diagramme d'Ishikawa et méthode 5 M.
- La méthode des 5 pourquoi.

De nouveaux outils qualités sont également utilisés dans cette partie :



## 1. L'Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité

L'outil AMDEC, de son acronyme Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité, est un outil qualité très puissant : il n'attend pas que les défauts apparaissent, mais permet de les anticiper, d'analyser leurs criticités et de mettre en place des mesures permettant de les éviter.

La première chose à faire est de lister l'ensemble des modes de défaillances existants ou prévisibles, de les organiser puis de faire correspondre à ces modes de défaillances leurs effets.

L'ensemble des modes de défaillances, ou défauts, est décrit selon l'effet du défaut, les causes du défaut et les moyens de détection associés à ce défaut. Il sera possible de déterminer la criticité de chacun des défauts.

Le niveau de risque des modes de défaillances est calculé et donne le RPN (Risk Priority Number). Le RPN, se basant le plus régulièrement sur une échelle de 1 à 1000, est le produit de trois facteurs, tous classés sur une échelle de 1 à 10.

Les trois facteurs sont les suivants :

- **Sévérité** : Classée en fonction de la gravité de fournir un certain défaut au client.
- **Occurrence** : Estimation de la fréquence à laquelle le défaut se produit au cours du processus
- **Détectabilité** : Probabilité que le défaut soit observé avant d'atteindre le client. Le plan de contrôle permettra d'attribuer les valeurs de détectabilité.

La criticité du défaut est calculée selon la formule :

$$\textbf{Criticité} = \text{Sévérité} \times \text{Occurrence} \times \text{Détectabilité}$$

En associant la sévérité du défaut et son occurrence, la gravité du défaut est obtenue.

## 2. Exemple de cotation d'un défaut

La Tableau 3 présente un exemple de cotation de défaut grâce aux facteurs Sévérité – Probabilité - Détectabilité (type SPD). La détectabilité et l'occurrence sont deux termes équivalents. La cotation type SPD, la plus répandue des méthodes, va permettre de classer le défaut selon la sévérité, la probabilité et la détectabilité.

La première étape consiste en la création d'une cotation et une description permettant de catégoriser ces 3 facteurs.

Note	Sévérité
10	Impact direct sur la santé du patient
6	Impact indirect sur la santé du patient
4	Non-respect BPF sans impact sur la santé du patient
1	Pas d'impact sur la santé du patient

Note	Probabilité
10	Fréquent
6	Probable
4	Rare
1	Inexistant

Note	DéTECTABILITÉ
10	IndéTECTABLE
6	DéTECTION ALÉATOIRE
4	Contrôle statistique (IPC, ...)
1	Contrôle à 100% (Automatique ou Systématique)

Tableau 3 Exemple de cotation SPD

La cotation type SPD se présente comme ci-dessus (Tableau 3). La sévérité du défaut est classée selon l'impact qu'il peut avoir sur la santé du patient. Un défaut ayant un impact important sur la santé du patient aura un score de sévérité élevé. Puis la probabilité de survenue de ce défaut est évaluée. Un défaut récurrent aura également un score plus élevé qu'un défaut ponctuel. Enfin la détectabilité vient pondérer le score en ayant un système de cotation inversé. Un défaut contrôlé durant le processus aura un score faible tandis qu'un défaut non contrôlé aura un score élevé.

L'ensemble de ces scores est multiplié afin d'obtenir un RPN. Les défauts conduisant au RPN le plus élevé seront traités en priorité.

## V. Improve

= Choisir et mettre en œuvre la ou les solutions appropriées.

### A. Présentation de la phase *Improve*

L'étape *Improve* est l'étape déclenchante de la démarche d'amélioration continue DMAIC (44).

Le choix des causes à éradiquer est une étape critique du processus. Les conclusions obtenues dans la partie *Analyze* vont permettre de lancer la partie *Improve*.

C'est dans cette partie qu'il faut identifier les solutions à mettre en place et évaluer la faisabilité de celles-ci afin de pouvoir atteindre les objectifs fixés dans la phase *Define* (45).

Les solutions identifiées seront déclarées comme étant correctes ou acceptable si et seulement si elles apportent une amélioration de la performance du processus de manière durable.

La difficulté et la faisabilité de mise en place des solutions sont décisives. L'objectif est d'éradiquer les causes les plus probables de défaillances tout en analysant la faisabilité du projet.

Une fois les solutions mises en place, la fin de la phase *Improve* se fait par une réévaluation du DPMO, du Six Sigma si déterminé ou bien de tout autre paramètre établi lors de l'étape *Measure*. La réévaluation se fait grâce au suivi et à la collecte de nouvelles données suite à la mise en place récente des solutions proposées en partie *Improve*.

Quelques points permettent le bon déroulement de cette étape :

- Proposer des solutions d'améliorations innovantes de la part du groupe
- Développer une approche du management du changement pour assister l'organisation
- Tester et Planifier les solutions
- Évaluer le risque lors de la prise de décision

Différents outils qualités seront à déployer afin de proposer des solutions d'améliorations possibles en lien avec les causes identifiées pouvant modifier le processus.

## B. Les outils qualité associés à la phase *Improve* :

Les outils qualité présentés dans les parties précédentes que l'on retrouve également dans la phase *Improve* sont :

- Le Brainstorming
- Le Benchmarking
- L'AMDEC

### 1. L'analyse de risque

L'emploi de analyse de risque selon ICH Q9 (46) peut être un très bon outil (Figure 24). La ligne directrice ICH Q9 introduit les principes de la gestion du risque. Le risque y est défini comme étant l'association de la probabilité d'occurrence d'un défaut et de la gravité de ce défaut. L'analyse de risque permet d'accompagner la prise de décision en prenant en compte le risque résiduel.

Une analyse de risques va permettre de classer différents cas en fonction de leurs criticités. Le service d'assurance qualité doit pouvoir prendre des décisions face à la variabilité du processus. Si la variabilité ne peut être supprimée complètement grâce aux solutions premièrement apportées, il est possible de compléter avec cet outil.

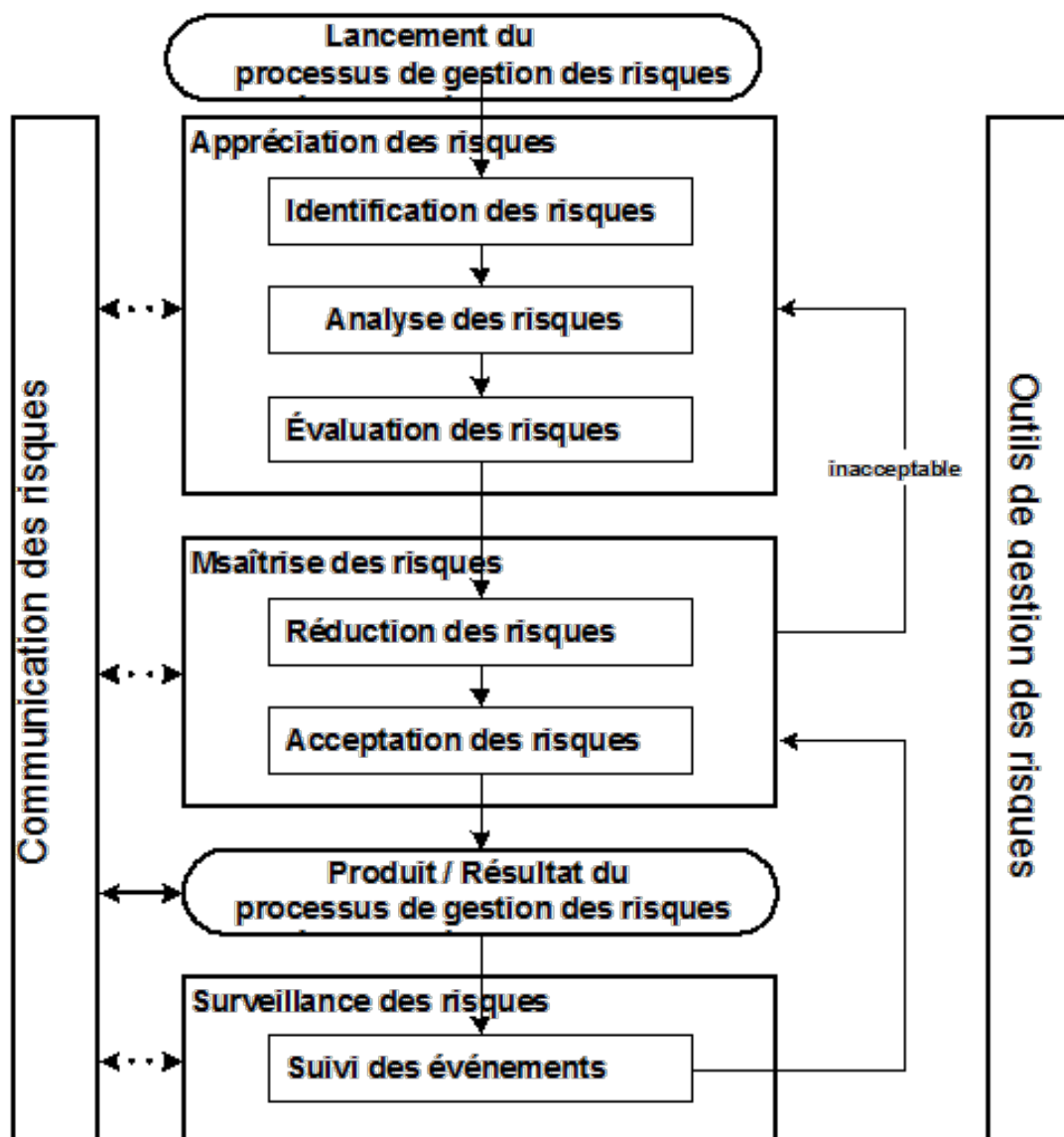


Figure 24 Analyse du risque selon ICH Q9

La figure 24 nous présente le processus de l'analyse de risque selon ICH Q9. Lorsque l'appréciation du risque et la maîtrise du risque amène à un risque « inacceptable », un retour à l'étape d'appréciation du risque est possible. Ce retour sous-entend la mise en place d'action pouvant rendre ce risque acceptable.

Une des missions de l'analyse de risques est d'obtenir une matrice décisionnelle qui permettra de donner une conduite à tenir face à un défaut et d'accompagner la prise de décision qualité ou donnant une conduite à tenir face à un défaut.

		Probabilité d'apparition			
		Improbable	Peu Probable	Probable	Très probable
		1	2	3	4
Gravité	4 Mortelle	4	8	12	16
	3 Grave	3	6	9	12
	2 Moyenne	2	4	6	8
	1 Faible	1	2	3	4

Tableau 4 Exemple de cotation du risque en fonction de la gravité et de la probabilité d'apparition

Le tableau 4 est un exemple de cotation du risque en fonction de la gravité et de la probabilité d'apparition d'un défaut. Les RPN associés vont de 1 à 16. Cette matrice décisionnelle permet de hiérarchiser le risque. Le risque est dans cet exemple déterminé comme étant mineur pour un score de 1 à 3, modéré pour les scores de 4 à 8 et élevé pour les scores supérieurs à 8.

## 2. Le plan d'expérience (DoE : Design of Experiments)

Le plan d'expérience (47) est une méthodologie visant à optimiser le processus grâce à une approche scientifique basée sur l'expérimentation. Une expérimentation de l'impact de l'ensemble des paramètres influençant sur le processus en un minimum d'essais va permettre de trouver la combinaison optimale de ces paramètres afin de donner le meilleur résultat possible.

L'objectif est de mesurer l'influence de la modification de différents paramètres sur le résultat fourni par le processus.

La mise en place d'un plan d'expérience (Figure 25) se fait en plusieurs étapes. L'ensemble des facteurs influençant le résultat est listé. Une valeur dite « haute » et une valeur dite « basse » sont données à chacun des facteurs. Il s'agit dans ce cas d'un plan factoriel à deux niveaux.

Enfin, toutes les combinaisons sont testées pour déterminer laquelle permet d'obtenir un résultat optimal. L'emploi de logiciels spécialisés dans l'analyse statistique est nécessaire.

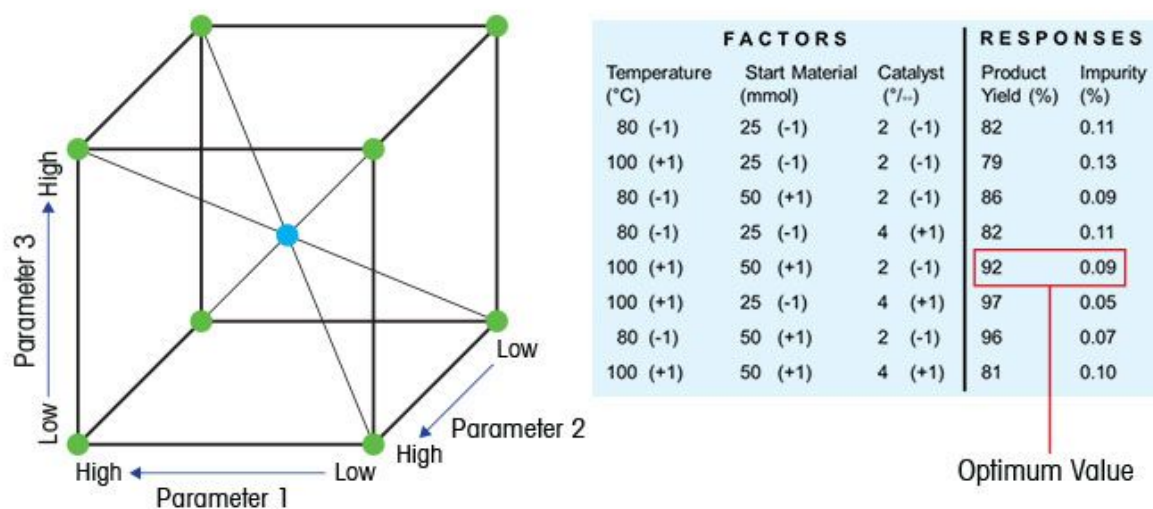


Figure 25 Plan d'expérience à deux niveaux

La Figure 25 est un exemple de DoE à deux niveaux. Les facteurs retenus sont les suivants :

- La température (Temperature) : 80°C et 100°C, respectivement -1 et +1.
- La matière initiale (Start Material) : 25mmol et 50mmol, respectivement -1 et +1.
- Le catalyseur (Catalyst) : 2 ‰ et 4 ‰, respectivement -1 et +1.

Toutes les combinaisons sont testées afin de trouver l'association de facteurs optimale. Les résultats montrent que pour 100°C – 50mmol - 2 ‰, le résultat est optimum avec un rendement de 92% et un taux d'impuretés de 0,09%. Cette combinaison est sélectionnée car les résultats sont considérés meilleurs que les autres combinaisons du fait de l'absence de catalyseur dans la formule.

## VI. Control

= S'assurer de la continuité.

La dernière étape de la démarche est nommée *Control*. Elle a pour objectif d'assurer le maintien dans le temps des actions / solutions apportées permettant l'amélioration du processus. Il s'agit de stabiliser et pérenniser le processus une fois les étapes d'amélioration déployées.

L'étape est composée d'une première partie consistant en la mise à jour des documents de projet, de la cartographie du processus suite à l'évolution apportée par la démarche mise en place. Il est important de faire ressortir les informations importantes du projet ainsi que les modifications apportées au processus.

La mise à jour de la cartographie du processus permet la prise de connaissance des modifications de la part du reste de l'entreprise. Le projet étant terminé, il est important d'informer les personnes concernées des potentielles modifications apportées par la démarche au processus concerné. La cartographie du processus, comme vu précédemment

car elle permet une lecture et une compréhension rapide et simple du processus et permet de s'y référer à tout moment.

La notion d'accompagnement du changement est à prendre en compte dès le début de la démarche, mais se met en place à cette étape.

Pour s'assurer de l'amélioration apportée au processus, il suffit de récolter les données apportées par le processus modifié de la même manière que celle mise en place dans la partie *Measure*. Par comparaison des résultats obtenus, il sera possible d'observer la différence dans la variabilité de la réponse donnée par le processus. Un processus amélioré est un processus dont la variabilité de réponse est faible. La variabilité doit diminuer par rapport aux résultats observés en début de démarche.

L'outil qualité utilisé est **le plan ou la carte de contrôle**.

La mise en place d'un plan de contrôle consiste en l'énumération de l'ensemble des points caractéristiques du produit et du procédé nécessaires à l'obtention du résultat attendu. Le plan de contrôle est essentiel dans le maintien du contrôle du procédé. Le plan de contrôle s'adapte à tous les processus.

Une carte de contrôle permettant de suivre chacun des points listés au sein du plan de contrôle est mise en place. La carte de contrôle permet un suivi régulier des paramètres associés aux limites de réglages et limites d'acceptation. La dérive d'un paramètre du processus est ainsi détectée avant qu'il ne soit trop tard. Cela permet de maintenir l'état validé du processus.

La notion de limite de contrôle et limite de tolérance présentée dans la Figure 26 permet d'avoir une conduite à tenir lors d'une dérive au sein du processus. Dans le cas où le résultat se situe entre la valeur norme et la valeur de contrôle, le produit est conforme. Puis, une fois la limite de contrôle passée, le produit est toujours considéré comme étant conforme mais un réglage est nécessaire afin de ramener le processus dans la norme. Dans le cas où le résultat est hors limite de tolérance, le produit est jugé comme non conforme. Un réglage est nécessaire et le traitement du produit jusqu'au dernier contrôle conforme effectué est nécessaire.

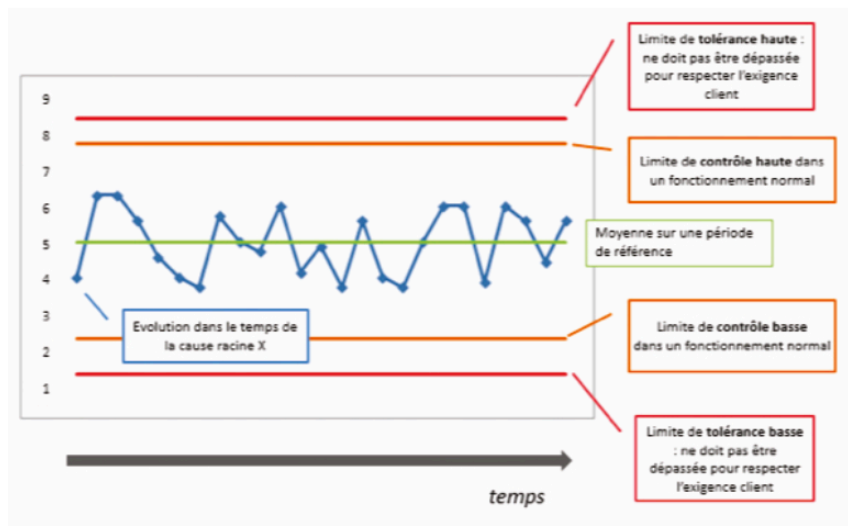


Figure 26 Carte de contrôle

L'exemple de carte de contrôle présenté dans la Figure 26 présente le suivi d'un paramètre au cours du temps. La moyenne ainsi que les limites de contrôles et de tolérances sont représentées afin de situer la valeur du paramètre et son évolution par rapport aux valeurs autorisées.

Enfin, la dernière phase est la **clôture du projet**. Cette phase de clôture permet de faire le bilan de ce qui a été réalisé au cours du projet. Cette étape offre la possibilité d'échanger à propos des erreurs observées. Même si la démarche est clôturée, le processus continue d'exister. Une surveillance régulière est nécessaire, notamment possible grâce aux cartes de contrôle.

L'ensemble des outils présentés dans cette seconde partie, associés aux différentes phases, est résumé dans le Tableau 5 ci-dessous. Les outils qualifiés mis en « gras » sont ceux utilisés dans le cadre de cette thèse.



Define	Measure	Analyze	Improve	Control
Identification du problème	Identification de la capacité du processus à améliorer	Comprendre le processus et les dysfonctionnements	Choisir et mettre en œuvre la ou les solutions appropriées	S'assurer de la continuité
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Charte du projet</li> <li>- <b>Cartographie du processus : SIPOC</b></li> <li>- QQQQCP</li> <li>- Benchmarking</li> <li>- 5 Pourquoi</li> <li>- Diagramme d'Ishikawa</li> <li>- Diagramme de Pareto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagramme de Pareto</li> <li>- <b>Table de collecte de données</b></li> <li>- Brainstorming</li> <li>- Cartographie approfondie ou Analyse fonctionnelle</li> <li>- Défaut par million d'opportunités et Capacité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brainstorming</li> <li>- Diagramme d'Ishikawa</li> <li>- <b>Diagramme de Pareto</b></li> <li>- 5 Pourquoi</li> <li>- <b>AMDEC</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brainstorming</li> <li>- Benchmarking</li> <li>- AMDEC</li> <li>- <b>Analyse de risque</b></li> <li>- Plan d'expérience (DoE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carte de contrôle</li> </ul>
(Les outils en « gras » dans le tableau sont les outils utilisés dans le cas pratique présenté dans la Partie III)				

Tableau 5 Résumé des outils qualités associés aux différentes phases de la méthode DMAIC

## Partie III :

# Cas pratique d'une mise en place de démarche DMAIC

## 1. Define – Définir le défaut

### A. Lancement du projet

Le démarche DMAIC mise en place a pour but d'améliorer la prise en charge des alarmes survenues au cours de cycles lancés sur les autoclaves lors de la stérilisation terminale des ampoules injectables stériles produites.

La stérilisation de produits en phase terminale est une étape cruciale dans la fabrication de produits injectables. La maîtrise du processus est nécessaire afin d'affirmer l'assurance de la stérilité du produit ainsi que le maintien de son intégrité physico-chimique.

Le procédé de stérilisation terminale utilisé est l'autoclave (traitement par chaleur humide). Les autoclaves sont des équipements qualifiés. La méthode de stérilisation est validée.

Cependant, pour diverses raisons, il arrive que le cycle ne se déroule pas comme défini lors de la qualification. Le rapport généré par le logiciel en charge du contrôle du fonctionnement de l'appareil laisse apparaître des alarmes et le cycle est considéré comme non-conforme. L'évaluation de l'impact requiert la participation des services Assurance Qualité Opérationnelle, Production et Maintenance. Le rôle de l'AQ Opérationnelle, aussi appelée AQ Produits (AQP) dans cette thèse, est d'évaluer la criticité de l'alarme, de gérer cette non-conformité et de statuer sur l'avenir du lot.

L'enjeu de cette démarche est d'améliorer les connaissances concernant le procédé de stérilisation utilisé. Ainsi, la décision prise doit être basée sur des données de validation, des données scientifiques, de données acquises par expérience afin d'assurer la qualité et la stérilité du produit ainsi que la sécurité du patient. La finalité de la démarche a pour but d'améliorer les connaissances et la maîtrise du couple produit/processus afin de prendre une décision qualité.

### B. Cartographie du processus

La cartographie du processus de stérilisation (Figure 27) présente, sous forme de SIPOC, les interactions entre les fournisseurs, les clients, les données d'entrée et de sortie, et les processus supports.

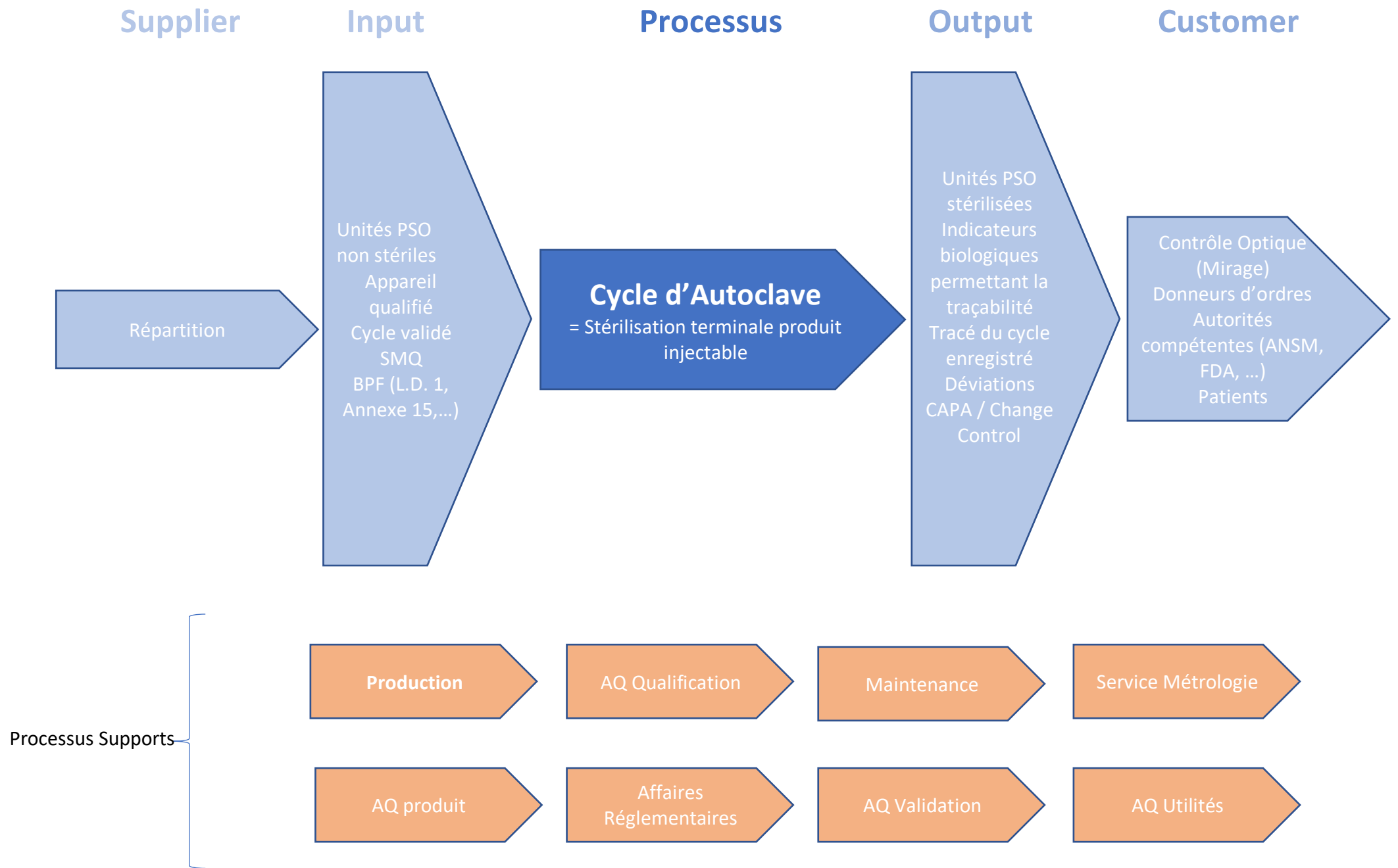


Figure 27 Cartographie du processus de stérilisation

Le fournisseur du processus est le service de répartition. Le produit semi ouvré (PSO) non stérile (dans son conditionnement final) est envoyé à l'autoclave. Les données d'entrée sont la qualification de l'autoclave, la validation du cycle de stérilisation, le système qualité et les textes réglementaires.

Grâce à la réalisation du cycle d'autoclave, les unités sont rendues stériles.

Les données de sortie obtenues sont les unités de PSO stériles, des indications biologiques permettant la traçabilité du processus de stérilisation, un cycle de stérilisation enregistré, de potentielles déviations, CAPA et *Change control* associés.

Le client réceptionnant les unités stériles est le service de contrôle optique. Les clients destinataires des données sont les donneurs d'ordres et les autorités compétentes et à terme les patients qui recevront ces médicaments.

De plus, il existe différents services qui servent de support à ce processus de stérilisation :

- AQ Produit qui veille à la conformité de l'ensemble des opérations.
- AQ Qualification et la métrologie qui permettent la qualification et le suivi de qualification de l'appareil.
- AQ Validation qui valide le couple produit/équipement.
- AQ Utilités qui assure l'arrivée des utilités nécessaires.
- Les affaires réglementaires qui suivent les différents changements réglementaires pouvant influencer sur le processus.
- Maintenance qui intervient dans le bon fonctionnement de l'équipement.

## C. Problématique du sujet

### 1. Compréhension du processus

L'étape de stérilisation est l'étape de la production la plus critique. En effet, l'autoclave est garant de l'assurance de la stérilité des ampoules. Les prélèvements permettant d'effectuer le test de stérilité sont effectués en sortie d'autoclave. Ce test est essentiel à la libération du lot.

Le processus de stérilisation par autoclave est un processus complexe. La compréhension du processus est essentielle quant à la prise de décision qualité suite à une non-conformité survenue lors du déroulement d'un cycle de stérilisation.

La maîtrise du processus de stérilisation est une étape primordiale dans la fabrication des produits stériles injectables. Les risques concernant l'assurance de la stérilité ou bien l'assurance de la stabilité du produit doivent être mesurés. Le risque est mesuré par l'AQP, grâce aux données acquises avec l'expérience et par l'utilisation de divers outils qualité tels que l'analyse de risque.

Aujourd'hui, au sein de ce site fabricant, la prise de décision n'est ni uniformisée, ni standardisée. Il est du ressort de l'AQP en association avec la production, de prendre une décision qualité face à un défaut afin de déterminer le devenir du lot. Le niveau de connaissances du processus est très hétérogène entre les individus. Les connaissances varient également en fonction des produits, des services.

En effet, chaque individu possède une part de connaissance sur le processus dépendant du service auquel il appartient, de son expérience et de sa formation.

L'amélioration des connaissances de chacun permettra une meilleure compréhension du processus. La compréhension du processus de stérilisation permettra une réponse uniformisée et standardisée.

## 2. Perte de temps

Le temps est une notion cruciale pour toutes les entreprises. La durée de traitement de la non-conformité, associée à un manque de connaissances et une technique de traitement non uniformisée, est importante. Elle devient un critère à prendre en compte dans le choix de mise en place de la démarche d'amélioration continue.

Une grande réactivité de la part de l'ensemble des services est requise pour assurer la libération du produit fini dans les délais impartis.

La perte de temps concerne plusieurs secteurs. Elle concerne dans un premier temps l'assurance qualité produits qui doit prendre le temps d'analyser, de comprendre et traiter cette non-conformité afin d'apporter une réponse, une solution à la production.

Afin d'obtenir les informations nécessaires, les services AQ Qualification/Validation sont sollicités par le service d'AQP. Le temps de traitement est important et sera mis en avant dans la partie III.2. *Measure – Mesurer le défaut.*

La perte de temps concerne également la production. Si l'assurance qualité produits ne peut pas donner de réponse immédiate, le lot doit être bloqué après son passage à l'autoclave. Toutefois si le lot était amené à continuer son cheminement, de la valeur ajoutée serait apportée à un produit devant potentiellement être jeté par la suite. Lorsqu'un doute relatif à la garantie de stérilité du produit fini persiste, il est du ressort du service d'assurance qualité produits de prendre la responsabilité de repasser le lot non conforme ou non à l'autoclave. Dans l'industrie pharmaceutique, en site de production, la prolongation de l'étape de stérilisation peut entraîner des modifications de planning pour l'étape suivante qui est l'étape de mirage, également appelée contrôle optique.

La perte de temps est mesurable en fonction du temps de traitement des déviations. En effet, lorsqu'une déviation est ouverte pour une alarme sur un cycle d'autoclave, le produit est bloqué jusqu'à clôture de cette déviation. Une déviation est un processus qualité permettant de tracer et d'analyser l'impact d'un écart apparu sur le rapport d'un cycle généré par le logiciel par rapport au cycle normal.

Le but du projet sera de diminuer au maximum le temps de traitement des non-conformités. Pour cela, la mise en place de la démarche DMAIC va permettre d'élaborer des indicateurs et analyses de risque afin d'apporter des solutions à long terme.

## D. Les acteurs du projet

Afin d'assurer la mise en place et le suivi de cette démarche DMAIC, les acteurs intervenants et leurs rôles sont :

- La Production : Ce service est à la fois le client et un des supports du projet. Elle permet une compréhension en apportant sa connaissance technique. Elle peut également apporter un point de vue objectif sur les décisions prises mais elle reste dépendante de la décision qualité. Le secteur de la production et de l'assurance qualité coopèrent afin d'assurer une productivité associée à une qualité et sécurité.
- L'Assurance Qualité Produits est le responsable du projet. Le rôle de l'AQP est d'être un soutien à la Production. L'AQP est responsable de la prise de décision.
- Les services d'AQ Qualification / Validation sont les services support du projet. Ils fournissent les connaissances nécessaires. Les qualifications de cycles autoclaves ainsi que les validations des différents produits sont nécessaires dans la formation de ce projet DMAIC.
- La Maintenance aide à l'identification des causes racine des problèmes. Elle fournit les rapports de dépannage, d'intervention. La maintenance joue un rôle de double support, à la fois à la production et à l'assurance qualité. La maintenance participe à l'identification du défaut et à la résolution du défaut.

## E. Les attentes du projet – Objectifs

### 1. Les attentes de la Production

Lorsque le cycle autoclave ne se déroule pas conformément à ses spécifications, la Production doit informer l'Assurance Qualité. L'attente de la production est extrêmement simple : avoir une réponse, de la part de l'Assurance Qualité Produits, sur l'avenir du lot. Cette réponse doit être la plus rapide que possible afin de ne pas interrompre le flux du produit et ne pas entraîner de changement ou de retards dans les plannings.

### 2. Les attentes des autorités compétentes

Lors d'un audit ou d'une inspection, les donneurs d'ordres ou les inspecteurs souhaitent connaître la méthode de gestion des non-conformités. Une preuve de la maîtrise du processus de gestion des non-conformités doit être fournie dans le cas d'un audit ou d'une inspection.

L'attente des autorités compétentes est une gestion des non-conformités de manière maîtrisée, procédurée et suivie. La gestion des non-conformités doit être standardisée et uniformisée.

### 3. Les objectifs de l'Assurance Qualité Produits

Le service AQP a pour objectif de pouvoir répondre aux attentes de la production et des autorités. Il doit être en capacité d'appréhender le sujet des autoclaves de manière à comprendre le processus de stérilisation par chaleur humide. Cela permet d'acquérir des connaissances nécessaires permettant la prise de décision qualité justifiée. Ainsi comme le mentionne l'annexe 16 des BPF, le libérateur doit maîtriser le processus de fabrication. Le but du travail mené est l'instauration d'une démarche qualité claire et procédurée dans le cas de survenue d'une alarme lors d'un cycle autoclave. Le bon déroulement de cette démarche renforce la coopération entre Assurance Qualité et Production afin d'améliorer la réactivité et la prise de décision qualité. L'entraide entre les différents acteurs offrira le double avantage à la production de fabriquer sans perdre en productivité et de diminuer le nombre de déviations à ouvrir.

### F. Les indicateurs

Les indicateurs analysés durant ce projet seront les suivants :

- Nombre de cycles
- Nombre d'alarmes
- Nombre de déviations

Ces indicateurs auront pour rôle de suivre de manière rétrospective l'évolution du processus au cours du temps et d'analyser une tendance/dérive potentielle.

La durée de traitement des déviations ouvertes sera également analysée. Cet indicateur de durée de traitement évaluera l'intérêt de la mise en place de cette démarche. En effet, plus le temps potentiel à gagner est important, plus cette démarche aura de sens et d'importance.

Le dernier indicateur est l'**indicateur du projet DMAIC** qui sera le nombre de déviations ouvertes post-projet. Le but de ce projet est de procédurer la prise de décision dans le cas de non-conformité des cycles de stérilisation des produits. Le nombre de déviations ouvertes montrera si le projet est complet ou s'il ne couvre pas l'ensemble des non-conformités.

### G. Le périmètre du projet

Le projet concerne :

- Les autoclaves assurant la stérilisation des produits (Référence des appareils : 1581 et 1382).
- Les ampoules injectables stériles à stérilisation terminale.
- L'ensemble des cycles « classiques » avec plateau de stérilisation à 121°C pendant 20min.



Le projet ne concerne pas :

- Les autoclaves assurant la stérilisation du matériel utilisé dans le processus de fabrication.
- Les produits aseptiques.
- Les cycles de lavage.
- Les cycles au bain bleu.

## 2. Measure – Mesurer le défaut

### A. Introduction

La phase *Measure* est l'étape permettant d'évaluer l'étendue du problème. Pour ce faire, une étape de collecte d'informations réelles et existantes est nécessaire. Cette étape est un pré requis à l'application de la méthode. La force de cette étape est de se baser uniquement sur des données réelles.

Afin d'évaluer l'impact que peuvent avoir les alarmes autoclaves sur le processus de fabrication, les données collectées se sont faites de manière rétrospective, et ce depuis Janvier 2017. La date de fin de couverture de l'étude est en Juin 2019.

L'objectif de cette étape est d'illustrer le problème de manière quantitative.

### B. Évolution / Suivi du nombre d'alarmes au cours du temps

Le suivi du nombre d'alarmes au cours du temps a pour objectif d'assurer l'absence de dérive en fonction du temps, et d'observer les tendances au cours des années.

La première étape consiste à mesurer le rapport entre nombre de cycles lancés et nombre d'alarmes apparues (Figure 28).

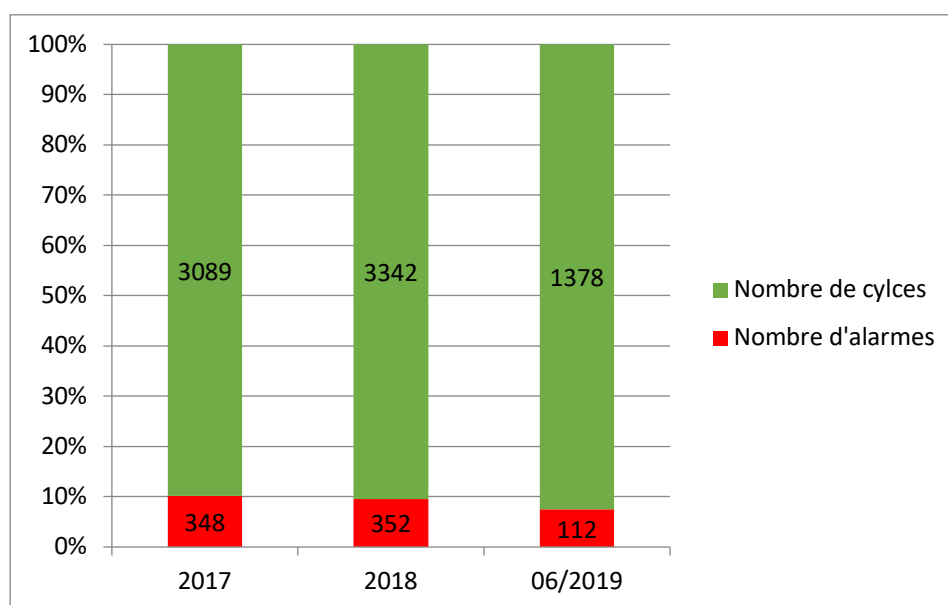


Figure 28 Rapport entre le nombre de cycles lancés et le nombre d'alarmes déclenchées

Les données récoltées nous permettent d'obtenir différentes informations.

Sur l'année 2017, 10% des cycles ont présentés des alarmes. Nous retrouvons ce même chiffre pour l'année 2018. Enfin, au cours des six premiers mois de 2019, nous pouvons observer une légère diminution du pourcentage d'alarmes à 8%. Cette donnée devra être analysée en fin d'année 2019 pour confirmer ou non cette baisse du nombre d'alarmes. La première information est qu'il ne semble pas y avoir de dérive durant les deux dernières années. Le nombre de cycles lancé reste stable et le pourcentage d'alarme reste équivalent. L'équipement est toujours au centre de la fabrication pour l'entreprise. Son fonctionnement ne semble pas s'altérer au cours du temps.

L'étape suivante est d'établir le rapport entre le nombre d'alarmes déclenchées et le nombre de déviations ouvertes par la production. L'ouverture de déviations est un indicateur de la maîtrise du processus. Lorsque l'assurance qualité produits est en capacité de juger directement de l'impact de l'alarme sur le produit, la non-conformité est traitée en incident, c'est à dire avec une justification sur le rapport d'autoclave présent dans le dossier de lot. Lorsque l'assurance qualité produits n'est pas en capacité d'apporter une réponse immédiate à la production sur le devenir du produit, une déviation doit être ouverte. Le caractère subjectif de cet indicateur le rend peu représentatif car il est dépendant des connaissances des membres de l'assurance qualité. Il reste néanmoins important dans la démarche proposée.

En effet, le but étant d'apporter les connaissances nécessaires pour tout type d'alarmes, l'efficacité du projet sera suivie par la suite par l'analyse du nombre de déviations ouvertes. Si la méthode est efficace, aucune déviation ne doit être ouverte concernant la stérilisation d'un produit par autoclave.

Ainsi, il nous est possible de déterminer la capacité du processus.

En 2017, la capacité du processus à rendre un produit selon les spécifications est de 88,7%.

En 2018, la capacité du processus passe à 89,4%.

Puis pour les 6 premiers mois de 2019, la capacité augmente à 92%.

### C. Processus de gestion des alarmes autoclaves

La prise de décision n'étant pas standardisée, comme vu dans la partie précédente, seules les alarmes ou non-conformités, dont le traitement a été assurée par l'intermédiaire de l'ouverture d'une déviation seront prises en compte.

L'objectif de cette partie est de mesurer la perte en productivité due au processus de traitement des déviations.

#### 1. Description du flux

Lorsqu'une alarme survient durant un cycle, l'opérateur prévient son responsable. Le Responsable Micro-Usine (RMU) ou chef d'équipe demande l'avis de l'AQP quant à la démarche à suivre.

La première chose à faire est de permettre à l'autoclave de terminer son cycle. L'opérateur acquitte l'alarme et laisse l'équipement finir son cycle si cela est possible.

Puis, selon le type d'alarme, l'Assurance Qualité peut demander d'émettre une déviation afin de tracer l'investigation qui amène à pouvoir juger de l'impact de celle-ci sur le produit.

Les différentes alarmes associées aux risques seront analysées par la suite.

## 2. Rôle de l'Assurance Qualité Produits

L'assurance qualité, accompagnée de la production, de la Qualification/Validation et de la maintenance doit juger de l'impact de l'alarme sur le produit et déterminer, si possible, la raison de cette alarme. L'analyse de l'impact de l'alarme est cruciale pour le devenir du produit et pour la sécurité du patient.

Si l'assurance qualité demande à la production d'ouvrir une déviation, le premier réflexe à avoir est de bloquer le lot concerné dans le système informatique. En effet, l'étape suivante du flux de fabrication est un contrôle optique de chacune des ampoules produites. Ce contrôle est le seul contrôle à 100% et permet de détecter, en plus des particules, les microfissures potentielles. De plus, le passage au mirage entraîne une modification du mode de transport des ampoules en passant de tamis inox aux cristallisoirs cartons.

Dans le cas où l'assurance qualité décide de repasser le produit à l'autoclave, le conditionnement serait à changer, l'ensemble de la production repasserait à l'autoclave, et toutes les ampoules seraient à nouveau contrôlées optiquement pour s'assurer de l'intégrité du verre (absence de microfissures) suite au traitement thermique.

Après évaluation de l'impact, l'AQP dispose de 3 possibilités :

- Accepter le lot en l'état.
- Retraiter produit.
- Refuser le lot.

## 3. Délai de traitement des déviations

Lorsque la décision AQP est d'accepter le lot, le produit peut reprendre son flux. Si l'AQP prend la décision d'ouvrir une déviation afin d'analyser l'impact du défaut, le délai de traitement de la déviation aura une incidence sur la reprise du flux du lot concerné.

Nous observons sur l'année 2017 un temps de traitement moyen des déviations de 33 jours. Puis en 2018, le temps de traitement passe à 29 jours en moyenne pour finir en 2019 avec un temps moyen sur les 6 premiers mois à 21 jours (Tableau 6).

Année	2017	2018	6 premiers mois 2019
<b>Temps de traitement</b>	33 jours	29 jours	21 jours

Tableau 6 Évolution du temps de traitement des déviations

Le temps de traitement a tendance à diminuer avec le temps. Ce délai reste trop important au vu du flux de production de l'entreprise.

Un lot bloqué pendant une vingtaine de jours, entraîne un potentiel retard d'envoi sur le marché d'environ un mois. Lorsqu'un produit possède une péremption à 24 ou 36 mois, il est impératif de pouvoir honorer la commande client dans les plus brefs délais.

En outre, ce temps de traitement important s'explique par le manque de connaissances des différents services, du manque d'uniformité de réponses et du nombre total de déviations. En diminuant le nombre de déviations émises grâce à ce projet, le temps de traitement des autres déviations devrait diminuer. Ainsi, les 30 jours de clôture mentionnées dans les procédures internes liées à la gestion des déviations pourront également être plus facilement respectés.

## D. Types d'alarmes.

Les différents types d'alarmes survenus au cours des cycles de stérilisation ont été extraites en fonction des phases du cycle de stérilisation, à savoir les phases de pré-traitement, de traitement et de post traitement.

### 1. Le Prétraitement = Phase de chauffage

A ce stade, le produit n'est pas stérile. C'est une étape de montée en température et en pression de l'équipement.

Les alarmes pouvant surgir lors de cette étape de chauffage sont les suivantes :

- Manque pression chambre
- Manque température de stérilisation

Ces alarmes apparaissent lorsque l'autoclave n'a pas atteint la valeur de pression spécifiée ou lorsque la température nécessaire au passage à la phase de traitement n'est pas atteinte. Ces alarmes entraînent généralement un temps de chauffage prolongé, fonction du temps que l'appareil mettra à atteindre les valeurs cibles.

Si les valeurs de pressions et de températures sont atteintes, le passage à la phase de traitement peut s'opérer.

Nous avons répertorié 11 déviations concernant des alarmes intervenant lors de la phase de chauffage de Janvier 2017 à Juin 2019.

### 2. Le traitement = plateau de stérilisation

Les alarmes répertoriées dans cette étape sont les suivantes :

- Excès température chambre
- Manque température chambre

Aucune alarme concernant la pression de la chambre n'a été signalée ni dans le système informatisé de gestion des déviations ni sur les cahiers de route des autoclaves produits depuis Janvier 2017. L'étanchéité de l'équipement n'est pas remise en cause.

Par contre, les écarts de température apparaissent sans raison et sans répétition sur les différentes sondes de température. Aucun cas où l'ensemble des sondes de pression et de température varient et déclenchent une alarme en même temps a été observé. Il ne s'agit que d'enregistrement de sonde unique. Au sein de la chambre de stérilisation, afin de s'assurer que la température et la pression sont conformes aux spécifications en tout point, plusieurs sondes sont réparties. L'emplacement de ces sondes est déterminé lors de la qualification de l'appareil.

Deux hypothèses peuvent être alors émises. La première hypothèse est un changement de température aux abords d'une des sondes montrant un point froid ou chaud de l'autoclave à un moment donné. La qualification de l'appareil doit prouver l'absence de point froid ou chaud. Cependant, cette hypothèse ne peut être écartée.

La seconde hypothèse est une erreur d'acquisition de données de la part d'une des sondes. Il peut s'agir d'une erreur informatique, d'un décalage d'étalonnage de la sonde, d'un décalage physique de la sonde ou bien d'une sonde hors service durant le cycle.

L'investigation portera premièrement sur un défaut d'acquisition de données de la sonde concernée. Pour cela, une première vérification métrologique à la fin du cycle est effectuée sur la ou les sonde(s) par le service de qualification accompagnée de la maintenance pour vérifier le bon emplacement de celle-ci. En effet, lors du chargement des chariots sur lesquels reposent les tamis d'ampoules, il est possible que la sonde soit déplacée. Cette investigation restera nécessaire post-projet car aucune méthode ne peut prévoir un décalage physique, une perte d'étalonnage ou bien une mise hors service d'une sonde lors d'un cycle.

Cependant, nous observons un problème associé à ces alarmes. Lors de la phase de stérilisation, l'équipement enregistre la valeur stérilisatrice F0. Lorsqu'une sonde passe sous la barre des 121°C, le calcul du F0 est arrêté et une alarme se déclenche.

Il arrive que l'alarme se déclenche suite à une erreur d'acquisition de la part d'une sonde. Dans ce cas, le calcul du F0 ne reprend seulement lorsque la sonde enregistre une température conforme aux spécifications (121°C). La phase de stérilisation sera plus longue du fait de l'arrêt du calcul du F0.

Le produit est resté à une température avoisinant les 121°C pendant un temps supplémentaire. C'est pourquoi, il faudra dans ce cas analyser l'impact d'un temps de traitement prolongé sur le produit.

Nous avons répertorié 23 déviations concernant des alarmes intervenant lors de la phase de stérilisation de Janvier 2017 à Juin 2019.

### 3. Le Post-Traitement = Phase de refroidissement

Durant cette étape, deux phases de dépressurisation se succèdent. Le passage de l'une à l'autre entraîne régulièrement la mise en alarme de l'appareil.

Lorsque l'appareil atteint la pression atmosphérique, la température au sein de la chambre se situe entre 40°C et 60°C.

Les alarmes rencontrées sont diverses. Nous pouvons citer en exemples :

- Manque eau
- Excès pression chambre
- Dépressurisation par pompe du vide

Toutes ces alarmes entraînent une augmentation du temps de refroidissement du produit. L'alarme rencontrée est une alarme du type Phase de refroidissement trop longue.

Ces alarmes se déclenchent essentiellement en fin de première phase de dépressurisation.

Lorsque la pression au sein de l'appareil ne diminue pas suffisamment et n'atteint pas les valeurs spécifiées, l'appareil se met en alarme et le passage à la seconde phase de dépressurisation par pompe du vide ne peut pas se déclencher.

Durant cette phase de refroidissement prolongée, le produit est entre 40°C et 60°C.

110 déviations sont répertoriées concernant des alarmes intervenant lors de la phase de refroidissement de Janvier 2017 à Juin 2019.

### 3. Analyze – Analyser la relation de cause à effet

L'étape *Analyze* a pour but d'analyser la relation de cause à effet des différentes alarmes sur les produits. Une analyse de la criticité des alarmes sera effectuée. En fonction des produits et de leurs validations, les différentes solutions envisagées seront exposées.

#### A. Impact de la survenue d'alarme lors de la phase de Chauffage

La phase de prétraitement a pour but d'élever la température et la pression au sein de la chambre afin d'atteindre les paramètres de stérilisation.

Toutes les alarmes pouvant intervenir durant cette phase ont le même impact c'est-à-dire une exposition prolongée du produit à une température pouvant se situer entre 20°C à 121°C.

La conséquence est une probable dégradation physico chimique du produit lors de son traitement. Si le produit est dégradé, la teneur en principe actif peut être diminuée, la teneur en impuretés peut quant à elle être augmentée et la stabilité dans le temps peut être modifiée.

En effet, cette étape n'influe pas sur la stérilité du produit. Étant donné que le produit se trouve à l'intérieur de l'enceinte, si une alarme se produit pendant cette phase, le produit va rester plus longtemps dans l'autoclave. La durée totale du cycle pourra dépasser celle validée initialement. Le service d'assurance qualité produits se devra de statuer sur ce phénomène hors processus.

Lorsqu'une alarme se déclenche durant cette phase, deux cas sont possibles :

- Soit l'opérateur enclenche le mode pas-à-pas pour arrêter le cycle et interrompre le traitement du produit.
- Soit l'équipement retourne à la normale de manière autonome.

Si l'équipement atteint les valeurs de température ou de pression cible en un temps plus long que le temps spécifié lors de la qualification de l'appareil, une alarme va se déclencher. L'autoclave va pouvoir toutefois poursuivre son cycle une fois l'alarme interrompue.

Ces alarmes empêchent le passage à l'étape suivante du cycle, l'étape de stérilisation.

Grâce à l'analyse des données collectées et l'expérience acquise, lorsque ces alarmes se présentent, la température à l'intérieur de l'équipement se situe toujours entre 100°C et 120°C. Il reste bloqué à ces valeurs sans pouvoir atteindre immédiatement la valeur spécifiée permettant de passer à l'étape suivante.



Il peut s'agir soit d'un réel manque en vapeur d'eau soit d'un défaut d'acquisition d'une ou plusieurs sondes à l'intérieur de l'enceinte. Le manque de vapeur d'eau empêche l'appareil de monter en pression et en température. Pour cela, il suffit de contrôler la pression en vapeur disponible grâce aux systèmes de monitoring.

Dans le cas d'un dysfonctionnement avéré d'une des sondes, la température mesurée par les autres sondes sera analysée afin de conclure sur l'impact de ladite alarme. La maintenance et le service qualification doivent intervenir afin de permettre la remise en état de l'appareil.

Un contrôle du bon fonctionnement ainsi qu'un étalonnage des sondes sont effectués par les services compétents. Enfin, si le problème semble être résolu, un cycle à vide est lancé afin d'apprécier l'absence d'alarme est pouvoir justifier l'absence de point froid ou chaud.

Pour conclure sur cette phase de chauffage, les alarmes pouvant intervenir sont considérées comme étant critiques car elles interviennent à de fortes températures (supérieures à 100°C).

## B. Impact de la survenue d'alarme lors de la phase de stérilisation

La phase de stérilisation est la plus critique des phases puisque la température et la pression y sont maximales.

Les alarmes de cette phase auront deux types d'impact. Le premier impact est un défaut de traitement donc un impact sur la stérilité du produit. Le second impact concerne, comme la phase de chauffage, l'intégrité physico-chimique et la stabilité du produit. La criticité de l'alarme diffère en fonction du type d'alarme, de sa durée et du produit à stériliser.

Pour rappel, durant cette phase, l'appareil n'effectue qu'une phase de maintien en pression couplée à un maintien en température, autrement appelée « plateau de stérilisation ». Aucune action ne doit, en condition nominale, être mise en place par l'équipement durant l'intégralité de la phase.

Une analyse de l'ensemble des alarmes pouvant surgir durant cette étape a été effectuée.

Le premier type d'alarme analysé concerne les alarmes pour « manque température de stérilisation ».

Il est possible de justifier cette alarme de deux manières. Soit le défaut enregistré est réel, et une fuite de l'enceinte doit être mise en évidence par les équipes de qualification, métrologie et maintenance, soit il s'agit d'un défaut d'acquisition de données d'une des sondes.

Dans les deux cas, une intervention de la part des équipes support (Qualification, Validation, Métrologie, Maintenance, ...) doit être effectuée afin de déterminer la cause racine et remettre en état l'appareil. Cela permet d'assurer la stérilisation de l'ensemble des charges introduites.

La criticité des alarmes concernant la stérilité du produit ne peut être évaluée. Cependant, le produit reste exposé à une température avoisinant les valeurs stérilisantes spécifiées (environ 121°C). La criticité concernant la stabilité et la physico chimie de celui-ci doit être analysée.

Le second type d'alarme analysé concerne les alarmes pour « Excès température de stérilisation ».

Il est possible de justifier ce type d'alarme de deux manières différentes. L'alarme peut être due à une valeur enregistrée réellement supérieure à la valeur nominale qualifiée. Cela peut s'expliquer par un excès de vapeur injecté au sein de la chambre suite à un défaut de fonctionnement de l'équipement. Dans ce cas, la conduite à tenir concernant l'appareil est de faire intervenir la maintenance, la métrologie et le service de qualification afin de déterminer la cause racine de l'alarme et d'assurer le bon fonctionnement de l'autoclave pour les charges suivantes.

Dans cette situation, les services supports, par leur expertise, peuvent affirmer que le produit est entré en contact avec une température non comprise et non testé lors de la validation du procédé de fabrication. Ce type d'alarme est très critique.

La seconde hypothèse est un défaut lors de l'acquisition de la température de la part d'une des sondes. Comme précisé précédemment, les services support pourront apporter la preuve de ce dysfonctionnement, et l'analyse de la criticité de cette alarme pourra être effectuée.

#### Pour rappel :

Les cycles autoclaves sont validés avec des valeurs de F0 supérieures ou égales à 18 et des températures comprises entre 121°C et 124°C. La pression est aux alentours de 2 bars lors de la phase de stérilisation.

La validation se fait sur des fourchettes de températures, de pression et de F0 car il est impossible d'effectuer deux cycles autoclaves totalement identiques.

Les temps de stérilisation sont compris entre 19 et 21 minutes. L'ensemble des paramètres sont vérifiés annuellement lors des qualifications périodiques des équipements.

### C. Impact de la survenue d'alarme lors de la phase de refroidissement

La phase d'évacuation et de séchage est importante pour d'une part refroidir le produit et d'autre part diminuer la pression de la chambre afin de pouvoir ouvrir et sortir le produit en toute sécurité. Lorsqu'une alarme se déclenche durant cette phase, le produit est déjà stérilisé. L'impact ne porte que sur l'intégrité physico-chimique et sur la stabilité du produit.

Le type d'alarme pouvant être rencontré lors de cette phase est l'alarme pour « temps de refroidissement prolongé ».

L'expérience montre que sur l'ensemble des années, les lots ayant subi ce genre d'alarme ont toujours été conformes aux spécifications. Pour s'assurer de la conformité des lots, des analyses complémentaires ou des études de stabilités en conditions réelles ou accélérées ont été menées. Ceci laisse supposer qu'une alarme survenue lors de la phase de post-traitement n'a pas d'impact sur la qualité et la stabilité du produit.

#### D. Validation du procédé de stérilisation par produit

L'étude porte sur 55 produits à stérilisation terminale fabriqués dans cette entreprise. Le service de validation en charge de la validation des procédés de fabrication a validé le procédé de stérilisation de chacun de ses produits.

Une analyse des rapports de validation du procédé de fabrication des produits fabriqués sur le site a été menée sur les 55 produits à stérilisation terminale. Pour 31 d'entre eux, la validation a été effectuée sur un lot d'ampoules ayant subi un second traitement thermique (deux passages consécutifs à l'autoclave). Les résultats sont non-conformes pour 5 produits.

Ces données de double stérilisation sont établies suites à un double autoclavages des produits accompagnés d'une étude de stabilité accélérée sur 6 mois.

Aucune étude relative à un double traitement thermique n'a été menée pour les 25 autres produits.

Nous avons pu faire ressortir différentes classes de produits en fonction de leurs validations :

- Les produits validés avec double traitement thermique suivis d'étude de stabilités accélérées et conforme.
- Les produits validés avec double traitement thermique suivis d'études de stabilités accélérées et non conforme.
- Les produits validés avec un simple traitement thermique et suivis d'études de stabilités conformes.

Un tableau (cf. Tableau 7) regroupe les données de validation de l'ensemble des produits avec les études de sensibilités thermiques effectuées et les résultats.

Liste des produits	Double stérilisation ?	Conformité
Produit 1	Oui	Conforme
Produit 2	Oui	Conforme
Produit 3	Oui	Non conforme
Produit 4	Non	NA
Produit 5	Non	NA
Produit 6	Oui	Non conforme
Produit 7	Oui	Conforme
Produit 8	Oui	Non Conforme
Produit 9	Oui	Conforme
Produit 10	Oui	Conforme
Produit 11	Non	NA
Produit 12	Non	NA
Produit 13	Non	NA
Produit 14	Oui	Conforme
Produit 15	Non	NA
Produit 16	Non	NA
Produit 17	Non	NA
Produit 18	Non	NA
Produit 19	Non	NA
Produit 20	Non	NA
Produit 21	Oui	Conforme
Produit 22	Oui	Conforme
Produit 23	Oui	Non conforme
Produit 24	Non	NA
Produit 25	Oui	Conforme
Produit 26	Non	NA
Produit 27	Oui	Conforme
Produit 28	Non	NA
Produit 29	Non	NA
Produit 30	Oui	Conforme
Produit 31	Non	NA
Produit 32	Oui	Conforme
Produit 33	Oui	Conforme
Produit 34	Non	NA
Produit 35	Non	NA

Liste des produits	Double stérilisation ?	Conformité
Produit 36	Oui	Conforme
Produit 37	Oui	Conforme
Produit 38	Non	NA
Produit 39	Oui	Conforme
Produit 40	Oui	Conforme
Produit 41	Oui	Conforme
Produit 42	Oui	Conforme
Produit 43	Non	NA
Produit 44	Non	NA
Produit 45	Oui	Conforme
Produit 46	Oui	Conforme
Produit 47	Non	NA
Produit 48	Oui	Conforme
Produit 49	Non	NA
Produit 50	Oui	Conforme
Produit 51	Oui	Non conforme
Produit 52	Non	NA
Produit 53	Oui	Conforme
Produit 54	Oui	Conforme
Produit 55	Oui	Conforme

*Tableau 7 Données de validation des produits face au traitement thermique par autoclave*

## E. Classification de la criticité des alarmes en fonction de la température

Lorsqu'une alarme autoclave apparaît, le premier facteur à analyser est la température enregistrée au sein de l'enceinte. Les valeurs enregistrées sont les températures données par les sondes dites « sondes produits ». Ce sont les sondes placées de manière à être représentatives de la température au sein de la charge. Seule la température sera analysée puisqu'il existe une relation entre pression et température.

Suite à l'analyse des alarmes pouvant survenir durant un cycle de stérilisation, nous avons établi un regroupement d'alarme en fonction de la température :

**Groupe 1** : Regroupe les alarmes durant lesquelles la température mesurée ne dépasse pas les 60°C. La criticité (C) sera alors égale à  $C = 0$ .

Ce premier groupe a été défini grâce à l'expérience acquise et aux données analysées lors de la mise en place de cette méthode.

En effet, l'ensemble des alarmes répertoriées pour « phase de refroidissement prolongée » avaient pour température maximale 60°C.

Toutes les analyses physico-chimiques effectuées ont été conformes. Le suivi des produits en études de stabilités ont également permis de prouver l'absence d'impact de ce groupe d'alarme sur la stabilité et la qualité du produit fabriqué.

**Groupe 2 :** Regroupe un type d'alarme non rencontré pour le moment mais pouvant survenir potentiellement.

Le principe de l'AMDEC est une analyse regroupant les défauts existants mais permet également d'anticiper l'apparition d'un défaut. Un tel type d'alarme se devait être anticipé par l'étude

C'est pourquoi il a été décidé de regrouper les alarmes pouvant surgir à des températures comprises en 60°C et 100°C. La criticité (C) sera alors égale à  $C = 2$ .

Le choix a été fait de manière à regrouper les températures pouvant avoir un impact sur la stabilité du produit sans intervenir sur la stérilité de celui-ci.

**Groupe 3 :** Regroupe l'ensemble des températures pouvant avoir un impact aussi bien sur la stabilité du produit ainsi que sur la stérilité du lot. Il s'agit d'un groupe comprenant les températures comprises entre 100°C et 124°C. La criticité (C) sera alors égale à  $C = 4$ .

La valeur 124°C correspond à la température maximale qualifiée pour la phase de stérilisation. En effet, lors de la qualification des cycles de stérilisation, la température enregistrée durant le plateau de stérilisation doit se situer entre 118°C et 124°C.

Une alarme survenant à une telle température engendre un fort impact sur le produit.

**Groupe 4 :** Ce groupe concerne les alarmes pour excès de température de stérilisation. Il s'agit des alarmes pour lesquelles les températures rencontrées sont supérieures à 124°C.

Nous nous situons hors des données de validation du processus. L'impact sur le produit est important. La criticité (C) sera alors égale à  $C = 8$ .

La classification de la criticité des alarmes en fonction de la température sera effectuée selon 4 groupes. Les alarmes dont la température n'excédera pas les 60°C seront considérées sans impact sur le produit avec une criticité  $C = 0$ . Les alarmes dont la température sera comprise entre 60°C et 100°C seront considéré comme ayant un impact potentiel sur le produit et auront une criticité  $C = 2$ . Concernant les alarmes du groupe 2, comprises entre 100°C et 124°C, l'impact potentiel sur le produit étant plus important, la criticité sera élevée à  $C = 4$ . Enfin pour les températures supérieures à 124°C, l'impact est considéré comme critique et  $C = 8$ .

## F. Classification de la criticité des alarmes en fonction du temps

Une fois la criticité de la température évaluée, le second paramètre pris en compte pour évaluer la criticité des différentes alarmes sera la durée de l'alarme qui a un impact sur le temps d'exposition du produit à l'alarme.

Lorsque l'appareil enregistre une valeur de température ou de pression non conforme aux spécifications, le cycle est mis en pause le temps de l'alarme. Si l'appareil enregistre de nouveau des valeurs conformes aux spécifications, le cycle reprend son cours.

Les classes de criticité ont été déterminées de la manière suivante :

**Alarmes dont la durée est inférieure à 2 minutes :** D'après les rapports de qualifications des différents cycles, nous remarquons que les valeurs spécifiées comprennent des fourchettes de temps pour la phase de stérilisation égales à 2 min (qualification des cycles avec une phase de stérilisation comprise entre 19 et 21 minutes).

Les alarmes dont la durée sera inférieure à 2 min seront classées sans impact sur le produit. La criticité (C) sera alors égale à C = 0.

**Alarmes comprises entre 2 minutes et 20 min :** La limite de 20 minutes est basée sur la durée de la phase de stérilisation en temps normal. La criticité (C) sera alors égale à C = 2.

Les produits pour lesquels nous disposons de données de validation avec double cycle de stérilisation pourront entrer dans cette classe.

**Alarmes dont la durée dépasse 20 min :** Cette classe sera considérée comme étant la plus critique car aucune donnée de validation ne couvre un tel dépassement de temps de cycle. La criticité (C) sera alors égale à C = 4.

La classification des alarmes en fonction du temps se fera en 3 groupes. Les alarmes dont la durée sera inférieure à 2 min seront classées sans impact sur le produit et la criticité sera nulle. Pour les alarmes dont la durée sera comprise entre 2 min et 20 min, la criticité sera élevée et notée C = 2. Concernant les alarmes dont la durée excédera 20 min, l'impact sera potentiellement critique et la criticité notée C = 4.

#### G. Mise en place de l'analyse de risque d'une alarme autoclave

En utilisant la méthode d'analyse de risque AMDEC, nous obtenons les résultats suivants (Tableau 8) :

Criticité (C)		Jusqu'à 2 min	De 2 à 20 min	Supérieur à 20 min
		0	2	4
De 0°C à 60°C	0	0	0	0
De 61°C à 100°C	2	0	4	8
De 101°C à 124°C	4	0	8	16
Supérieur à 124°C	8	0	16	32

Tableau 8 Cotation de l'analyse du risque

Cette analyse de risque regroupe l'ensemble des défauts pouvant arriver suite à un traitement par autoclave.

Le seul risque retenu est le risque concernant la qualité et la stabilité du produit pour la raison suivante :

Si une alarme entraîne un arrêt de l'équipement avant la fin de la phase de stérilisation, le risque évoqué est un risque sur la stérilité.

Cependant, s'il existe un risque sur la stérilité du produit, le choix sur l'avenir du produit ne portera uniquement sur le fait d'un retraitement (relance d'un cycle de stérilisation complet) ou d'un rejet de lot. Aucun lot potentiellement non stérilisé ne pourra être libéré.

In fine, le problème revient à une étude portant sur la qualité physico-chimique et que sur la stabilité du produit, car le produit aura subi un premier traitement interrompu, puis un second traitement pour assurer la stérilité. La stérilité sera ainsi assurée mais l'impact sur la stabilité du produit suite à la première exposition du produit à la chaleur devra être analysé.

L'analyse de risque pourra être présentée sous la forme d'un tableau à double entrée comme présenté ci-dessous. Le tableau de cotation contenant les scores doit être interprétable par tous. La cotation sera retranscrite ci-dessous ainsi que par le Tableau 9.

**Absence de risque sur le produit** : Scores de 0. Ces alarmes n'auront aucun impact sur la qualité du produit ni sur la stabilité de celui-ci. Le produit peut poursuivre son flux sans réserve.

Nous parlons de temps d'exposition très court ou bien d'exposition à des températures relativement peu élevées pour des produits pouvant subir un traitement thermique par autoclave à 121°C.

**Risque faible** : Scores de 1 à 8. L'impact sur le produit est mineur. Le risque de dégrader le produit est certes faible mais doit être pris en compte.

**Risque modéré** : Scores de 9 à 16. L'impact sur le produit est potentiellement important. Le procédé de validation du produit permettra de déterminer le devenir du produit.

**Risque élevé** : Scores égale de 17 à 32. L'impact sur le produit est élevé, aucune donnée n'est recensée à ce niveau.

	Jusqu'à 2 min	De 2 à 20 min	Supérieur à 20 min
De 0°C à 60°C	Absence de risque	Absence de risque	Absence de risque
De 61°C à 100°C	Absence de risque	Risque faible	Risque faible
De 101°C à 124°C	Absence de risque	Risque faible	Risque modéré
Supérieur à 124°C	Absence de risque	Risque modéré	Risque élevé

Tableau 9 Analyse de risque des alarmes survenues autoclaves



## H. Analyse rétrospective de la capacité des appareils

Lors de l'étape *Measure*, la capacité des autoclaves produits a pu être mise en évidence. La capacité peut, dans cette étape, être analysée.

Au cours de la démarche, il a été décidé de classer les déviations ouvertes en fonction du moment de survenue des alarmes lors du cycle de stérilisation. Dans la partie III.2. *Measure – Mesurer le défaut*, nous avons pu noter le nombre de déviations ouvertes en fonction de chacune des phases du cycle de Janvier 2017 à Juin 2019. Ces mesures sont ainsi être analysées grâce au diagramme de Pareto (Figure 29) :

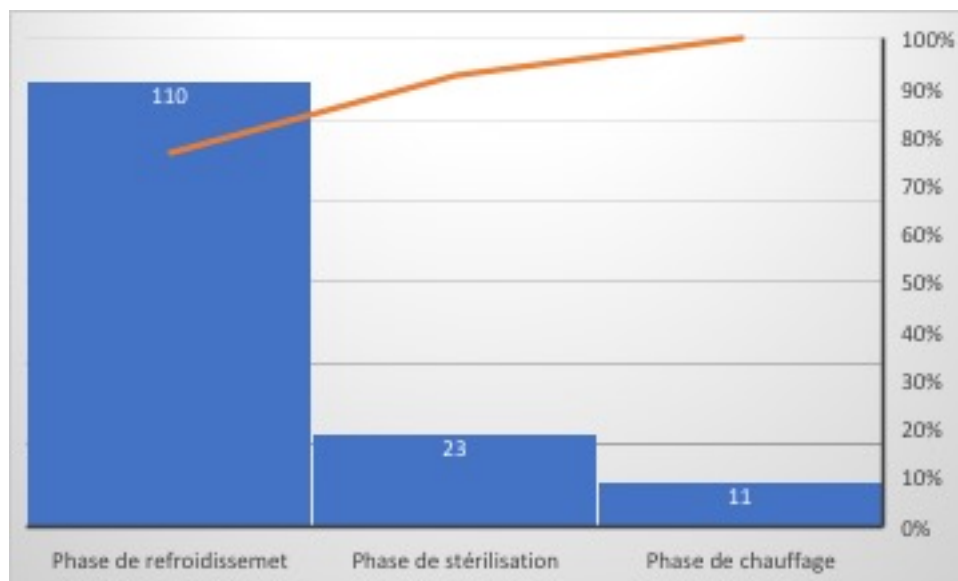


Figure 29 Diagramme de Pareto selon l'origine des alarmes depuis Janvier 2017

Grâce à ce diagramme, nous pouvons mettre en évidence qu'environ 80% des alarmes autoclaves ayant déclenchées l'ouverture d'une déviation proviennent de la phase de refroidissement de l'appareil.

Une analyse de l'appareil par les services de maintenance et de métrologie a pu mettre en évidence un dysfonctionnement de l'appareil.

Ce point sera revu dans l'étape *Improve* afin d'améliorer le fonctionnement de l'appareil de manière pérenne.

## 4. Improve – Proposer des solutions

L'objectif de cette quatrième étape nommée *Improve* est d'apporter des solutions au problème à partir des données répertoriées et analysées. L'amélioration de la gestion du processus dépendra de cette étape.

Dans cette étape, trois solutions vont être présentées. Ces solutions n'auront pas le même objectif ni la même temporalité

La première solution consiste en l'évaluation de la criticité des alarmes associée aux différentes validations de processus de stérilisation.

Comme vu précédemment, certains produits ont été validés avec un double traitement thermique tandis que d'autres n'ont été validés qu'avec un traitement simple.

L'utilisation des données obtenues lors de la validation du procédé de fabrication va permettre de pondérer le risque des différentes alarmes en fonction de la sensibilité des produits à la chaleur.

Cette solution se place dans le court terme et a pour objectif de permettre, grâce aux connaissances acquises au cours de la démarche, la prise de décision qualité face à une alarme.

La seconde solution présentée se situe sur le moyen terme. Grâce au Diagramme de Pareto vu dans la partie III.3. Analyze – Analyser la relation de cause à effet (Figure 29), nous avons pu mettre en évidence un dysfonctionnement des appareils lors de la phase de refroidissement.

La solution aura pour but d'améliorer la capacité de l'équipement.

Enfin, la dernière solution se place dans un objectif au long terme, elle consiste en la modification du procédé de validation des nouveaux produits et sera présentée par la suite.

### A. Évaluation de la criticité des alarmes

1. Criticité des alarmes pour les produits validés avec un double traitement thermique.

#### a) *Produits conformes suite à une double stérilisation*

Les produits dont la validation comporte une étude de stabilité conforme suite à un double traitement par autoclave seront les produits considérés comme étant les moins sensibles à la chaleur. Ces produits, en se basant sur les résultats fournis lors de leurs validations, peuvent subir deux cycles de stérilisation sans que leur intégrité ni leur stabilité ne soient modifiées. C'est pourquoi, il a été décidé de traiter ces produits de la manière suivante :

Lorsque l'alarme rencontrée est classée comme étant sans risque sur le produit, à risque faible ou bien à risque modéré, la décision est de laisser le lot poursuivre son processus de fabrication.

Dans le cas d'une alarme à risque élevé, les données de double stérilisation sont dépassées. Le produit devra être bloqué, une déviation devra être ouverte.

Pour que le lot puisse poursuivre sa fabrication, les conditions seront les suivantes :

- Effectuer un prélèvement supplémentaire sur la fraction concernée afin d'évaluer sur un plus grand échantillon l'impact physico-chimique qu'a pu avoir le traitement thermique.
- Une étude de stabilité accélérée sera également demandée auprès du Laboratoire de Contrôle.

Pour pouvoir certifier/libérer le lot, les conditions demandées sont les suivantes :

- Bulletin d'analyse conforme.
- Bulletin d'analyse supplémentaire conforme.
- Résultat de l'étude de stabilité accélérée à 3 et 6 mois conforme sans dérive du taux d'impuretés.

#### *b) Produits non conformes suite à une double stérilisation*

Pour les produits dont le procédé de validation montre une non-conformité du produit dans le cadre d'une étude de stabilité après une double stérilisation, la démarche à suivre sera la même que pour les produits décrits dans la partie concernant les produits n'ayant pas de données de double stérilisation dans le procédé de fabrication.

Sont exclues les alarmes aux risques élevés, qui entraîneront systématiquement un rejet de lot suite aux résultats obtenus lors de la validation du procédé de fabrication.

#### *2. Criticité des alarmes pour les produits validés sans double traitement thermique.*

Il existe actuellement un certain nombre de produits pour lesquels la validation du procédé de fabrication ne contient pas de données concernant la double stérilisation du produit.

En l'absence de données disponibles, il est impossible de savoir si le produit est sensible ou non à un traitement thermique supérieur à un cycle de stérilisation nominal. La méthode de traitement sera plus complexe pour ces produits que pour les produits conformes suite à une double stérilisation.

#### *a) Alarme sans risque sur le produit*

Lorsque l'alarme rencontrée est classée comme étant sans risque sur le produit, la décision est de laisser le lot poursuivre son processus de fabrication.

En effet, nous avons vu dans la partie III.3. *Analyse - Analyser la relation de cause à effet* que cette classe d'alarme regroupe des alarmes qui apparaissent pour des températures peu élevées.

Même s'il n'existe aucune donnée relative à une double stérilisation, la survenue d'une alarme au cours du traitement thermique ne remet pas en cause la poursuite du flux de fabrication.

*b) Alarme à risque faible à modéré sur le produit*

Lorsqu'une alarme à risque faible est rencontrée, le produit doit être bloqué par l'Assurance Qualité Produits, une déviation devra être ouverte. Les conditions de reprise du flux de fabrication sont les suivantes :

- Effectuer un prélèvement supplémentaire sur la fraction concernée afin d'évaluer sur un plus grand échantillon l'impact physico-chimique qu'a pu avoir le traitement thermique.
- Une étude de stabilité en conditions accélérées sera également demandée auprès du Laboratoire de Contrôle.

Pour pouvoir certifier/libérer le lot, les conditions demandées sont les suivantes :

- Bulletin d'analyse conforme.
- Bulletin d'analyse supplémentaire conforme.
- Résultat de l'étude de stabilité accélérée à 3 et 6 mois conforme sans dérive du taux d'impuretés.

*c) Alarme à risque élevé sur le produit*

Lorsqu'une alarme à risque élevée impactera un de ces produits, la démarche sera identique à celle évoquée précédemment concernant les produits validés avec double traitement thermique impacté par une alarme à « risque élevé ». Cependant, au vu des risques encourus, la décision devra être prise sous réserve de l'accord du pharmacien responsable.

## B. Matrice décisionnelle

Afin de résumer toute cette première partie concernant l'analyse de la criticité des alarmes en fonction de la validation des produits, une matrice décisionnelle a été créée afin d'améliorer la prise de décision.

L'établissement de cette matrice se fait de la manière suivante :

1. Déterminer le risque de l'alarme en fonction de l'analyse de risque (cf. Tableau 9).
2. Vérifier le procédé de fabrication du produit : Disponibilité et conformité des données de double stérilisation obtenue lors de la validation du procédé (cf. Annexe)
3. Croiser les informations et suivre la conduite à tenir définie dans la matrice décisionnelle décrite ci-dessous (cf. Tableau 10) :

	Absence de risque	Risque Faible	Risque Modéré	Risque Elevé
<i>Produit dont la validation du procédé de fabrication apporte une double stérilisation conforme</i>	<b>Lot accepté</b>	<b>Lot accepté</b>	<b>Lot accepté</b>	Ouverture d'une déviation Prélèvement supplémentaire pour analyse physico-chimique Mise en stabilité accélérée
<i>Produit sans données de double stérilisation</i>	<b>Lot accepté</b>	Ouverture d'une déviation Prélèvement supplémentaire pour analyse physico-chimique Mise en stabilité accélérée	Ouverture d'une déviation Prélèvement supplémentaire pour analyse physico-chimique Mise en stabilité accélérée	Ouverture d'une déviation Prélèvement supplémentaire pour analyse physico-chimique Mise en stabilité accélérée
<i>Produit dont la validation du procédé de fabrication apporte une double stérilisation non conforme</i>	<b>Lot accepté</b>	Ouverture d'une déviation Prélèvement supplémentaire pour analyse physico-chimique Mise en stabilité accélérée	Ouverture d'une déviation Prélèvement supplémentaire pour analyse physico-chimique Mise en stabilité accélérée	<b>Lot rejeté</b>

Tableau 10 Matrice décisionnelle croisant analyse de risque des alarmes autoclave et Validation du procédé de fabrication des produits

### C. Amélioration de la capacité de l'équipement

Lors des étapes *Measure* et *Analyze*, nous avons pu mettre en évidence un dysfonctionnement majeur lors de la phase de refroidissement provoquant l'équivalent de 80% des défauts.

Il a été décidé d'analyser ce défaut récurrent afin d'émettre une solution.

Les équipes support de maintenance et de métrologie ont pu faire ressortir un défaut physique de l'équipement dû à son utilisation journalière. Les plaques permettant le refroidissement s'encrassent de manière anormale et ne sont nettoyées que lors des interventions de maintenance préventives.

Il a été décidé d'augmenter la périodicité des maintenances préventives afin que ce défaut ne se représente plus. La fréquence des maintenances préventives est dorénavant trimestrielle. Elles étaient jusqu'alors réalisées deux fois par an.

Ainsi, il sera possible d'évaluer une amélioration de la capacité de l'équipement rapidement lors de la phase *Control*.

### D. Modification de la validation du procédé de stérilisation

La dernière solution apportée se situe elle sur le long terme. A chaque entrée de nouveau produit dans le portefeuille de produits fabriqués chez ce sous-traitant, il a été décidé qu'une étude concernant la thermo-sensibilité du produit sera effectuée lors de la validation du procédé de fabrication. Pour cela, chaque nouveau produit subira un double traitement thermique suivi d'une étude de stabilité.

L'objectif de cette solution est d'améliorer le niveau de connaissance de l'entreprise sur les différents produits fabriqués afin de connaître leurs comportements face à la chaleur.

## 5. Control – Suivre l’efficacité du projet

Il s’agit de la dernière étape de la démarche. Elle permet de vérifier l’efficacité des solutions mises en place et d’assurer la continuité des méthodes proposées.

Durant cette démarche, aucun changement pouvant affecter la cartographie du processus ou même le flux d’information n’ont été effectués.

Le seul changement notable a été la modification de la méthode de validation du procédé de fabrication en ajoutant de manière systématique l’analyse de la sensibilité à la chaleur suite à un double traitement thermique.

L’ensemble des solutions a été mis en œuvre en septembre 2019. Les données ont été récoltées et analysées durant 4 mois afin de pouvoir observer les résultats de la démarche et observer si la résolution de problème est bien réelle.

### A. Observation du nombre d’alarmes

Durant ces quatre mois, nous avons récolté l’ensemble des alarmes survenues sur les autoclaves produits. Au total, sur l’ensemble des cycles lancés en 4 mois, soit 971 cycles, nous n’avons observé seulement 34 alarmes.

Par calcul, nous avons déterminé la nouvelle capacité du processus. Le processus fourni maintenant 937 résultats conformes sur 971 possibilités, c’est à dire une capacité égale à 96,5%.

Nous avons amélioré la capacité du processus de plus de 5% grâce à la méthode. La représentativité de ce résultat ne peut être démontrée pour le moment du fait du manque de données permettant d’analyser les effets de la démarche sur l’équipement. Une amélioration est ressentie sur le terrain par la production qui se retrouve de moins en moins face à des défauts concernant les autoclaves.

Un suivi régulier du nombre d’alarme par l’AQP doit être effectué afin d’assurer l’absence de dérive dans le temps. La périodicité de l’indicateur n’est pas déterminée pour le moment.

### B. Gestion des défauts

Concernant la gestion des défauts, cette démarche a permis une harmonisation du traitement des alarmes survenues lors des passages à l’autoclave. L’ensemble des défauts est traité grâce à la matrice décisionnelle.

La décision standardisée permet également une réduction du temps de traitement des défauts. Nous observons maintenant une réelle amélioration dans la réactivité de réponses de l’assurance qualité produits fournie à la production.

La décision est immédiate ou presque, ce qui permet une nette amélioration aussi bien pour l'assurance qualité produits que pour la production, les produits restent moins longtemps bloqués en attente de décision et l'assurance qualité produits gagne en temps de traitement ce qui permet de libérer du temps pour les autres activités.

Pour le moment, aucune déviation n'a été nécessaire, tous les défauts rencontrés n'ont amené qu'à des incidents mineurs. L'ensemble de ces lots ont été accepté. Ces incidents sont traités en commentaires par l'AQP dans le dossier de lot afin d'optimiser le flux du produit. Puis en parallèle la production contacte les services concernés pour faire vérifier l'appareil concerné.

### C. Bilan du projet

Suite à la mise en place de ce projet, la capabilité des appareils a été améliorée passant de 90% en moyenne à 96,5%.

La connaissance acquise a permis à l'ensemble des acteurs de mieux cerner l'impact des alarmes autoclaves sur la qualité du produit. Ce projet a entraîné une meilleure coopération entre tous les services supports afin d'améliorer en continue la capabilité des appareils et optimiser le flux des produits.

L'amélioration apportée par ce projet est un gain pour l'entreprise. La méthode a permis comme prévu d'améliorer les connaissances de tous les services sur les différents problèmes associés aux autoclaves ainsi que de déterminer les potentiels impacts des alarmes sur les produits. De plus, ce projet a permis d'améliorer la coopération entre la production et l'AQP. La production sait dorénavant comment réagir face à une alarme autoclave, et l'AQP également.

L'objectif initial de cette thèse était de définir une méthode procédurée et standardisée permettant à l'assurance qualité produits de prendre une décision face à une alarme autoclave. L'objectif n'a donc pas été rempli dans sa totalité car aucune procédure n'a été approuvée à ce jour par l'assurance qualité produits. Nous pouvons dès lors considérer que le projet n'a pas atteint son objectif initial. Plusieurs raisons peuvent expliquer cela. Un changement global d'organisation et une restructuration des équipes sont survenus au sein de la société au cours de l'année 2019. Du fait du changement de direction, les projets prioritaires ont été réévalués. La gestion des alarmes survenues lors des cycles d'autoclave n'était plus considérée comme un sujet urgent et important. L'objectif du projet a donc été modifié. Il ne s'agissait plus d'établir une procédure de gestion des alarmes afin de répondre aux attentes du service production et aux attentes des autorités compétentes mais de diminuer le nombre d'alarmes survenant au cours des cycles. Pour ce faire, un travail sur les causes racine a été mené. L'augmentation de la fréquence des maintenances préventives a permis de diminuer significativement le nombre d'alarmes survenues lors des cycles réalisés dans les autoclaves produits. Même si le projet n'a pas totalement abouti, nous pouvons nous féliciter de la diminution du nombre d'alarmes rencontrées, de l'augmentation des connaissances de l'ensemble des acteurs concernés. L'établissement d'une matrice décisionnelle par le service AQP permet d'analyser aisément l'impact des alarmes sur les produits. Cette matrice décisionnelle apporte une réponse satisfaisante au client qu'est le



service production. L'intégration de cette matrice décisionnelle dans une procédure représente la dernière étape avant la clôture du projet. La procédure servira de support de communication accessible à tous. Elle aura pour mission de rendre compréhensible la méthode de prise de décision lors de la survenue d'une alarme rencontrée lors des cycles autoclaves.

La mise en place d'une procédure reste un élément d'amélioration nécessaire à la communication globale du projet. Elle devra être mise en place afin de finaliser le projet, de rendre accessible à tous et en continu la méthode de prise de décisions face à une alarme autoclave. Cette procédure est le dernier élément du projet permettant la clôture, mais n'est prévu par l'entreprise qu'à moyen terme.

# Conclusion

La mise en place de la méthode DMAIC au sein d'un site de production de médicaments va permettre d'améliorer en continu la maîtrise des processus ainsi que la qualité du produit. L'amélioration de la maîtrise du processus va permettre d'améliorer la productivité. L'amélioration de la qualité du produit a comme intérêt la satisfaction du client. Il est essentiel d'assurer la qualité et l'efficacité du produit ainsi que la sécurité du patient lors de la production de produits pharmaceutiques. L'image de l'entreprise dépend de la qualité du produit fourni au client. L'image de l'entreprise dépend de la qualité du produit fourni au client. L'utilisation d'une méthode composée d'étapes se succédant chronologiquement est un réel avantage permettant d'amener le projet à sa fin. La diversité des outils qualité utilisables dans chacune des étapes permet une adaptabilité de la méthode à n'importe quel processus. Cette méthode est donc parfaitement adaptée à la problématique de gestion des alarmes survenues lors des cycles d'autoclaves.

L'utilisation de la méthode DMAIC prend tout son sens dans la résolution de problème car les différentes étapes sont faites de sorte à détecter le problème, le mesurer, le corriger et le contrôler. Toutes les étapes mènent à une amélioration du processus par élimination du défaut mais également au maintien de l'amélioration dans le temps. L'intérêt est d'améliorer le processus et pérenniser les actions mises en place dans le temps.

Les enjeux d'un tel projet au sein d'un laboratoire fabricant de médicaments stériles étaient multiples. D'une part, afin de répondre aux exigences des autorités de santé, il convenait d'établir un mode de gestion des non-conformités, parfaitement intégré au système de management de la qualité, standardisé et inclus dans un document qualité. D'autre part, grâce à une meilleure compréhension du processus par l'ensemble des acteurs du site, des gains de temps et une augmentation de la satisfaction des clients de ce laboratoire sous-traitant ont été pu être dégagés.

La phase Define a permis de détecter la récurrence de dysfonctionnements lors des cycles réalisés dans les autoclaves, ceci quel que soit la phase du cycle concernée. Ces alarmes peuvent potentiellement à la fois concernées les caractéristiques physico-chimiques de la charge et la stabilité du produit dans le temps. Il est du ressort de l'assurance qualité de s'assurer de la qualité du produit fini et de garantir la sécurité des patients.

A l'aide d'indicateurs chiffrés établis dans la partie Measure, il a été établi que 80% des alarmes survenaient durant la dernière phase du cycle de stérilisation, à savoir la phase de refroidissement.

La phase Analyze a quant à elle fait l'objet d'une double mission, à la fois établir une analyse de risque relative à la criticité des alarmes et mettre en lumière les causes à l'origine des différentes alarmes rencontrées au cours des cycles.

La partie Improve a également suivi ce raisonnement diptyque. Une matrice décisionnelle destinée à faciliter la prise de décision sur l'avenir des lots a été établie. Un dysfonctionnement de l'appareil, qui ne remet pas en cause son état qualifié, a été identifié comme étant la principale cause racine de survenue des alarmes. Le doublement de la fréquence de nettoyage des plaques semble avoir été la réponse adéquate au problème récurrent de survenue d'alarme comme l'atteste la diminution de la fréquence de survenue des alarmes et l'augmentation de la capacité du processus démontrés dans la partie Control.

Des actions à long terme restent néanmoins à mener. Ainsi, la validation des procédés de fabrication des nouveaux produits dans le portefeuille de ce site sous-traitant devra être modifiée afin d'intégrer systématiquement des études de stabilité menées sur une partie de la charge qui aura subi un double traitement thermique. La collecte de données est nécessaire et doit permettre d'enrichir la base actuelle.

Par ailleurs, la fin de ce projet sera marquée par l'intégration d'une procédure au système qualité existant. La matrice décisionnelle pourra servir de pierre angulaire à la rédaction d'un tel document. Une fois ce document établi et approuvé par l'ensemble des acteurs de l'entreprise, nous pourrons considérer ce projet comme totalement abouti. Il permettra à la fois de répondre efficacement et rapidement au service production sur la conduite à tenir en cas de survenue d'alarmes et de présenter aux autorités compétentes une démarche structurée et standardisée dans la gestion des non-conformités.

# Bibliographie

1. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 févr 2020]. Disponible sur : [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2)
2. Stérilisation – définition [Internet]. 2018 [cité 23 sept 2019]. Disponible sur : <http://certoclav.com/fr/support/science/show/sterilisation-definition.htm>, <http://certoclav.com/fr/support/science/show.htm>
3. Méthodes de stérilisation physiques et chimiques [Internet]. 2018 [cité 22 sept 2019]. Disponible sur : <http://certoclav.com/fr/support/science/show/methodes-de-sterilisation-physiques-et-chimiques.htm>, <http://certoclav.com/fr/support/science/show.htm>
4. Poupinel - Stérilisateur à chaleur sèche [Internet]. Conservatoire du Patrimoine Hospitalier Régional. [Cité 23 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.cphr.fr/conservatoire/collections/patrimoine-medical/autres-disciplines/pharmacie-et-sterilisation/poupinel-sterilisateur-a-chaleur-seche-4/>
5. — BIU Santé, Paris [Internet]. [cité 8 janv 2020]. Disponible sur : [https://www.biusante.parisdescartes.fr/ressources/php/fragments/banque\\_images\\_ajax\\_proxy.php?do=informations-iconographiques&refphot=08716](https://www.biusante.parisdescartes.fr/ressources/php/fragments/banque_images_ajax_proxy.php?do=informations-iconographiques&refphot=08716)
6. STÉRILISATEUR DE MOYENNE ET GRANDE CAPACITÉ Séries SA040 - SA060 - SA080 - SA100 - SA120 | COLUSSI - Une présence nationale à votre service [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.colussi.fr/hopitaux-cliniques/sterilisation/sterilisateur-de-moyenne-et-grande-capacite/sterilisateur-de-moyenne-et-grande-capacite-series-sa040-sa060-sa080-sa100-sa120/>
7. Changements d'états/Vaporisation et condensation — Wikiversité [Internet]. [cité 13 janv 2020]. Disponible sur : [https://fr.wikiversity.org/wiki/Changements\\_d%27%C3%A9tats/Vaporisation\\_et\\_condensation](https://fr.wikiversity.org/wiki/Changements_d%27%C3%A9tats/Vaporisation_et_condensation)
8. Kinetics of Microbial Death and Factors for Quality Attributes | SpringerLink [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur : [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-24904-9\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-24904-9_3)
9. VALEUR STÉRILISATRICE [Internet]. [cité 13 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.sterigene.com/p34-valeur-sterilisatrice.php>
10. Canada S. Validation de procédés : Stérilisation par la chaleur humide des produits pharmaceutiques [Internet]. aem. 2001 [cité 22 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/bonnes-pratiques-fabrication/validation/validation-procedes-sterilisation-chaleur-humide-produits-pharmaceutiques.html>

11. Dupuy C. Approche globale de la validation de la stérilisation par autoclavage: optimisation et choix stratégiques. :103.
12. 0013705.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.cclin-arlin.fr/nosopdf/doc04/0013705.pdf>
13. Procédé et services de stérilisation à l'oxyde d'éthylène (OEt) | STERIS AST [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.steris-ast.com/fr/services/oxyde-dethylene/>
14. ISO - Normes [Internet]. ISO. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.iso.org/fr/standards.html>
15. Enthalpie de changement d'état — Wikipédia [Internet]. [cité 13 janv 2020]. Disponible sur : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Enthalpie\\_de\\_changement\\_d%27%C3%A9tat](https://fr.wikipedia.org/wiki/Enthalpie_de_changement_d%27%C3%A9tat)
16. 0013706.pdf [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur : <http://www.cclin-arlin.fr/nosopdf/doc10/0013706.pdf>
17. John Libbey Eurotext - Journal de Pharmacie Clinique - Coût de fonctionnement de deux systèmes de stérilisation à basse température, centralisé et décentralisé [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur : [https://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/cout\\_de\\_fonctionnement\\_de\\_deux\\_systemes\\_de\\_sterilisation\\_a\\_basse\\_temperature\\_centralise\\_et\\_decentralise\\_160015/article.phtml](https://www.jle.com/fr/revues/jpc/e-docs/cout_de_fonctionnement_de_deux_systemes_de_sterilisation_a_basse_temperature_centralise_et_decentralise_160015/article.phtml)
18. Eryiğit Tıbbi Cihazlar A.Ş [Internet]. Eryiğit Tıbbi Cihazlar A.Ş. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.eryigit.com.tr>
19. US P. Gas Plasma Sterilization as Alternative to Ethylene Oxide | Plasmapp [Internet]. On-Demand Sterilization for Clinics and Small Hospitals. 2019 [cité 9 janv 2020]. Disponible sur : <https://plasmappmedical.com/2019/06/10-things-gas-plasma/>
20. Radiation Sterilization [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <http://large.stanford.edu/courses/2018/ph241/goronzy2/>
21. Stérilisation par faisceau d'électrons | Sterigenics [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <https://fr.sterigenics.com/technologies/electron-beam/>
22. E-beam Sterilization Market Present Scenario, New Developments And Comprehensive Insights 2019 to 2025 [Internet]. Xherald. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <https://xherald.com/2019/08/28/e-beam-sterilization-market-present-scenario-new-developments-and-comprehensive-insights-2019-to-2025/>
23. Procédé et services de stérilisation par rayonnement irradiation gamma | STERIS AST [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur : <https://www.steris-ast.com/fr/services/irradiation-gamma/>
24. La radiographie II. Qu'est-ce qu'un rayon X ? Comment en produire ? Quel mécanisme permet d'obtenir une radiographie ? — CultureSciences-Physique - Ressources scientifiques pour l'enseignement des sciences physiques [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : <http://culturesciencesphysique.ens-lyon.fr/imagerie-medicale-radiographie-principe.xml>

25. La stérilisation - La filtration stérilisante [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur : [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009\\_Lille\\_Odou\\_Sterilisation/co/Cours2\\_4.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Lille_Odou_Sterilisation/co/Cours2_4.html)
26. Comment utiliser la méthode DMAIC ? [Internet]. Management et Performance, piloter.org. 2018 [cité 19 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.piloter.org/six-sigma/methode-six-sigma.htm>
27. Le 6 Sigma et l'Excellence Opérationnelle. Juste du bon sens ? [Internet]. A3P - Industrie Pharmaceutique & Biotechnologie. 2019 [cité 8 janv 2020]. Disponible sur : <https://a3p.org/le-6-sigma-et-lexcclence-operationnelle-juste-du-bon-sens/>
28. Les outils de la methode DMAIC, DMAIDV [Internet]. Management et Performance, piloter.org. 2017 [cité 17 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.piloter.org/six-sigma/outils-six-sigma.htm>
29. Define – DMAIC Tools [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.dmaictools.com/dmaic-define>
30. Wiesenfelder H. DMAIC Phase 1: The Define Phase and Its Tools Including the Six Sigma Project Charter [Internet]. Bright Hub PM. 2009 [cité 18 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.brighthubpm.com/six-sigma/23947-dmaic-phase-one-define/>
31. Six Sigma Training [Internet]. Six Sigma Team Building. [cité 30 déc 2019]. Disponible sur : <https://www.sixsigmateambuilding.com/six-sigma-training.html>
32. SIPOC, Cartographie de processus, LSS, Lean Six Sigma [Internet]. Marensse. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.marensse.com/amelioration-continue/six-sigma/sipoc/>
33. La Méthode des QQQQCP - méthodes et outils de gestion - ouati.com [Internet]. [cité 30 déc 2019]. Disponible sur : <http://www.ouati.com/gestion-methode-qqqqcp.php>
34. Qu'est-ce que le Benchmarking ? [Internet]. Management et Performance, piloter.org. 2019 [cité 28 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.piloter.org/qualite/benchmarking.htm>
35. La méthode des 5 Pourquoi pour éradiquer vos problèmes ! | Qualiblog | Le blog du manager QSE [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur : <https://www.qualiblog.fr/outils-et-methodes/la-methode-des-5-pourquoi-pour-eradiquer-vos-problemes/>
36. AdminArnaudBrossard. Résolution de problèmes : Diagramme de Pareto [Internet]. Informatique et management. 2014 [cité 4 mars 2020]. Disponible sur : <http://arnaud-brossard.fr/resolution-problemes-diagramme-pareto/>
37. Méthode des 20-80 ou loi de pareto : comment faire ? [Internet]. [cité 2 déc 2019]. Disponible sur : <https://www.manager-go.com/gestion-de-projet/dossiers-methodes/la-methode-des-20-80>
38. France LSS. Le DMAIC - étape 2 Mesurer [Internet]. LeanSixSigmaFrance.com. 2015 [cité 19 nov 2019]. Disponible sur : <https://leansixsigmafrance.com/blog/le-dmaic-mesurer/>

39. Gage RR | ellistat [Internet]. [cité 5 janv 2020]. Disponible sur : <https://ellistat.com/guide-dutilisateur/gage-rr/>
40. COSME DM. L'analyse fonctionnelle : méthodes de recherche des fonctions [Internet]. Ref: TIP594WEB - « Métier : responsable bureau d'étude/conception ». 2012 [cité 8 janv 2020]. Disponible sur : <https://www.techniques-ingenieur.fr/fiche-pratique/genie-industriel-th6/pratique-de-la-conception-industrielle-dt52/l-analyse-fonctionnelle-methodes-de-recherche-des-fonctions-0759/>
41. DPMO | DMAIC Tools [Internet]. [cité 8 déc 2019]. Disponible sur : <https://www.dmaictools.com/dmaic-measure/dpmo>
42. France LSS. Le DMAIC étape 3 Analyser [Internet]. LeanSixSigmaFrance.com. 2015 [cité 8 déc 2019]. Disponible sur : <https://leansixsigmafrance.com/blog/le-dmaics-analyser/>
43. PFMEA How-To Guide and Excel Template | DMAIC Tools [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur : <https://www.dmaictools.com/dmaic-analyze/pfmea>
44. France LSS. Le DMAIC étape 4 Améliorer ou Innover [Internet]. LeanSixSigmaFrance.com. 2015 [cité 9 déc 2019]. Disponible sur : <https://leansixsigmafrance.com/blog/le-dmaic-etape-4-innover-ameliorer/>
45. DMAIC Roadmap Step Four - Improve | Lean Six Sigma Methodology [Internet]. SixSigma.us. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur : <https://www.6sigma.us/dmaic-step-four-improve.php>
46. ICH guideline Q9 on quality risk management. [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management>
47. 20 - Les plans d'expériences [DoE] [DMAIC - Improve] [Internet]. [cité 15 déc 2019]. Disponible sur : [https://www.youtube.com/watch?v=S8Cxjuyz\\_h4](https://www.youtube.com/watch?v=S8Cxjuyz_h4)

**ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT**

Je, soussigné (e) Julien TRICARD LE 03/07/2020

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

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

Signature :





**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21200549

N° Thèse : 27

Nom et Prénom : TRICARD Julien

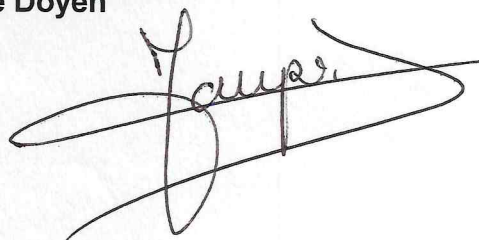
Sujet : Résolution de problèmes : Exemple de mise en place d'une  
démarche DMAIC dans la gestion des alarmes survenues lors de cycles  
d'autoclave chez un sous-traitant pharmaceutique.

Tours, le : 15/07/2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Mme Jackie VERGOTE  


Vu et Transmis :  
Le Doyen



RESOLUTION DE PROBLEMES : EXEMPLE DE MISE EN PLACE D'UNE DEMARCHE DMAIC DANS LA GESTION DES ALARMES SURVENUES LORS DE CYCLES D'AUTOCLAVE CHEZ UN SOUS-TRAITANT PHARMACEUTIQUE.

LA PRODUCTION DE MEDICAMENTS SE FAIT DANS DES CIRCONSTANCES STRICTES ET REGLEMENTEES. LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (BPF) REGROUPENT L'ENSEMBLE DES EXIGENCES PERMETTANT D'ASSURER LA QUALITE, L'EFFICACITE ET LA SECURITE DES MEDICAMENTS. LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION COMPRENNENT DIFFERENTS CHAPITRES REPRENANT UN A UN LES DIFFERENTES EXIGENCES DEMANDEES AUX INDUSTRIES PHARMACEUTIQUES. LES BPF FORMENT UN RÉFÉRENTIEL REGLEMENTAIRE OPPOSABLE LORS DES INSPECTIONS DES DIFFERENTES AUTORITÉS DE SANTÉ, IL EST DONC IMPÉRATIF DE RÉPONDRE AUX CRITÈRES IMPOSÉS PAR CE TEXTE. LE PREMIER CHAPITRE DES BPF EST DEDIE AU SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE.

DANS CE CHAPITRE, LA PRODUCTIVITE EST ETROITEMENT LIEE A LA MAITRISE DU PROCESSUS ET A L'AMELIORATION CONTINUE DE LA QUALITE. LORSQU'UN PROCESSUS NE FONCTIONNE PAS DE MANIERE OPTIMALE, DIFFERENTS OUTILS QUALITE SONT MIS A DISPOSITION AFIN D'AMELIORER LA REPONSE DONNEE PAR LE-DIT PROCESSUS.

LA METHODE D'AMELIORATION CONTINUE NOMMEE DMAIC EST UNE DEMARCHE PERMETTANT LA RESOLUTION DE PROBLEMES. DMAIC EST L'ACRONYME DES TERMES DEFINE, MEASURE, ANALYZE, IMPROVE, CONTROL.

COMMENT METTRE EN ŒUVRE CE CONCEPT SUR UN SITE DE PRODUCTION ?

L'OBJECTIF DE CETTE THESE EST D'APPLIQUER LES NOTIONS DE MANAGEMENT DE LA QUALITE ET D'AMELIORATION CONTINUE AU TRAVERS D'UNE SITUATION CONCRETE RENCONTRÉE SUR UN SITE DE PRODUCTION DE MEDICAMENTS STÉRILES, LA THESE ILLUSTRERA LA MISE EN PLACE D'UNE DÉMARCHE DMAIC EN S'APPUYANT NOTAMMENT SUR LA TROISIEME PARTIE DES BPF QUI FAIT REFERENCE A LA LIGNE DIRECTRICE INTERNATIONAL ICH Q10.

APRES AVOIR PRÉSENTÉ LES DIFFERENTES METHODES DE STERILISATION POUVANT ETRE RETROUVEE DANS LE DOMAINE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE, LA THESE DÉVELOPPERA LA DEMARCHE DMAIC. CETTE METHODE D'AMELIORATION CONTINUE SUIVRA UNE CHRONOLOGIE PARTICULIERE DANS LE BUT D'AMELIORER LA CAPABILITE D'UN PROCESSUS PAR LA RECHERCHE DE SOLUTIONS ET LA RESOLUTION DE PROBLEMES.

ENFIN NOUS ETABLIRONS LE LIEN ENTRE LA DEMARCHE DMAIC ET LE PROCESSUS DE STERILISATION PAR AUTOCLAVE DES PRODUITS FINIS. CETTE DEMARCHE A ETE MISE EN PLACE SUITE A L'OBSERVATION D'UNE DERIVE AU SEIN D'UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE FRANCAISE. UN GROUPE PROJET A ETE MIS EN PLACE DANS LE BUT D'AMELIORER LES CONNAISSANCES DE L'ENTREPRISE SUR CE PROCESSUS, AINSI QUE LES PERFORMANCES DE L'EQUIPEMENT ET LA QUALITE DU PRODUIT AINSI QUE LA PRODUCTIVITE.

L'APPLICATION DE LA METHODE DMAIC PERMETTRA D'ABOUTIR A LA MISE EN PLACE DE DIFFERENTES ACTIONS CORRECTIVES ET PREVENTIVES. LE SUIVI DU PROCESSUS SERA QUANT A LUI ASSURE GRACE A DES INDICATEURS.

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION ; ICH Q10 ; ASSURANCE QUALITE ; PRODUCTION ; SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE ; DMAIC ; RESOLUTION DE PROBLEME ; AMELIORATION CONTINUE ; ANALYSE DE RISQUE ; STERILISATION ; AUTOCLAVE ; CHALEUR HUMIDE.

#### **LE JURY :**

##### **Président :**

**Mme ALLARD-VANNIER Emilie**, Pharmacien, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie - TOURS

##### **Membres :**

**Mme VERGOTE Jackie**, Pharmacien, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie - TOURS

**M DEJACQUES Xavier**, Pharmacien, Responsable Assurance Qualité

Le Vendredi 03 Juillet 2020 à Fontenay-Sous-Bois (94 120)