

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année.....

N°

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

.....

...

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

.....

.....

.....

JURY

Président :.....

Membres :

.....

.....

.....

.....

.....

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	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	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

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

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

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

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : 09/11/2023

*L'étudiant
Olivier ROSSI*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

A mes parents, je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien inconditionnel, votre patience et votre amour indéfectible tout au long de mon parcours académique. Sans votre encouragement et vos conseils avisés, je n'aurais jamais pu accomplir ce parcours jusqu'à ma thèse de pharmacie. Vous avez été la source de ma motivation, et je vous en suis éternellement reconnaissant.

A mes frères et sœurs, Emilie et Guillaume. Vos encouragements, vos conseils et vos sourires ont toujours été un réconfort pour moi. Je tiens à vous remercier pour votre amour et votre soutien inestimables.

J'adresse également mes remerciements à jade, mon amour. Ta présence, ton soutien inébranlable et ta compréhension ont été d'une aide précieuse, et je te suis infiniment reconnaissant pour cela.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers ma directrice de thèse Mme Douziech et la présidente de mon jury Mme David qui ont consacré leur temps et leur expertise pour évaluer mon travail. Leurs commentaires et leurs conseils m'ont été d'une grande utilité pour améliorer ma thèse.

À Aurélie et toute l'équipe AQP de Mylan, qui m'ont formé et soutenu tout au long de mon alternance, je vous remercie pour votre enseignement et votre précieuse contribution à mon parcours.

Un grand merci à mes amis Tricard, Bobo, Gallet et Foreau. Votre amitié et votre soutien ont rendu ce voyage plus léger et agréable.

À mes grands-parents, bien que vous ne soyez plus parmi nous, je ressens toujours votre présence bienveillante dans ma vie. Vos valeurs, votre sagesse et votre amour familial ont été une source d'inspiration pour moi.

Et enfin, à ma Chipie. Ta présence apaisante et tes câlins ont été d'un réconfort inestimable pendant les longues heures de travail.

Avec tout mon amour et ma reconnaissance,

Olivier



Table des matières

I.	Présentation de l'amélioration continue et de son interface avec la résolution de problèmes .	5
A.	L'amélioration continue.....	5
1.	Le Lean.....	5
2.	Le 6 Sigmas.....	23
3.	Le Lean 6 Sigma	30
B.	Système de traitement des déviations et amélioration continue.....	32
1.	Qu'est-ce qu'une déviation ?	32
2.	Pourquoi mettre en place un système de traitement des déviations ?	35
3.	Présentation du processus « gestion des déviations » en place sur le site de Mylan Mérignac.	37
II.	Etude de Cas : Viscosité non conforme et déphasage de d'une pommade à base de plante....	45
A.	Define.....	47
B.	Measure	49
1.	Formulation de la pommade :.....	49
2.	Revue des matières premières.....	50
3.	Résultats de viscosité à T0 :	52
C.	Analyse.....	52
1.	Tableau synthétisant les résultats du QQQCCP	53
2.	Recherche des root-causes les plus probables : diagramme d'Ishikawa.....	54
3.	Conclusion de l'analyse des causes racines.....	65
D.	Improve	66
1.	Intervention technique sur Rotovisco	67
2.	Changement d'API	68
E.	Control.....	69
F.	Conclusion	70

Liste des abréviations :

MITM : Médicament d'intérêt thérapeutique majeur

DMAIC : Define, measure, analyze, improve, control

QQOQCCP : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi

TAKT : Takzeit

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

MP : Matière Première

PF : Produit Fini

TPS : Toyota Production System

IPC : In Process Control, contrôle en cours de fabrication

PDCA : Plan, Do, Check, Act

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CAPA : Corrective Action, Preventive action

SMQ : Système de Management de la Qualité

SIPOC: Supplier, Input, Process, Output, Customer

AQ: Assurance Qualité

Liste des figures et tableaux

Figure 1: Illustration des "3M"(7).....	5
Figure 2: Illustration des 8 MUDA (9).....	6
Figure 3: représentation sous forme de maison du lean management(12)	9
Figure 4: arbre décisionnel de l'étude des chaînes de valeur (13).....	11
Figure 5: illustration d'un flux de production avant et après l'étude des chaînes de valeur (15)	12
Figure 6: illustration de la méthodologie 5S (16).....	13
Figure 7: Exemple de l'utilisation de la méthode KANBAN au travers un flux de production (19).....	18
Figure 8: Courbe illustrant le coût d'un défaut selon le moment où il est détecté(20).....	19
Figure 9: Illustration d'un détrompeur, seule une forme carré peut être ici insérée(23)	21
Figure 10: illustration de la méthode 6 sigmas.(27).....	24
Figure 11: représentation de la méthode DMAIC(30).....	25
Figure 12: méthode de calcul de la capacité d'un processus (33)	28
Figure 13: illustration de la pyramide documentaire (35)	33
Figure 14: illustration des causes racines pouvant faire dévier le processus de son fonctionnement normalement défini.....	34
Figure 15: Diagramme du processus gestion des déviations	37
Figure 16: Diagramme d'Ishikawa(36).....	44
Figure 17: Application de la méthode des 5M illustrée par un diagramme d'Ishikawa.....	55
Figure 18: Aspect de la pommade du lot 321a, 14/06/2018	68
Figure 19: Photo de la nouvelle formule (à gauche) et de l'ancienne formule (à droite).....	69
Tableau 1: Historique des déviations relatives aux problèmes de viscosité.....	47
Tableau 2: formulation de la pommade.....	49
Tableau 3: revue de l'historique de production des lots de pommade	50
Tableau 4: Revue des résultats de viscosité des différents lots à T0	52
Tableau 5: QQQCCP relatif à notre défaut	54
Tableau 6: Récapitulatifs des changements liés aux cuves de stockage.....	55
Tableau 7: Récapitulatif des changements liés à la pompe de transfert	56
Tableau 8: Récapitulatifs des différentes interventions sur l'appareil de mesure de la viscosité.....	58
Tableau 9: Récapitulatifs des changements concernant l'émulsifiant 1	59
Tableau 10: récapitulatif des changements concernant l'émollient 1.....	61
Tableau 11: Historique des changements de la vitesse de la pompe de transfert	64
Tableau 12: Résultats de viscosité suite aux interventions réalisées sur l'appareil de mesure de la viscosité	67

Introduction :

Dans un contexte de mondialisation, nous assistons dans le secteur de l'industrie pharmaceutique à une complexification des chaînes d'approvisionnement associée à un paradigme économique promouvant l'exportation parallèle de médicaments par les grossistes/distributeurs.

De ce fait, nous assistons depuis plus de 10 ans à une augmentation constante du nombre de ruptures de médicaments, entraînant des indisponibilités d'un grand nombre de médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs (MITM) sur le marché (1). Ces MITM sont définis par les laboratoires et validés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Un stock de sécurité de 2 mois est obligatoire pour ces spécialités depuis le 1^{er} septembre 2021 (2). Cette situation aura donc un impact important sur le patient avec un risque d'interruption de traitement pouvant avoir des conséquences graves sur sa santé.

C'est pourquoi une bonne maîtrise de la chaîne d'approvisionnement est plus que jamais un enjeu de santé publique. C'est dans ce sens que la mise en place au sein des laboratoires pharmaceutiques d'un système de management de la qualité robuste, fiable et efficace est primordial pour mettre sur le marché des produits qui ont démontré leur efficacité, leur qualité et leur sécurité sans créer des délais qui seraient à l'origine d'une rupture de la chaîne d'approvisionnement.

De plus, la pertinence de ce système devra être maintenue dans le temps en le réévaluant constamment, c'est ce que l'on appelle l'amélioration continue (3) .

A travers cette thèse, après avoir dans un premier temps défini les tenants et aboutissants d'une logique d'amélioration continue au sein d'une industrie, je démontrerai la place du processus de gestion des déviations au sein d'un système qualité, puis illustrerai mes propos par l'application d'une telle démarche dans le cadre d'une résolution de problème à l'aide de la méthode DMAIC (Define : définir, Measure : mesurer, Analyze : analyser, Improve : améliorer, Control : maîtriser). Il s'agit d'une méthode d'amélioration continue découpée en 5 étapes qui permettront d'analyser précisément le problème à régler et de trouver les solutions les plus efficaces pour le résoudre (4).

I. Présentation de l'amélioration continue et de son interface avec la résolution de problèmes

A. L'amélioration continue

L'objectif de cette thèse étant d'illustrer de manière pratique l'application de la méthode de résolution de problème « DMAIC » (Define, Measure, Analyze, Improve, Control), il est nécessaire dans un premier temps de définir les tenants et aboutissants d'une telle démarche (5).

Il s'agit d'une méthode découlant de la philosophie du Lean 6 Sigma, concept apparu dans les années 2000 alliant gain de productivité et gain de qualité. Cette approche repose sur la convergence des principes du Lean et du 6 Sigma.

1. Le Lean

a) Principe général

Introduit dans les années 60 par Toyota, le Lean est un principe de management visant à identifier et éliminer le gaspillage dans le but d'être au plus près de la demande du client et de limiter les coûts.

En effet, le Lean manufacturing est un principe s'inspirant du Toyota production System mis en place par Taïchi Ohno dans les années 1990 (6).

A cette époque, comme présenté sur la figure 1, il définit les 3M, les principaux « ennemis » du Lean :

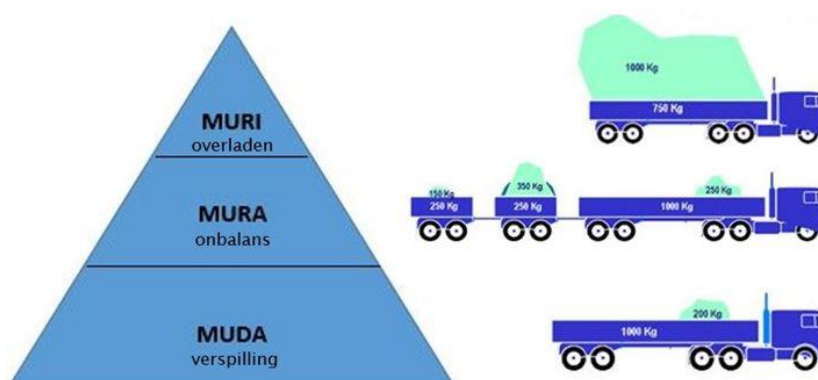


Figure 1: Illustration des "3M"(7)

- Les Muda : Il s'agit des opérations sans valeur ajoutée au produit, c'est-à-dire une opération dont la dispense n'affectera pas le produit.
- Les Muri : Les muri correspondent aux opérations superflues, on parle ici des opérations qui sont ici disproportionnées quant à la qualité exigée.
- Les Mura : Il s'agit des variations intrinsèques aux processus de fabrication liées directement à la non ou mauvaise standardisation de ceux-ci.

Taïchi Ohno s'attaque, avec le Lean manufacturing, aux MUDA (8).

Par cette approche, comme représenté sur la figure 2, il identifie 8 gaspillages fondamentaux à supprimer ou à réduire au maximum :



Figure 2: Illustration des 8 MUDA (9)

(1) La Surproduction :

La surproduction correspond à une production inadaptée aux besoins réels.

Cela peut se traduire par une production surestimée de produits entraînant un stockage inutile de ceux-ci (volonté de trop produire) ou bien à une production anticipée à la commande du client (produire avant d'avoir reçu une commande) qui cause ici aussi un stockage superflu de ce produit.

La perte est due à un produit qui ne sera potentiellement jamais vendu et à la perte de temps liée à sa production.

(2) Le Surstockage ou Stocks Inutiles :

Le surstockage et les stocks inutiles sont liés à la volonté de mettre en place des ressources plus importantes que ce qui est nécessaire à la production. Cela peut s'agir par exemple d'un stockage excessif de matières premières, c'est-à-dire en quantité plus grande que ce qui est nécessaire à la production du produit demandé par le client.

(3) Les Transports et Déplacements Inutiles :

Ce gaspillage concerne l'organisation des flux et plus particulièrement les déplacements qui n'offrent pas de valeur ajoutée au client.

Cela peut concerner le produit (étape de stockage intermédiaire entraînant une perte de temps...), un document (circuit de validation trop complexe d'un document...), du matériel ou encore des informations.

(4) Le Surprocessing ou traitements inutiles :

Il s'agit ici de tâches sans valeurs ajoutée pour le client. Il peut s'agir par exemple d'un process trop complexe comportant des étapes inutiles, d'informations demandées superflues ou de quelconques éléments entraînant un niveau de qualité supérieur à la demande du client.

(5) Les Mouvements Inutiles :

Les mouvements inutiles font ici référence à tout déplacement inutile n'apportant pas de valeur au client. Par exemple, un manque d'imprimantes entraînera le déplacement d'un individu qui n'apportera aucune valeur.

Une bonne ergonomie du poste de travail est essentielle afin d'éviter ces déplacements inutiles, cela passe par une organisation du poste de travail, des outils et de

leur approvisionnement permettant au travailleur d'effectuer le moins de déplacement possible tout en produisant une valeur équivalente pour le client.

(6) Les Erreurs, Défauts et rebuts :

Il est ici question de la nécessité de mettre en œuvre les moyens nécessaires pour faire bien du premier coup. Auquel cas il y aurait des rebuts entraînant une perte de temps, un coût pour l'entreprise et un risque de ne pas pouvoir fournir le client.

(7) Les Temps d'Attente et Délais :

Le Lean s'attaque ici aux temps d'attente, durant lesquels il n'y a pas de création de valeur pour le client et qui pourraient être évités. Cela fait référence par exemple au temps de maintenance d'un appareil qui pourrait être évité par une maintenance préventive adéquate ou au temps de changement de format pouvant être optimisé. L'objectif est donc d'optimiser le flux de production pour qu'il y ait le moins de temps d'attente possible et que la production soit idéalement continue.

Un huitième gaspillage devrait être considéré selon plusieurs publications :

(8) La Sous-utilisation des Compétences :

Il est ici question d'augmenter d'optimiser l'apport de la valeur ajoutée des travailleurs en renforçant leur formation, en instaurant un management moins rigide ou encore en améliorant le bien-être au travail.

Le Lean Manufacturing s'attaque donc aux gaspillages divers et variés, pouvant intervenir tout au long du processus de production d'un produit, afin d'optimiser les flux de production et donc d'améliorer la satisfaction client en termes de délais, de qualité et de coûts.

b) Objectifs

Le respect des fondements du Lean permet à l'entreprise d'améliorer ses performances industrielles en (10):

- Réduisant les gaspillages
- Assurant une qualité constante
- Réduisant les coûts
- Diminuant les délais

- Réduisant les stocks
- Simplifiant l'activité.

Cela aura pour objectif final une meilleure efficacité des processus internes et externes de la structure et d'atteindre la satisfaction client escomptée.

c) Mise en place d'une approche Lean Manufacturing

Cette philosophie repose sur 4 fondements pour éliminer les mudas (11) :

- L'étude des chaînes de valeur (ci-dessous associé au pilier du juste à temps)
- Le principe du Just-in-time
- Le principe du Jidoka
- Le principe du Kaizen (il correspond ci-dessous à l'amélioration continue)

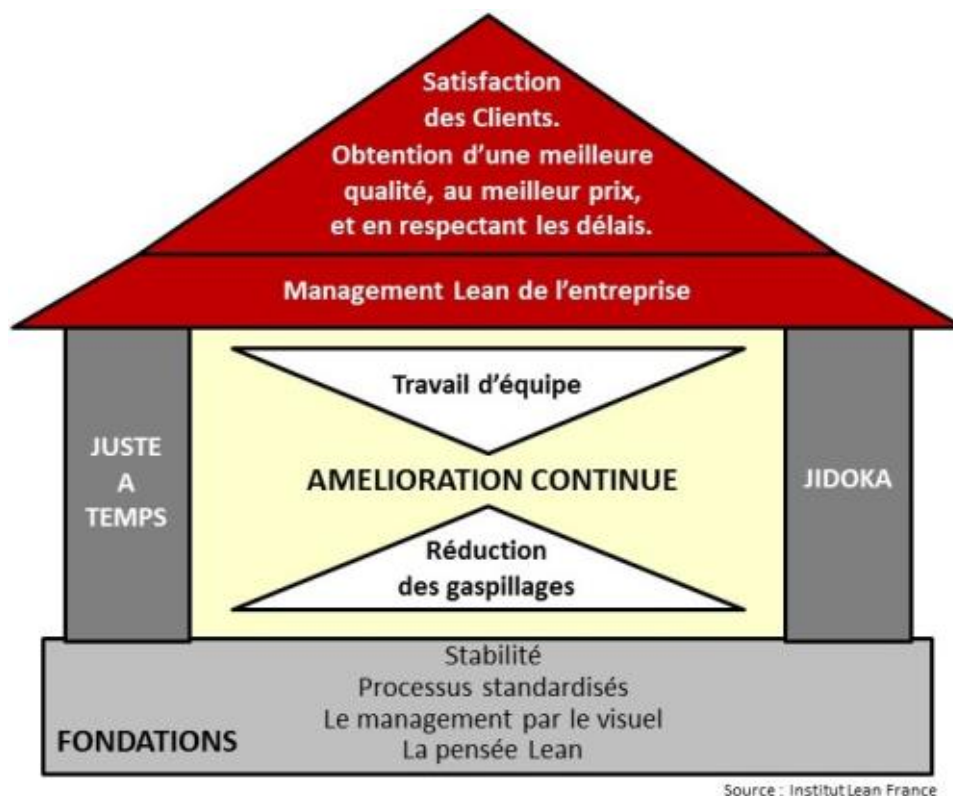


Figure 3: représentation sous forme de maison du lean management(12)

(1) L'étude des chaînes de valeur

La première étape nécessaire à la réduction de ces gaspillages est l'étude des chaînes de valeurs. Cela consiste à illustrer, analyser et améliorer l'ensemble des processus d'activité.

Le client s'intéresse simplement à la valeur du produit reçu ou du service fourni, toute notion d'effort apporté par l'entreprise ou la valeur ajoutée pour d'autres clients ne sera pas sa préoccupation.

Dans un premier temps, cela passe par la réalisation d'une cartographie de l'état actuel de l'ensemble des processus d'activité et des flux d'information associés de la réception des matières premières jusqu'à la livraison du produit fini au client.

Il faudra ensuite analyser notre cartographie en déterminant la valeur ajoutée pour le client de chaque processus afin de faire ressortir ceux à la plus forte valeur ajoutée d'un côté et ceux à la plus faible valeur ajoutée de l'autre.

Comme nous le présente l'arbre décisionnel de la figure 4, cette approche servira à identifier l'ensemble des processus n'apportant pas de valeur ajoutée à notre produit, parmi ces processus, certains sont essentiels tandis que d'autres demandent plus d'effort qu'ils n'apportent de valeur au client.

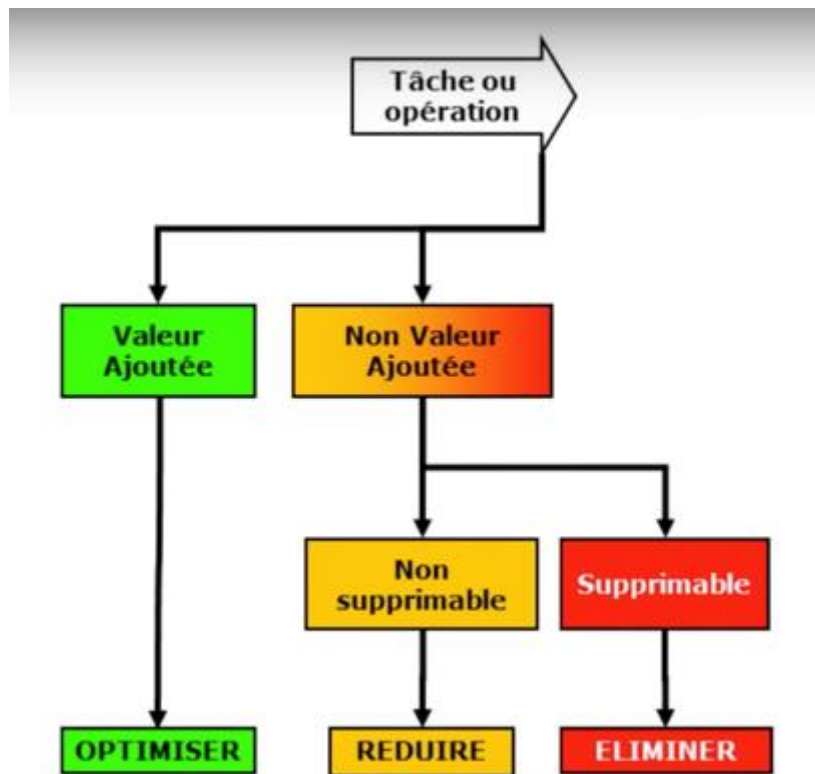


Figure 4: arbre décisionnel de l'étude des chaînes de valeur (13)

L'objectif principal sera de réorganiser nos processus afin d'éliminer ceux de faibles valeurs ajoutées s'ils sont jugés superflus et d'optimiser les autres par une réorganisation visant à simplifier et standardiser les processus, en donnant de la visibilité à ce qui est important dans chaque opération, privilégiant ainsi la valeur ajoutée et diminuant les opérations inutiles (14).

Dans la situation actuelle de nos processus, il y a énormément de gaspillages. Cette approche permet d'avoir une vue d'ensemble de notre système et nous permettra de mettre en lumière ces gaspillages.

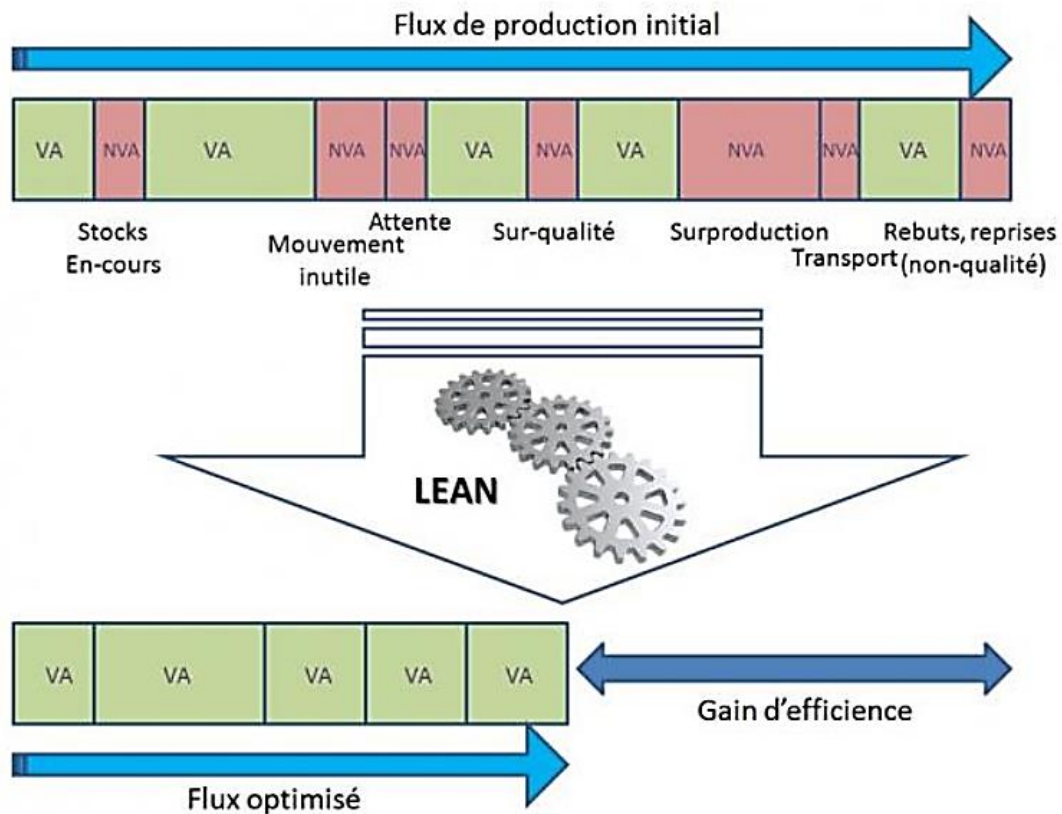


Figure 5: illustration d'un flux de production avant et après l'étude des chaînes de valeur (15)

Suite à la cartographie de nos processus, nous aurons donc trois cas de figure:

- Des processus superflus à supprimer
- Des processus à conserver tels quels
- Des processus à optimiser à l'aide d'outils Lean

A l'aide de divers outils de la méthodologie Lean, nous pourrions optimiser nos processus et réduire ainsi le plus possible les MUDA.

Par une approche par processus et l'étude des chaînes de valeurs, nous avons pu mettre en avant les MUDA permettant ainsi une meilleure utilisation des outils Lean qui nous permettront de réorganiser nos processus afin de former une nouvelle cartographie.

Présentation des 5S, outil Lean de management visuel à notre disposition :

⇒ **Les 5S :**

La méthode des 5S illustrée ci-dessous (Figure 6) est une méthode d'organisation de l'espace de travail (Figure 6).



Figure 6: illustration de la méthodologie 5S (16)

On l'appelle « 5S » en référence aux cinq opérations à mettre en œuvre :

- **Seiri = Débarasser**

L'objectif est d'alléger l'espace de travail. Cela passe par le débarras de ce qui y est inutile.

Il faudra donc au préalable hiérarchiser le matériel de travail en les classant selon leur fréquence d'utilisation par exemple.

- **Seiton = Ranger**

Le rangement permettra de rendre efficace l'organisation de l'espace de travail. Chaque matériel aura sa place et devra être rangé à sa place.

Il faudra donc au préalable aménager l'espace de travail de manière à pouvoir y ranger le matériel.

- **Seiso= Nettoyer**

Après avoir débarrassé l'espace de travail (bureaux, locaux, moyens de production etc...) de ce qui n'y a pas sa place et avoir rangé à leur endroit chaque outil, nous pouvons procéder au nettoyage.

Le nettoyage va nous permettre de travailler dans un espace propre dans une optique de sécurité du personnel et d'entretien des machines potentiellement présentes dans l'espace de travail.

- **Seiketsu= Ordonner**

Par la suite, il faudra ordonner les éléments de l'espace de travail pour prévenir la réapparition du désordre et le retour de la saleté.

- **Shitsuke= Être rigoureux**

Cela passe par une éducation aux 5S de tout le personnel concerné afin de créer une autodiscipline, une sensibilisation qui permettra à chaque personne de se sentir responsable du maintien d'un espace de travail propre et bien organisé.

Outre l'obtention d'un espace de travail bien organisé, l'objectif d'une mise en œuvre des 5S est la mise en place d'un management participatif qui sensibilisera le personnel à la philosophie d'amélioration de l'organisation du site.

(2) Le principe du Just-in-time

Le Just-in-time (Juste à temps en français) est une approche considérée comme un des piliers du Lean (17). Il prend place après la cartographie des processus et l'étude des chaînes de valeurs. Comme présenté précédemment, certains processus ont besoin d'être optimisés, cela peut passer par divers outils du Lean, comme le principe du juste à temps qui permettra de tirer les flux de production et de mettre en place une production en flux tendu.

Cette méthodologie consiste à produire ou à approvisionner le bon produit, au bon moment et au bon endroit. Cela passe notamment par un alignement de la production en fonction de la demande du client.

Cela permet d'éviter le surstockage ainsi que les encours afin de tirer le flux de production et ainsi de pouvoir mettre en avant les éventuels problèmes qualité de notre système de production qu'un surstockage pouvait atténuer. En effet, un surstockage permet de surmonter un éventuel problème qualité qui pourrait être récurrent. Au lieu de masquer les problèmes et d'ajouter un coût qualité à un problème récurrent, nous le mettons ici en exergue et nous n'avons pas d'autre choix que de le résoudre et d'éviter sa réapparition.

La première étape nécessaire à l'instauration d'une production basée sur une approche du JAT (Juste A Temps) consiste en l'étude de nos chaînes de valeurs. Il en découlera les processus sans valeur ajoutée ainsi que les processus à optimiser lorsqu'ils sont sources de goulots d'étranglement. Un goulot d'étranglement est une étape de notre processus qui aura la plus faible cadence. La cadence du processus qui le suit étant supérieure, cela créera un goulot dont nous souhaitons nous débarrasser pour avoir une cadence de production constante.

Une simplification du flux de production sera alors apportée par la mise en place d'une approche Lean afin de fluidifier le flux et de stabiliser nos processus de production.

La mise en place de l'approche du juste à temps repose sur 3 principes :

- L'instauration d'un flux continu :

Il s'agit ici d'obtenir un flux de production continu tout au long du processus de production, de l'approvisionnement en matière première jusqu'à la livraison du client. Cela passe par une suppression de toutes les zones tampon entre chaque process, et donc par la diminution du temps d'attente entre l'exécution de deux processus et les stockages/ en-cours associés.

Cette réorganisation se passe en interne au sein de notre système de production. Nous nous attaquons aux différents éléments qui bloquent le passage d'une étape à une autre créant ainsi des goulots d'étranglement.

Dans les faits, tous les obstacles à la succession des différents processus ne pourront pas être supprimés mais l'objectif est ici de les réduire au maximum. Nous aurons alors une succession fluide de nos processus.

- La maîtrise du temps Taktzeit (« durée de cycle » en Allemand), appelé temps TAKT :

Le temps TAKT correspond au temps nécessaire pour produire la commande du client. Le temps TAKT va rythmer la production en fonction de la demande du client.

Un temps TAKT sera calculé pour chaque opération. Nous aurons alors le temps idéal de chaque opération pour répondre aux besoins du client.

- Certaines de nos opérations possèdent un temps de réalisation supérieur au temps TAKT : Il faudra alors les optimiser pour que leur réalisation soit écourtée et qu'elle soit égale au temps TAKT.
- Certaines de nos opérations possèdent un temps de réalisation inférieur au temps TAKT : il sera alors possible de redistribuer une partie de la capacité de production vers des processus où le temps TAKT n'est pas atteint.

Il est donc question d'un lissage de notre production afin d'aligner notre productivité à la demande du client et d'éviter la création de goulot d'étranglement qui conduirait à une perte de temps et un stockage inutile.

Un goulot d'étranglement correspond à un processus A avec une cadence de production inférieure à un processus B lui succédant dans la chaîne de production. Le temps de réalisation du processus A n'est pas forcément supérieur au temps TAKT (auquel cas il s'agit d'une contrainte) mais ce sera le processus à optimiser pour améliorer la chaîne d'approvisionnement du client.

- La mise en place d'une production en flux tiré :

La mise en place d'une approche du flux tiré a pour objectif de réduire les délais de production et les coûts associés aux stocks et en-cours de fabrication en fluidisant les flux de production.

Cette approche peut faire appel à d'autres outils du Lean comme la méthode Kanban qui permettra d'instaurer cette approche par une méthodologie fonctionnant par étiquettes (voir paragraphe méthode kanban). Il s'agit après la méthode des 5S, d'une autre méthode de management visuel.

⇒ **La méthode Kanban :**

Kanban signifie « étiquette » en Japonais, il s'agit d'un outil fondamental du Juste à temps (18).

La méthodologie Kanban repose sur une production à flux tirés dépendant de la consommation du client (association du principe de la production en flux tendu avec celui du TAKT time). Cela passe donc par la limitation de la production d'un poste en amont par le besoin du poste en aval.

Cette méthode de gestion des stocks en fonction de la demande repose sur l'utilisation d'étiquettes définissant les besoins du client interne : on y retrouve les tâches à réaliser, le moment où il faudra les réaliser et ce qui a déjà été réalisé.

Ces étiquettes seront fournies par le client du processus qui la transmettra à son fournisseur, l'opération sera réalisée et l'étiquette sera renvoyée au client avec le produit du processus. Cette méthode est appliquée sur l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement créant ainsi un flux d'étiquette descendante suivant les matières premières (MP) et le produit

fini (FP) et remontant à la suite des opérations pour signalement au processus en amont les besoins du processus en aval.

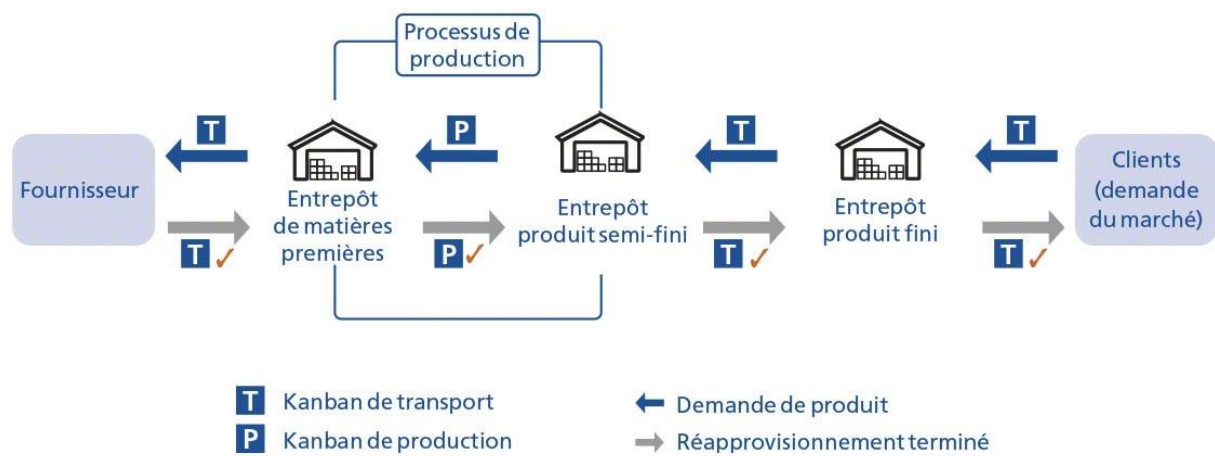


Figure 7: Exemple de l'utilisation de la méthode KANBAN au travers un flux de production (19)

La figure 7 illustre de manière simplifiée un système de production utilisant deux sortes de Kanban :

- Le Kanban de production : cette étiquette indique la quantité de produits devant être réapprovisionnée pour répondre aux besoins de l'échelon suivant de la chaîne d'approvisionnement.
- Le Kanban de transport : elle est utilisée pour demander la fabrication d'un produit.

L'exemple ci-dessus utilise donc la méthodologie Kanban pour définir les besoins de production et de réapprovisionnement associé.

Ce système permet une gestion de stock optimisée par la demande du client afin de limiter le plus possible les gaspillages liés à un surstockage ou à une surproduction et ainsi diminuer les coûts de stockage et de perte.

Le second intérêt est la détection possible d'un problème dans la production. En effet, si l'on constate un arrêt de la circulation des étiquettes, il y a problème au niveau de la chaîne d'approvisionnement, nous pourrions donc agir au plus vite pour solutionner le problème, éviter sa réapparition et relancer la production.

(3) Le principe du Jidoka

Avec la mise en place d'une production basée sur une approche du juste à temps, nous diminuons considérablement nos stocks et encours en tirant le plus possible notre flux de production.

Il découle de cela une diminution de notre stock de sécurité. En effet, avant la mise en place d'un tel système, les entreprises comptaient sur un surstockage pour subvenir aux besoins inattendus liés aux aléas de production.

Mais avec la mise en place d'une approche Lean, nous ne nous basons plus sur un stock de sécurité mais sur une amélioration de la qualité de nos processus pour rendre ce type de stock inutile et donc les limiter au maximum.

Pour cela, Le Toyota production system (TPS) de Taïchi Ohno fait référence au Jidoka, second pilier de la maison Lean avec le Juste à temps. Il ne s'agit donc plus de produire en masse mais de produire « au plus juste » en s'alignant à la demande du client et en recherchant le « zéro défaut ».

Comme montré ci-dessous, plus le défaut sera détecté tard, plus l'impact sur le lot et donc le coût associé de non-qualité sera élevé (figure 8). L'objectif est donc d'identifier un défaut sur le produit le plus tôt possible

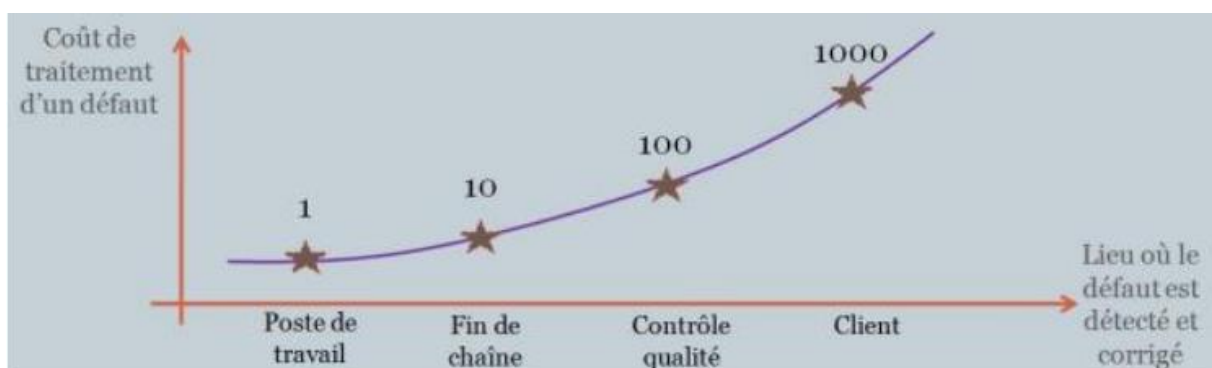


Figure 8: Courbe illustrant le coût d'un défaut selon le moment où il est détecté(20)

Le Jidoka repose sur la séparation homme-machine. Il faut se donner les moyens d'instaurer un système d'autonomation qui permettra aux machines d'arrêter le processus lors de la détection d'une anomalie. En effet, par cette approche d'arrêt systématique lors de la découverte d'une anomalie, nous réduisons l'impact qu'aurait eu le défaut sur l'ensemble du lot si un tel système n'était pas mis en place et nous pouvons alors rechercher, le plus tôt possible après la survenue de l'évènement, sa cause racine et résoudre le problème avant la reprise de l'activité (21).

L'application de l'autonomation peut s'appliquer comme ceci :

- Détection du problème et arrêt du processus par la machine
- Avertissement par un signal lumineux que la machine est en défaut suite à la détection d'une anomalie.
- Résolution du problème.

Les principaux objectifs du Jidoka sont :

- La diminution de l'occurrence d'anomalie en cours de production : nous diminuons ainsi les coûts de non-qualité.
- L'augmentation de la productivité par la diminution des gaspillages et la libération de ressource en donnant plus de flexibilité aux opérateurs.
- L'augmentation de la fiabilité du processus
- Optimiser la sécurité au poste de travail par la diminution de la manipulation des machines par les opérateurs.

⇒ Exemple d'un outil Lean appliqué au Jidoka : Le poka yoké

Dans une optique de recherche du zéro défaut, le poka yoké (ou détrompeur) est un système, le plus souvent mécanique, qui va permettre d'empêcher l'occurrence d'un défaut (22).

Ci-dessous, une représentation simpliste du concept du poka yoke nous montre comment cela fonctionne (figure 9). Afin d'éviter qu'une forme « étoile » soit insérée par erreur dans un

récepteur « carré », un détrompeur est ici utilisé, il s'agit d'un réceptacle ne pouvant accueillir que la forme souhaitée, ici un carré.

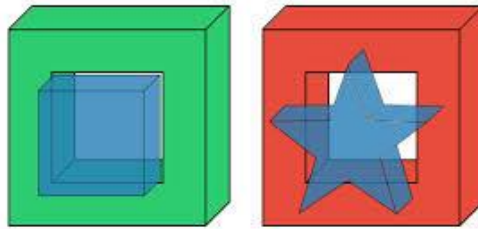


Figure 9: Illustration d'un détrompeur, seule une forme carré peut être ici insérée (23)

Ce sont souvent des systèmes peu coûteux, très efficaces basés sur la simplicité et l'ingéniosité.

La mise en place de ce dispositif pour un défaut en particulier :

- Empêchera la création du défaut : par exemple, la surbrillance en bleu d'un dossier de lot pourra mettre en surbrillance les zones à remplir par l'opérateur au cours de la production et permettra d'empêcher tout oubli de remontée d'informations (contrôle en cours de fabrication (IPC, in process control), paramètres critiques etc...) essentiel à la libération d'un lot.

OU

- Arrêtera la production lors de la détection du défaut : par exemple, des caméras peuvent être installées sur ligne de production. Ces caméras auront pour fonction de détecter un ou plusieurs défauts présents sur le produit semi-fini ou fini (gélule vide, manque notice, étui abîmé, etc...)

Ces installations permettront donc d'empêcher la production d'un défaut, qu'il soit généré par l'opérateur ou par une machine et permettront à notre process de gagner en robustesse.

(4) Le principe du Kaizen

Suite à la réduction des gaspillages liés à la surproduction par la méthode du juste à temps, on atteint un niveau de stock bas, les stocks de sécurité censés assurer la continuité de la production pour le client n'existent plus ou du moins se retrouvent fortement diminués.

Face à cette optimisation de la chaîne de production, l'amélioration de la qualité est essentielle pour éviter tout retard de production et justifier le modèle que nous avons mis en place.

En plus de l'objectif du zéro défaut initié par le concept du Jidoka, la philosophie Kaizen va permettre d'ancrer une démarche d'amélioration continue dans l'entreprise afin de d'éduquer chaque collaborateur et collaboratrice à l'amélioration de la qualité du travail fourni.

Le Kaizen est donc une philosophie qui promeut l'implantation d'une stratégie de développement des ressources humaines pour atteindre un ancrage pérenne d'une démarche du progrès continue dans l'entreprise et assurer la survie et l'amélioration du système découlant d'une approche lean manufacturing (24).

La responsabilisation des travailleurs et travailleuses est essentielle car ils seront les acteurs du modèle Kaizen. Le just-in-time tirant les flux et le jidoka diminuant l'occurrence des défauts sont deux piliers qui permettront de créer des temps d'attentes à la main d'œuvre qui pourra alors gagner en flexibilité, être polyvalent dans les tâches qui lui seront confiées ce qui lui permettra de pouvoir travailler sur des projets Kaizen.

L'objectif est d'apporter les connaissances nécessaires à une organisation pour lui permettre de s'améliorer par elle-même.

La philosophie Kaizen va se concrétiser par des chantiers d'amélioration continue de taille variée, petit (Kaizen), moyen (Jishuken) ou gros (Kaikaku). La gestion et le pilotage de ce processus d'amélioration continu se base sur la roue de Deming ou PDCA pour (25):

- Plan : Définition du contexte, des objectifs et du plan d'exécution
- Do : Analyse et définition des améliorations. Implantation des améliorations.

- Check : Evaluation de l'efficacité des implémentations.
- Act : Standardiser les opérations et/ou redéfinition des objectifs.

Chaque amélioration sera évaluée dans le temps et le système sera en permanence remis en question pour ne pas tomber dans un immobilisme et instaurer une boucle de progrès.

L'objectif d'implémenter une philosophie Kaizen dans une organisation est :

- La diminution des coûts liés aux améliorations mises en place
- Une diminution du délai de production
- Une amélioration de la sécurité du personnel
- Une amélioration de la qualité.

La philosophie Kaizen possède donc une place centrale dans l'instauration d'une démarche Lean Manufacturing au sein d'une organisation, augmentant la robustesse de l'entreprise.

2. Le 6 Sigmas

a) Principe général

La méthode 6 sigma est une méthode orientée qualité dont le principe est de réduire le plus possible la variabilité des processus de production dans le but de tendre vers le zéro défaut (26).

Cette méthode est née en 1986 chez Motorola. Contrairement à une méthodologie Lean, nous ne nous attaquons pas aux gaspillages mais directement aux processus qui possèdent une variabilité de résultat trop importante.

Le but de la mise en place d'une telle méthode est de réduire la variabilité de paramètres définis et donc l'occurrence de défauts sur le produit.

Cela passe par une approche statistique de nos processus. Au travers une moyenne mesurée grâce aux résultats des différents paramètres définis, une tolérance sera attribuée selon un nombre d'écart type afin de donner un espace de tolérance à nos résultats et un objectif à atteindre.

Au travers la méthode du 6 sigma, nous avons pour objectif de diminuer la variabilité du processus en nous attaquant aux causes communes de variations. Les causes communes

sont les sources de variation systématiquement présentes dans nos processus provoquant une variabilité suivant une loi normale.

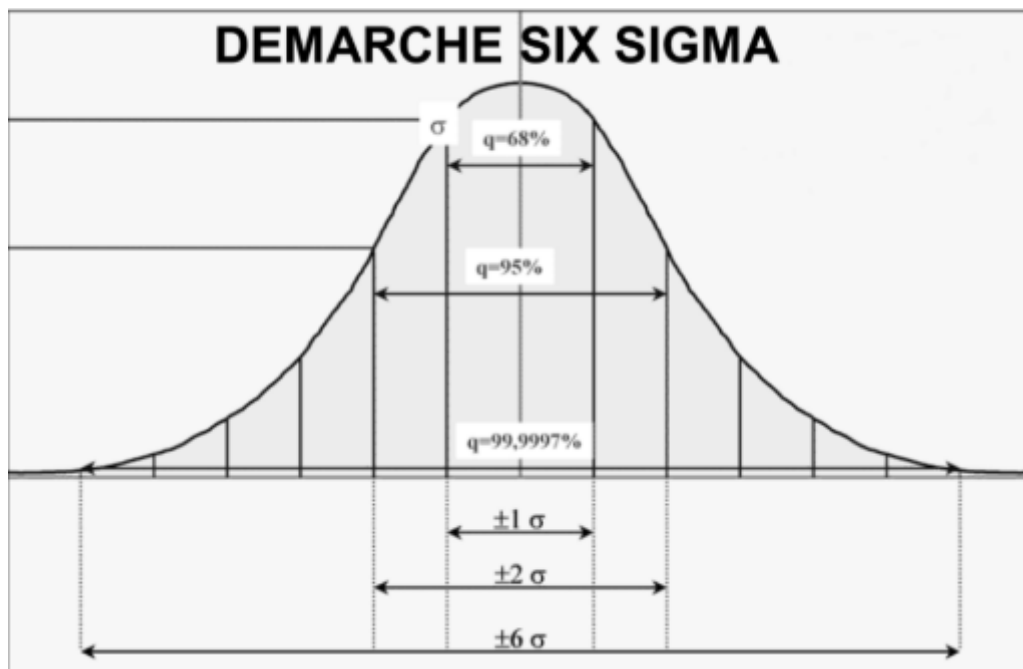


Figure 10: illustration de la méthode 6 sigmas (27).

La figure 10 nous explicite le résultat de la méthode 6 sigma. Dans le cadre de la loi normale, « Six sigmas » représente une dispersion de nos valeurs à l'intérieur d'un espace de plus ou moins 6 fois l'écart type par rapport à une moyenne. C'est-à-dire que 99.9997% de nos valeurs se situent dans un intervalle de plus ou moins 6 sigmas par rapport à une moyenne.

Pour un million d'unités, nous aurons donc 3.4 défauts. L'objectif d'une variabilité comprise entre +/- 6 sigma n'est pas réalisable par toutes les entreprises, c'est pourquoi cet objectif devra être défini en fonction des possibilités et des ressources pouvant être fournies et par rapport à la demande du client. La plupart des entreprises de l'industrie pharmaceutique suivent un objectif de 3 ou 4 sigmas.

En diminuant la tolérance de dispersion (c'est-à-dire en augmentant le nombre de sigma) nous diminuons la variabilité des résultats d'un processus. Lorsque le processus arrive à suivre une telle méthode et atteindre de tels objectifs, nous diminuons considérablement la probabilité de voir survenir un/ plusieurs défauts inhérents au processus.

b) Objectifs

L'objectif principal de l'application de cette démarche est la satisfaction client. Au travers de sa mise en place, nous réduisons la variabilité de nos processus et donc nous nous assurons d'apporter une qualité constante à notre client. Nous allons vers un objectif du zéro défaut par une diminution de variabilité (28).

Par ailleurs, un processus avec une variabilité des résultats réduite permettra à l'entreprise de diminuer les coûts de non-qualité liés aux nombreux rebuts que génère un processus avec une variabilité des résultats élevés.

L'objectif est donc d'améliorer drastiquement la capacité de nos processus et de diminuer l'occurrence de défauts en cours de production.

La capacité est une mesure statistique permettant d'évaluer la faculté d'un processus à produire dans des limites spécifiées (29).

c) Mise en place du 6 sigma

Le six sigma est une méthode de management de l'amélioration qui repose sur plusieurs outils, le principal étant la méthode DMAIC.

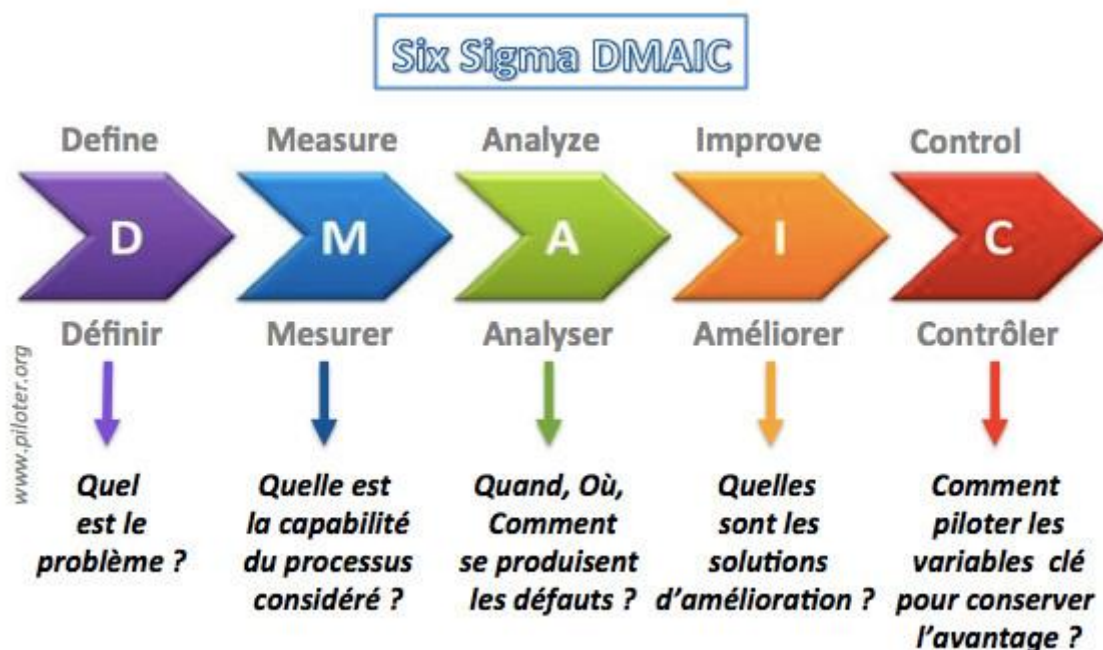


Figure 11: représentation de la méthode DMAIC (30)

Comme illustré ci-dessus, cette méthode s'articule autour du sigle DMAIC, chacune des lettres correspondant à une étape (30) (figure 11):

- Define
- Measure
- Analyze
- Improve
- Control

(1) Define

La première étape de la mise en place d'une démarche 6 Sigma dans une entreprise est la détermination des attentes du client. Il faudra en effet connaître les attentes du client dans le but de détecter les processus n'y répondant pas et de définir les objectifs à instaurer pour ceux-ci. Ces attentes sont généralement définies dans le contrat qualité qui lie le fournisseur au client.

A l'aide par exemple d'une cartographie de nos processus, nous pourrions mieux les comprendre et identifier les problèmes inhérents à ceux-ci.

Après l'identification des sources de défauts et des axes d'amélioration, nous devrions les prioriser pour savoir celui que l'on traitera en premier, une cause racine qui engendrera une multitude de défauts sera par exemple priorisée par rapport à une cause racine qui n'engendrera qu'un type de défaut.

Pour aller plus loin, il faudra connaître les attributs qualité critiques mesurables, paramètres qui permettent d'apprécier la qualité de notre produit. Une telle démarche peut donc s'inscrire au cours du développement d'un produit, dans une optique d'un projet Quality by Design (approche prônant la mise en place de procédés de fabrication par la connaissance scientifique et la gestion du risque qualité), en amont du début de sa production (31).

A partir de cette étape, nous aurons défini le ou les problèmes prioritaires à traiter, les paramètres à suivre pour apprécier la résolution du ou des problèmes et les objectifs à atteindre pour confirmer cette résolution.

(2) Measure

La deuxième étape d'une démarche DMAIC est l'étape « Measure » qui consiste en la collection de données permettant d'évaluer la performance actuelle de nos processus ainsi la variation de cette performance.

L'objectif de cette étape est donc de faire un état des lieux de la performance de nos processus. Cela passe par l'évaluation de leur capacité.

La capacité d'un process sert à quantifier l'aptitude dans le temps d'un processus à produire des résultats de paramètres mesurables à l'intérieur d'un intervalle de tolérance.

- Evaluation de la capacité d'un processus :

Deux indicateurs vont permettre d'apprécier la capacité d'un processus (32):

Cp : cet indicateur est basé sur la comparaison de la performance d'un processus attendue par le client à celle obtenue par l'entreprise.

Cpk : cet indicateur va permettre d'évaluer la dispersion des données de sortie d'un processus.

La variabilité de notre processus sera égale à la somme de la variabilité du système de mesure ainsi que celle du procédé.

$$C_p = IT / DO = (T_s - T_i) / 6\sigma$$

où

- IT est l'Intervalle de Tolérance,
- DO est la Dispersion Opérationnelle,
- T_s et T_i sont respectivement la valeur supérieure et inférieure de tolérance
- σ est l'écart type des valeurs mesurées.

L'indice de Capabilité du moyen de production est considéré acceptable lorsque $C_p \geq 1$

Capable si DO est contenu dans l'IT

L'IC regarde la réponse du procédé et le compare par rapport à l'IT fixé (si juste capable $C_p = 1$). Si $C_p < 1$ process pas capable

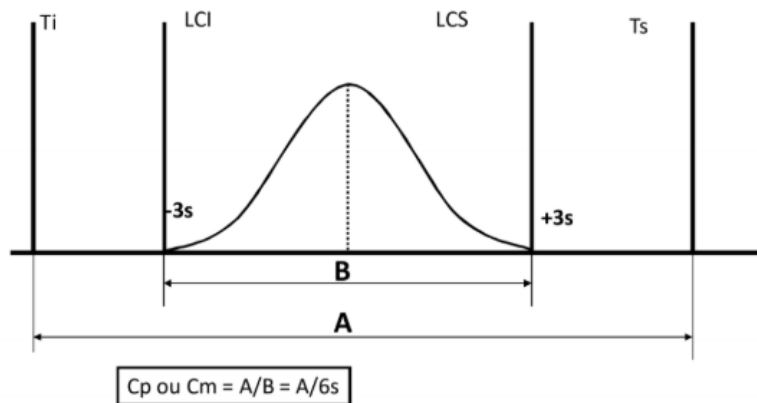


Figure 12: méthode de calcul de la capabilité d'un processus (33)

Pour calculer le C_p (indice de capabilité d'un procédé) il faudra s'assurer que notre procédé est bien centré, c'est-à-dire que les résultats sont dispersés selon la loi normale. La capabilité de notre procédé sera acceptable s'il est ≥ 1 . L'exemple ci-dessus représente un processus avec une capabilité supérieure à 1, et une dispersion comprise entre $\pm 3 \cdot \sigma$. Le processus est donc capable à 3 sigmas (figure 12).

(3) Analyze

Après avoir fait l'état des lieux de nos processus en terme de variabilité et de satisfaction clients, nous pourrions nous pencher avec l'étape « analyse » sur la cause d'une capabilité non acceptable par l'entreprise.

L'objectif est donc d'identifier les principales causes afin d'identifier les axes d'amélioration et rendre les process robustes et capables.

Pour cela, nous pouvons utiliser plusieurs outils qualité : diagramme de Pareto, brainstorming, diagramme d'Ishikawa etc.. (Cf. partie B).

À la suite de cette étape, nous aurons donc mis en évidence les principales causes qui devront servir d'axe d'amélioration de nos processus.

(4) Improve

Après avoir identifié les principales causes racines qui rendent un processus insuffisant en terme de capacité, il faut les supprimer afin d'obtenir d'atteindre les objectifs fixés.

Des solutions d'amélioration ainsi que la manière de les appliquer seront, dans un premier temps, définies par le groupe de travail. Plusieurs solutions sont proposées et seules les plus optimales seront conservées.

Pour cela, des études de faisabilités ainsi que des analyses de risque seront réalisées pour chaque solution afin de juger, avant leur application, si elles sont applicables et leurs impacts potentiels sur les paramètres critiques de notre produit.

Des essais pourront alors être effectués afin de tester l'efficacité à petite échelle des solutions choisies.

Si ces tests et études se révèlent concluants, les actions sélectionnées seront par la suite mises en place par le groupe de travail au sein de l'entreprise.

(5) Control

L'étape « control » consiste en la mesure de l'efficacité ainsi qu'au suivi des mesures mises en place.

L'objectif est, par le suivi d'indicateurs préalablement définis, de s'assurer de l'efficacité dans le temps des solutions mises en place et, si cette efficacité se retrouve moins évidente que prévue, de réagir rapidement afin de trouver des solutions complémentaires permettant d'atteindre le niveau d'exigence demandé.

L'objectif de cette étape est de maintenir la maîtrise du processus. Il s'agit donc d'un exercice de pilotage réalisé en suivant le tableau de bord établi lors de l'étape « mesure » qui aura pour but de s'assurer du maintien de la capacité de notre processus dans le temps.

Par la suite, le pilotage du processus sera rendu aux responsables d'origine de celui-ci.

3. Le Lean 6 Sigma

a) Principe général

Le Lean six sigma correspond à une méthodologie se basant sur la combinaison du Lean et du Six Sigma. Il s'agit donc de mettre en place une méthode permettant d'atteindre à la fois les objectifs du lean et du 6 sigmas, deux méthodologies axées sur les processus et centrées sur la satisfaction client.

La méthodologie du Lean 6 sigma permet d'atteindre à la fois les objectifs du lean et du 6 sigma, c'est-à-dire :

- Réduction des gaspillages
- Diminution des variations intrinsèques à nos processus
- Réduction de la rigidité de nos processus.

La juxtaposition de ces deux approches permettra de répondre pleinement aux attentes client en termes de coût, de délai et de qualité en alliant optimisation de l'organisation, des performances et du rendement.

b) Les niveaux de certification de la méthodologie du Lean 6 Sigma

Afin de s'assurer qu'un employé est apte à la maîtrise et à l'application d'une méthodologie Lean 6 Sigma, un système de certification basée sur des formations existe. Il est composé de 5 niveaux reflétant pour chacun d'entre eux le niveau de compétence de l'employé vis-à-vis de la méthodologie : white belt, yellow belt, green belt, black belt, master black belt (34).

Ces niveaux de certification s'obtiennent en suivant des formations proposées par un grand nombre de certificateurs et sont reconnus entre les différentes entreprises.

(1) White belt (ceinture blanche) et Yellow belt (ceinture jaune)

Il s'agit des deux premiers niveaux de compétence à la méthodologie. Ces niveaux de connaissances ne nécessitent pas de certification, l'employé aura acquis les connaissances et

les outils de base du lean six sigma et sera capable d'apporter son aide à l'atteinte des différents objectifs.

(2) Green Belt (ceinture verte)

En plus des bases de la méthodologie, un employé certifié green belt connaîtra, l'outil DMAIC permettant de mettre en place la méthodologie, il sera alors capable de piloter des projets Lean 6 sigma à petite échelle.

(3) Black Belt (ceinture noire)

Un employé certifié Black Belt aura une maîtrise complète de principes, outils et sera en mesure de piloter des projets plus conséquents. Par ailleurs, c'est lui qui certifiera les futurs green belts.

(4) Master black belt :

Garant du respect de la démarche de la méthodologie, les masters black belt seront des mentors qui donneront la marche à suivre à la mise en place de la méthodologie à une échelle systémique dans l'entreprise.

B. Système de traitement des déviations et amélioration continue

1. Qu'est-ce qu'une déviation ?

Une déviation est une entorse non planifiée, imprévue, limitée dans le temps et ne se rapportant qu'à un lot par rapport à ce qui a été prédéfini.

Explication :

Dans le cadre de la production d'un lot, chaque étape répondant à un protocole préalablement défini, est réalisée par un personnel qualifié et formé et est tracée au sein de documents d'enregistrements.

Ce système est décrit au sein du système de management de la qualité de tout organisme désireux de s'inscrire dans une démarche qualité. En effet, en réponse aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) et à l'ICH Q10, il est nécessaire de mettre en place un système harmonisé permettant :

- D'assurer la réalisation du produit
- D'établir et de maintenir une phase de maîtrise
- De faciliter l'amélioration continue

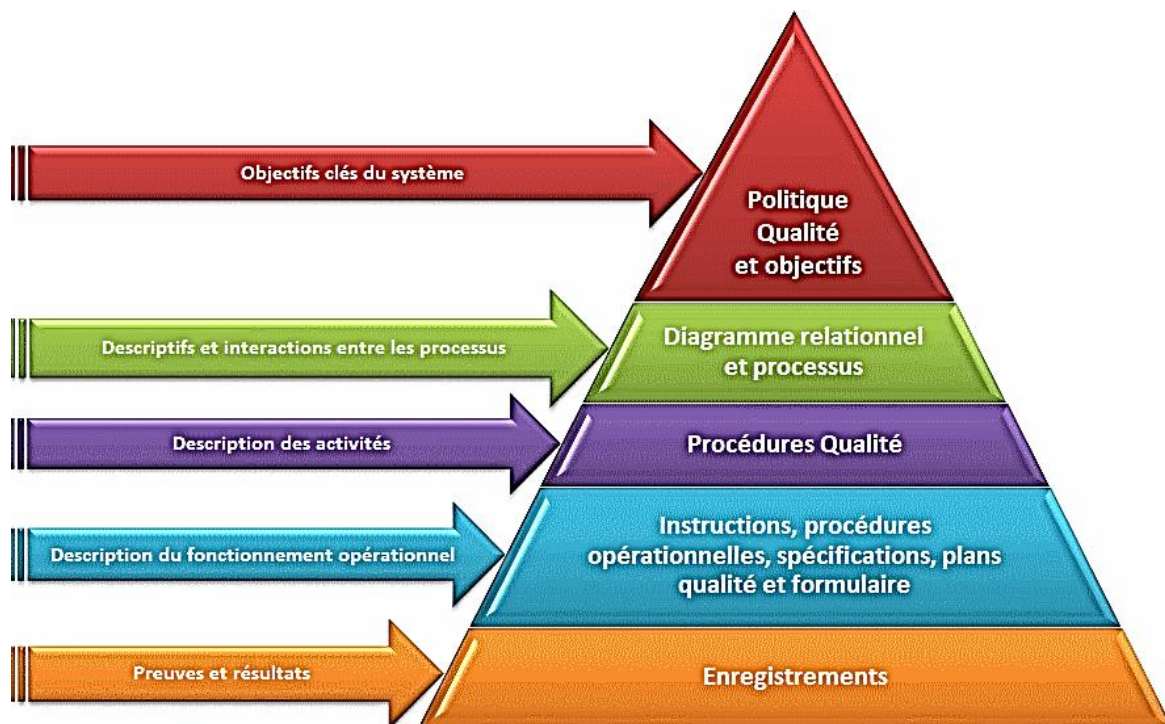


Figure 13: illustration de la pyramide documentaire (35)

La pyramide documentaire ci-dessus s'illustre concrètement par une cartographie complète des activités de l'organisme décomposée en processus interfacés les uns avec les autres et en sous-processus (figure 13). Chaque processus sera décrit au sein d'une procédure spécifique et au sein d'instructions dans le cadre de processus opérationnels (« écrire ce qui doit être fait »). Pour chaque processus de réalisation, la traçabilité sera assurée par la mise en place de documents d'enregistrement (« écrire ce qui a été fait »).

Cette organisation va permettre d'implanter un système de management de la qualité (SMQ) permettant de réaliser un produit de qualité, satisfaisant les exigences du client et dont l'efficacité sera vérifiée par le biais d'audit, indicateurs de performance, revue qualité et tout autre outil qualité à notre disposition.

Dans le cadre d'un système de management de la qualité performant, chaque processus doit conduire à des données de sorties définies et constantes.

Toutefois, lorsqu'un processus de réalisation ou un résultat obtenu ne correspond pas à ce qui a été préalablement défini ou attendu, nous sortons de la zone de maîtrise de la qualité de notre produit, il s'agit alors d'une déviation.

Comme illustré ci-dessous, les origines des causes racines pouvant conduire à un écart vis-à-vis du résultat attendu en sortie de processus sont nombreuses (figure 14).

Complexité des process industriels et sources de variabilité

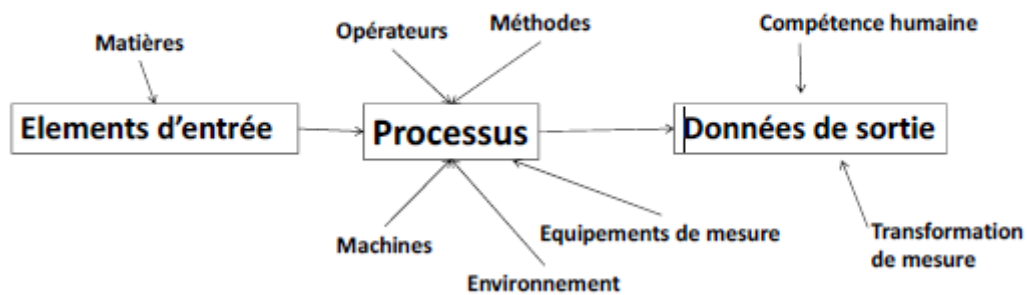


Figure 14: illustration des causes racines pouvant faire dévier le processus de son fonctionnement normalement défini

Elles peuvent se regrouper en 5 catégories :

- La méthode
- Le matériel
- La matière
- Le milieu
- La main d'œuvre

2. Pourquoi mettre en place un système de traitement des déviations ?

a) *Règlementation*

La mise en place d'un système de gestion des déviations est tout d'abord une obligation réglementaire des bonnes pratiques de fabrication.

Le guide des bonnes pratiques de fabrication stipule que « ***toutes les déviations significatives sont enregistrées de façon détaillées et examinées, dans le but d'en déterminer la cause et de mettre en œuvre des actions correctives et préventives appropriées*** » (cf. Chapitre 1.8 des BPF)

Par ailleurs, dans l'annexe 16 des BPF il est écrit : « ***la déviation doit faire l'objet d'une enquête approfondie et la cause principale doit être corrigée. [...] L'impact doit faire l'objet d'une évaluation selon un processus de gestion du risque qualité, par le biais d'une méthode appropriée*** »

L'organisme devra au sein de son système de gestion des déviations inclure la recherche de la cause racine ayant entraîné cet événement inattendu ainsi qu'analyser l'impact potentiel sur le produit par une approche basée sur le risque.

b) Traçabilité

Le second enjeu de la mise en place d'un tel système est d'enregistrer chaque évènement pouvant avoir un impact direct ou indirect sur la qualité du produit. L'accumulation de données est l'opportunité pour l'organisme d'accroître son espace de connaissance, vis-à-vis du produit, des procédés de fabrication etc... En effet, les investigations réalisées dans le cadre des déviations nous en font apprendre davantage sur le produit dans sa globalité.

Une bonne traçabilité permettra également de situer chronologiquement un lot en cas d'évènement post-libération (par exemple, investigation lancée après une augmentation de l'incidence du défaut nécessitant la prise d'information sur tous les lots concernés par ce défaut) et/ou de lier une réclamation reçue à une déviation survenue sur un même lot.

c) Amélioration Continue

Le processus de déviation est une entrée possible dans le système d'amélioration continue de l'organisme. En effet, une déviation peut, selon des conditions définies au préalable par l'organisme, nécessiter l'ouverture d'une CAPA (de l'anglais, corrective action preventive action : action corrective et préventive).

L'objectif principal d'une CAPA ouverte à la suite d'une déviation est la mise en place d'une ou de plusieurs actions correctives dont l'objectif principal est d'empêcher que l'évènement ayant conduit à l'ouverture de la déviation ne se reproduise.

De facto, au fur et à mesure de la survenue d'évènements indésirables, la mise en place d'actions correctives va améliorer la performance des processus et la fiabilité du système de management de la qualité (SMQ).

3. Présentation du processus « gestion des déviations » en place sur le site de Mylan Mérignac.

a) Déviation

(1) Cartographie

La figure ci-après est une représentation graphique du processus de gestion des déviations de MYLAN dans sa globalité (figure 15). La représentation suit la forme d'un SIPOC, diagramme permettant l'illustration des informations entrantes et sortantes d'un processus ainsi que sa gestion et les processus supports :

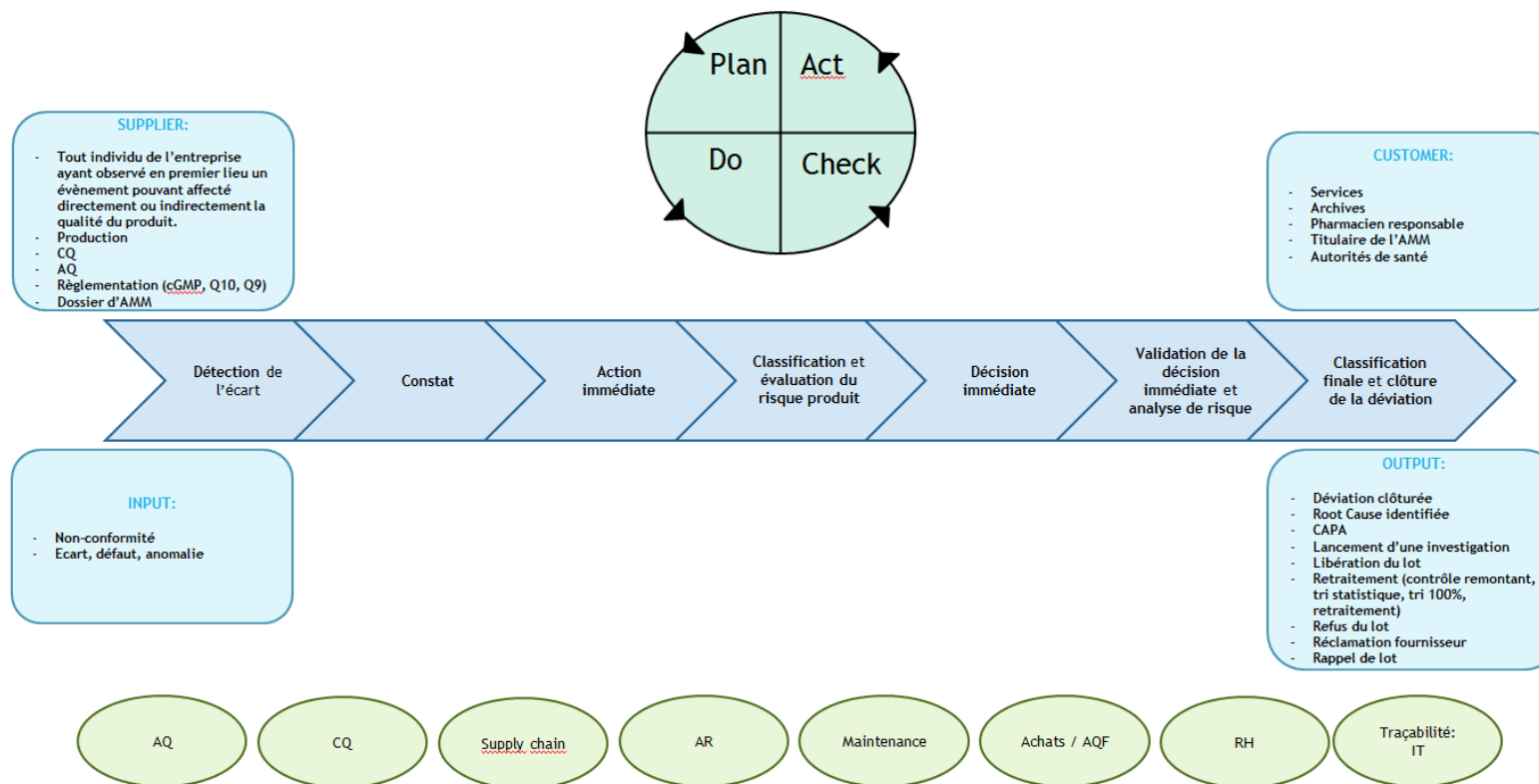


Figure 15: Diagramme du processus gestion des déviations

- Supplier : Les fournisseurs d'information, de produit etc...
- Input : Les données entrantes, les matières réceptionnées au début de notre processus
- Process : Le processus étudié découpé en sous processus
- Output : Les données sortantes de notre processus : information, produit etc...
- Client : Le client de notre processus.

(2) Explication du processus

Un évènement pouvant affecter directement ou indirectement la qualité du produit peut arriver n'importe où et à n'importe quel moment. C'est pour cela que l'ouverture d'une déviation est de la responsabilité de chaque personne travaillant sur le site dans la mesure où il a la possibilité de se connecter au progiciel « Qubes ». Le progiciel Qubes est le progiciel permettant la gestion documentaire, la gestion des déviations ainsi que la gestion des changements sur le site de Mylan Mérignac.

L'individu qui aura détecté l'écart devra en effet lancer la démarche à partir du logiciel Qubes. Un formulaire sera ainsi généré dans le but d'être complété par les différentes parties concernées.

- **Niveau 1 :**

La première nécessité est la description de l'évènement survenu, la personne fera un constat synthétique et compréhensible du problème survenu afin de faciliter la suite de son traitement par les autres personnes concernées ; il s'agit du niveau 1 du traitement de la déviation.

Ce constat reprendra des éléments clefs nécessaires à la bonne compréhension du défaut, notamment :

- La localisation : Date et lieu de la survenue, service concerné.
- Le produit : Désignation (nom du produit / format / code PF), n° de lot, quantité concernée
- Les informations relatives au fournisseur ou au transporteur si cela concerne l'un des deux.
- La description de l'évènement : que s'est-il passé ? A quel moment ?

L'observateur devra ensuite remplir la partie action immédiate car en cas de survenue d'un événement indésirable, il faut réagir le plus rapidement possible afin de limiter le potentiel impact de l'évènement sur le produit.

L'information sera remontée à son responsable hiérarchique et ils décideront ensemble ou avec le service Assurance Qualité (AQ) de l'action à réaliser immédiatement pour limiter les potentielles conséquences.

Les informations relevées seront par exemple :

- Les actions mises en œuvre (arrêt de la ligne, contrôle remontant ...)
- Le nombre d'unités isolées pour attente de décision
- Les causes à l'origine de l'évènement si elles sont déjà identifiées
- Le lieu où sont trouvables les échantillons prélevés s'il y a eu échantillonnage.
- Les interventions techniques si elles ont eu lieu.

Cela permettra à la personne qui continuera de traiter la déviation d'avoir le maximum d'information à sa disposition.

- **Niveau 2 :**

Une fois le niveau 1 complété, la déviation est transmise au responsable hiérarchique.

Sa première tâche sera de vérifier les informations mentionnées en amont par l'observateur. Une fois s'être assuré que les informations précédemment apportées sont exactes, il devra compléter la partie « risque produit ».

Cette étape est dédiée au risque produit, c'est-à-dire à l'impact du défaut sur la qualité du produit. Le responsable devra préciser :

- Si une ou plusieurs causes racines ont été identifiées
- La récurrence ou non du défaut
- L'impact potentiel que l'évènement a sur les lots précédents
- Les opérations de contrôles supplémentaires réalisés sur la ou les parties du lot potentiellement impactées : contrôle remontant, tri statistique, contrôle à 100% etc....
- Le nombre d'unités mises en S (Statut refusé du produit)
- Les opérations techniques réalisées ou programmées
- Si une enquête a été ouverte.

- **Niveau 3 :**

Le niveau 3 est sous la responsabilité du responsable département concerné qui devra :

- Confirmer les informations précédemment fournies
- Statuer sur le devenir du lot (utilisation en l'état, contrôle statistique, refus partiel, refus total...) et éventuellement proposer une CAPA à son niveau.

- **Niveau 4 :**

Enfin, avant de clôturer la déviation, elle sera transmise au niveau 4 pour investigation (si nécessaire), validation de la décision immédiate, classification et rédaction d'une analyse de risque.

Cette étape est sous la responsabilité des Techniciennes AQ qui la transmettront à leur tour au pharmacien libérateur pour libération ou refus du lot.

L'analyse de risque se base sur la gravité, la fréquence de survenue et la détectabilité du défaut. A l'aide d'une grille de cotation, le technicien AQ évaluera le risque et attribuera un score qui conditionnera la nécessité d'ouverture d'une CAPA ou non. Une CAPA devra être ouverte dans le cas où le score est supérieur à 45.

b) Investigation

Dans le cas où la « root-cause » d'une déviation n'est pas identifiée, une investigation sera ouverte par décision du service AQP.

Il peut s'agir d'une déviation jugée suffisamment critique pour ne pas être clôturée sans découvrir l'origine du défaut ou bien d'une déviation dont l'analyse de risque a révélé la nécessité d'ouvrir une CAPA.

Cette décision de priorisation du traitement des déviations et l'ouverture non-systématique d'une investigation s'inscrit dans un contexte où le service AQP ne peut pas se permettre de lancer un processus d'investigation complet pour chaque déviation, une

évaluation du risque est alors réalisée pour s'assurer que le lot est conforme et que la qualité du produit n'est aucunement mise en cause, tandis que le processus d'investigation ne sera déclenché qu'en cas de nécessité.

(1) Présentation de la méthodologie

Le processus d'investigation suit la méthodologie du Lean 6 sigma et plus particulièrement la résolution de problème associée à la démarche DMAIC (define, measure, analyze, improve, control).

Il s'agit d'une méthodologie qui nécessitera la formation d'une « task-force », c'est-à-dire un groupe de travail pluridisciplinaire regroupant les différents services concernés par le problème ainsi que des services supports pouvant apporter leur savoir-faire dans le but d'identifier l'origine du défaut.

Les moyens de restitution des résultats de la démarche sont divers, il peut s'agir d'un document présenté sous forme de rapport d'investigation, d'un rapport A3 etc...

La démarche DMAIC se compose de 5 étapes successives qui permettent de mener méthodiquement l'investigation avec l'utilisation en support d'outils qualité :

- Define :

La première étape de cette méthodologie de résolution de problème en groupe consiste à expliquer le contexte dans lequel le problème est survenu. Il s'agit d'une description détaillée du problème comprenant notamment la description du produit, les différentes déviations associées au défaut ainsi que leurs dates de survenue.

- Measure :

Cette méthode reposant sur de l'analyse de données à l'aide d'outils qualité, il est donc essentiel d'effectuer une collecte de données dans le but de les centraliser et de les exploiter.

Cela peut être par exemple des historiques de déviations, de matières premières utilisées, l'étude d'une formulation, la centralisation de paramètres relevés sur un certain nombre de lots, un historique des changements effectués sur un procédé de fabrication etc...

Les informations collectées seront retranscrites sous forme de tableau, schéma, flowchart, graphique... tout support regroupant de manière claire et compréhensibles les informations pouvant être utilisées par la suite.

- Analyze:

Il s'agit ici de l'analyse des données récoltées à l'étape précédente. L'objectif est de déterminer la ou les causes racines à l'origine du problème. A l'aide d'outils qualité, plusieurs root causes potentielles seront établies et seront par la suite étudiées afin d'éliminer les moins probables et de mettre en avant les plus pertinentes.

Une fois la ou les causes racines identifiées, le processus d'investigation sera achevé, les étapes « improve » et « control » de la démarche DMAIC n'appartenant pas au processus d'investigation.

(2) Présentation de quelques outils qualité

- Le QQQQCCP:

Cet outil peut être utilisé à l'étape « define » ou « measure ». Son objectif principal va être de décrire la nature du problème rencontré à l'aide de 7 questions :

- **Quoi ?** : De quoi s'agit-il ?
- **Qui ?** : Qui est concerné ?
- **Où ?** : Où cela se produit-il ?
- **Quand ?** : Quand cela survient-il ?
- **Comment ?** : Comment procède-t-on ?
- **Combien ?** : Combien de fois cela se produit-il ?
- **Pourquoi ?** : Pourquoi cela se passe-t-il ainsi ?

- Le Brainstorming :

Il s'agit d'une méthode de réflexion collective et créative de résolution de problème.

- La méthode des 5M :

A l'aide d'une méthodologie axée sur 5 domaines (matériel, méthode, main d'œuvre, matière, milieu), il est ici question de lister toutes les causes potentielles du problème. Graphiquement, les résultats de la méthodologie sont représentés, comme l'illustre la figure 16, sur un diagramme d'Ishikawa :

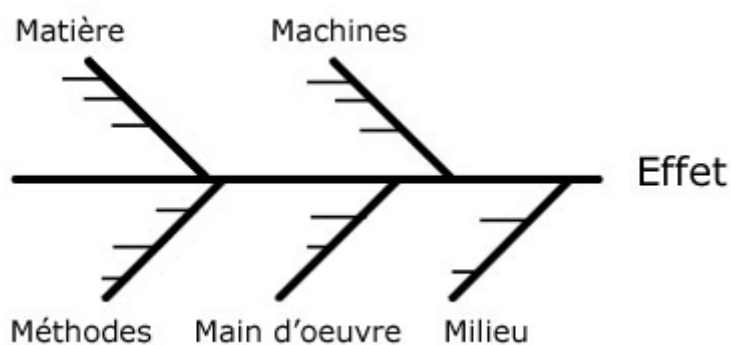


Figure 16: Diagramme d'Ishikawa (36)

- Le diagramme de Pareto :

Basé sur le principe de cause à effet, le diagramme de Pareto permet de mettre en évidence la loi des « 80/20 », c'est-à-dire que 20% des causes provoquent 80% des effets, et donc qu'une grande partie du problème peut être résolue en traitant un nombre limité de causes.

II. Etude de Cas : Viscosité non conforme et déphasage de d'une pommade à base de plante.

Notre étude de cas porte sur une pommade classée comme médicament à base de plantes. Son principe actif est un mélange constitué essentiellement d'extraits de plantes de camomille sous forme de gouttelettes. Ce produit est reconnu pour ses propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, apaisant les démangeaisons, légèrement désinfectantes, son effet calmant et désodorisant.

Du fait de ses propriétés, la pommade est particulièrement indiquée dans le traitement des lésions de la peau sèche.

Cette étude de cas porte sur un problème de viscosité de la pommade. Le contrôle de la viscosité est un contrôle libératoire, c'est-à-dire obligatoire pour la libération du produit, s'il est non conforme le produit ne sera donc pas libéré sur le marché.

A la date de la formation du groupe de travail, cela faisait déjà un an que le site de fabrication était dans l'impossibilité de libérer et mettre sur le marché les lots produits du fait de cette non-conformité. Le site de fabrication se retrouve donc face à plusieurs enjeux:

- Un enjeu commercial : La pommade n'est pas considérée comme un médicament d'intérêt thérapeutique majeur. De ce fait, sa survie est soumise à sa rentabilité pour l'entreprise. Dans notre situation, le produit n'est plus présent sur le marché depuis 1 an. La part de marché a donc diminué et la fabrication de lots défectueux est coûteux pour MYLAN. Par ailleurs la situation de rupture face aux autorités sanitaires n'est pas non plus souhaitable pour un laboratoire pharmaceutique. La maison mère des laboratoires MYLAN pourrait donc à tout moment décider d'arrêter de commercialiser le produit et de demander l'abrogation de l'AMM de ce produit qui n'est plus rentable pour l'entreprise.
- Un enjeu réglementaire : Les ruptures longues peuvent avoir un impact réglementaire sur le cycle de vie des produits. En effet, la caducité de l'AMM intervient lorsqu'il n'y a pas eu de vente du produit pendant 36 mois. De ce fait, un arrêt prolongé de la

production entraînant une rupture longue pourrait tout aussi bien être à l'origine de l'abrogation de l'AMM du produit.

Par ailleurs, à ce problème de viscosité s'est ajouté un problème de machinabilité. En effet, la capacité de répartition du produit par la trémie d'approvisionnement s'est au fil du temps dégradé, seul 30% de la pommade fabriquée est actuellement répartissable, c'est-à-dire que 70% du vrac fabriqué est amené à être détruit. Ici encore, nous assistons à une diminution de la rentabilité des lots fabriqués et l'impact commercial sur le produit est important. A ce stade, le lien entre les deux problèmes (viscosité et machinabilité) ne peut être exclu.

Le site de fabrication va donc devoir appliquer une méthode robuste qui permettra de résoudre le problème le plus rapidement possible et trouver les actions nécessaires pour éviter qu'un tel événement ne se reproduise.

La partie qui suit retrace la résolution du problème de viscosité de cette pommade en suivant la méthodologie DMAIC retranscrite sous la forme d'un rapport d'investigation.

A. Define

La première étape de la méthode DMAIC est l'étape « define ». Afin de définir notre problème, nous commençons par lister les déviations relatives au problème pour étudier la récurrence et l'historique du défaut, comme illustré ci-dessous (Tableau 1) :

Historique des déviations liées aux problèmes de viscosité depuis la survenue du défaut qualité

Produit impacté : pommade (15mg de principe actif pour 100g)

N° Déviation	Numéro de lot	Date de l'événement	Description
D-001	321a (Concerne également les lots 321b et 322a)	19/02/2018	<u>Viscosité non conforme</u> <u>Valeurs hétérogènes</u> : 1983/ 1577cPP <u>Normes</u> : 1200-2200mPa.s
D-002	322b (Concerne également le lot 322c)	30/07/2018	<u>Viscosité non conforme.</u> Déphasage de la pommade observé lorsque le cône monte (gouttes d'huile visibles à la surface).
D-003	319a	26/11/2018	<u>Résultats aberrants</u> : 10x supérieurs à la norme
PR-001	322a	25/01/2019	<u>Aspect anormal de la pommade</u> : goutte huileuse

Tableau 1: Historique des déviations relatives aux problèmes de viscosité

Date de survenue de l'évènement : 19/02/2018

Le problème de viscosité est apparu en février 2018. Des mesures de viscosité ont été effectuées sur les lots de stabilité 321a, 321b et 322a dans le cadre de la validation de nouvelles cuves de stockage. En effet, un changement de cuve de stockage a eu lieu afin de passer de cuves transférant la pommade par une pression physique du couvercle par des cuves transférant la pommade par le biais d'une pompe à vide. Deux problèmes ont été révélés lors

des tests à l'échéance T+1an de l'étude de stabilité : des valeurs hétérogènes ont été obtenues à T+1 an et l'aspect de la pommade était non conforme : huileuse, granuleuse et bulleuse.

Un second phénomène est apparu en juillet 2018 pour les lots 322b et 322c qui ont été fabriqués après un changement de formulation (dans le cadre de la VP-001 pour une nouvelle qualité d'API). Il est survenu un déphasage de la pommade pendant la mesure de la viscosité par le service contrôle qualité. A ce stade, la production de la pommade a été arrêtée jusqu'à ce que le problème soit résolu, le test de viscosité étant un test libératoire, l'impossibilité de réalisation de celui-ci empêche la mise sur le marché des lots impactés.

En novembre 2018, des mesures de viscosité ont été effectuées sur le lot 319a dans le cadre d'études de stabilité post commercialisation à T+3ans. Les résultats sont non conformes, nous obtenons des mesures de viscosité aberrantes, 10 fois supérieures aux spécifications.

De plus, une réclamation relative à un aspect anormal de la pommade a été reçue en janvier 2019, décrivant un produit huileux et donc un déphasage de la pommade.

Nous constatons donc 3 phénomènes au cours du temps :

- Phénomène de **déphasage à long terme**
- Phénomène de **déphasage survenant lors de la mesure de la viscosité**
- Résultats de **viscosité aberrants** (dix fois plus élevés que les spécifications)

L'enquête qui suit déterminera la nature de l'évènement, notamment s'il s'agit d'un ou de plusieurs problèmes causés par une ou plusieurs causes racines. Après quoi, nous déterminerons les actions correctives à mettre en œuvre pour éviter tout problème de viscosité à l'avenir.

B. Measure

1. Formulation de la pommade :

Etant donné qu'il s'agit d'un problème de viscosité, notre collecte de données doit prendre en compte toutes les informations relatives à la formulation de la pommade. Nous réalisons donc une revue de la formulation (Tableau 2) avec l'étude du rôle de la substance active et de chaque excipient (Tableau 3).

La revue des changements survenus sur les matières premières utilisées a été insérée dans l'étape « analyse ».

Toutes ces informations serviront à l'investigation et à l'identification de notre/nos causes(s) racine(s). Un changement dans la formulation de notre produit ou une anomalie impactant un des excipients pourrait par exemple expliquer un déphasage de notre pommade ou un épaissement de celle-ci. Il est donc primordial de centraliser toutes les informations nécessaires au bon déroulement de l'investigation.

	<i>Manufacturing formula</i>	<i>Per 100 g</i>	<i>Per batch</i>
40253	Principe Actif	15.000 g	75.000 kg
40254	Emulsifiant 1	22.000 g	110.000 kg
40255	Emollient 1	10.000 g	50.000 kg
40256	Solvant Hydrophobe 1	3.000 g	15.000 kg
40257	Emollient 2	3.000 g	15.000 kg
40258	Emollient 3	1.500 g	7.500 kg
14002	Emulsifiant 2	0.200 g	1.000 kg
14033	Anti oxydant	0.003 g	0.015 kg
59355	Conservateur 1	0.350 g	1.750 kg
59755	Conservateur 2	0.150 g	0.750 kg
40259	Huile parfumée	0.200 g	1.000 kg
41459	Solvant Hydrophile	44.597 g	223.000 kg *

**Theoretical quantity for 500.000 kg : 222.985 kg rounded off 223.000 kg*

Tableau 2: formulation de la pommade

2. Revue des matières premières

D-001

D-002

PR-001

D-003

N° lot PF	318a	318b	319a	319b	319a	320a	320b	321a	321b	322a	322b	322c
Date péremption	09/2017	09/2017	05/2018	05/2018	05/2018	05/2019	05/2019	12/2019	12/2019	11/2020	06/2021	10/2021
Date de fabrication	15/10/2014	16/10/2014	17/06/2015	18/06/2015	18/06/2015	16/06/2016	16/06/2016	18/01/2017	19/01/2017	19/12/2017	12/07/2018	22/11/2018
N° lot API	108519 108385	108385	108385 108717	108717	108717	109145	109145	109508	109508	109508	110037	110214
N° lot Emulsifiant 2	108367	108367	108367	108367 108893	108893	108893 108894	108894	109329	108894	109329	109329	109329
N° lot Emollient 1	108448 107946	108448	108448	108448	108448 108918	109199	109199	109466	109466	109466	109973	109973
N° lot Solvant hydrophobe 1	108122	108122	108909	108122	108122 108908 108909	108908	108908	108908	108908	108908	109924	109924
N° lot Emollient 2	107936	107936	107936	107936	107936	108875	108875 108874	107936	108874	108874	108874	108874
N° lot Emollient 3	108314	108314	108499	108499	108499	109157	109157	109496	109496	109921	110111	110184
N° lot Emulsifiant 1	108574	108574	108574	108574	108574	108574	108574	108574	108574	110031	110031	110031
N° lot AntiOx LM	108155	108155	108155	108155	108155	108155	108155	108155	108155	108155	110235	110235
N° lot Conservateur 1	108488	108488	108488	108488	108488	108870	108870	109204	109204	109204	110052	110052
N° lot Conservateur 2	108285	108285	108285	108285	108285	108976	108976	109373	109373	109946	109946	110217
N° lot huile parfumée	107395	107395	107395	107395	107395	107395	107395	107395	107395	107395		

Apparition de problèmes de viscosité

Nouvelle formulation

Nouvelles cuves de stockage

Tableau 3: revue de l'historique de production des lots de pommade

Nous listons ici l'ensemble des numéros de lot d'excipients et de principes actifs utilisés dans le cadre de la fabrication des produits finis. Le lien entre numéro de lot de matière première et numéro de lot de produit fini est important car un lot de matière première pourrait avoir un rôle dans la survenue de notre évènement.

A ces informations collectées au sein des dossiers de lots sont ajoutés les différentes déviations et plaintes (également appelées réclamations dans d'autres systèmes qualité), récupérées au sein de la base de données. Cet historique est important car un incident survenu en cours de production pourrait être à l'origine du défaut observé et des réclamations réceptionnées par le laboratoire pourraient mettre en évidence une dérive de la qualité du produit dans le temps et la survenue du défaut observé.

3. Résultats de viscosité à T0 :

N° de Lot	Viscosité (mPa.s-1)
319a	1527
320a	1597
320b	1959
321a	1905
321b	1442
322a	1492
322b	x
322c	x

Tableau 4: Revue des résultats de viscosité des différents lots à T0

Comme l'explique le tableau 4 ci-dessus, la viscosité à T0 est conforme pour tous les lots à l'exception des lots 322b et 322c, le phénomène de déphasage apparaissant lors de la mesure de viscosité et rendant impossible la mesure.

La viscosité non conforme apparaît à T+1 an pour les lots 321a ; 321b et 322a.

La viscosité non conforme apparaît à T+3 ans pour le lot 319a.

A ce stade, 2 défauts distincts sont ici mis en évidence :

- Un phénomène de déphasage de la pommade à long terme
- Un phénomène de déphasage de la pommade pendant l'exécution de l'essai.

C. Analyse

Une enquête a été menée par le service assurance qualité en utilisant dans un premier temps deux outils qualité :

- le QQOQCCP pour décrire de manière exhaustive la situation et pour définir les différents événements impactant notre produit (Tableau 5).
- le diagramme d'Ishikawa afin de déterminer les principales causes racines pouvant être à l'origine de notre défaut (figure 17).

1. Tableau synthétisant les résultats du QQQCCP

QUOI? Le problème	- Résultats aberrants survenant à long terme lors de l'essai de viscosité sur la pommade sur le lot 319a. - Phénomène de déphasage de la pommade à long terme sur les lots 321a ; 321b ; 322a. - Déphasage de la pommade pendant l'analyse des lots 322b et 322c avant leur certification.
QUI? Les opérateurs	Par le personnel qualifié et habilité du service du contrôle qualité : - lors de l'étude de stabilité des lots 319a ; 321a ; 321b ; 322a - lors du test libératoire des lots 322b et 322c
OÙ? Le lieu	Essais de viscosité réalisés dans le laboratoire de contrôle qualité
QUAND? La fois où	- Un lot produit en juin 2015 : études de stabilité post commercialisation à T+ 3ans. - 2 lots fabriqués en janvier 2017 et un lot fabriqué en décembre 2017 : 3 lots suivi en stabilité dans le cadre de la validation du processus de fabrication suite à l'implémentation de nouvelles cuves de stockage. - 2 lots fabriqués en juillet et novembre 2018 : 2 lots de validation du processus de fabrication suite au changement de la qualité du principe actif utilisé à T+1 an
COMMENT? Les moyens	- 6 mesures de viscosité aberrantes sur le même échantillon (certaines conformes, d'autres non conformes) à partir de lots de validation de la nouvelle méthode de stockage de la pommade en cuve de 1000L. - Phénomène de déphasage lors de la mesure pour les lots de validation de la nouvelle formulation. - Résultats aberrants pour une étude de stabilité sur le lot 319a

COMBIEN? La mesure	- Résultat 10 fois plus élevé que les spécifications maximales à T+3 ans - 3 mesures avec une valeur moyenne non conforme - Résultats quasi-nuls dues au phénomène de déphasage pendant la mesure.
POURQUOI? La raison	- Impact qualité sur le produit : risque de réclamations de la part du client, risque de diminution de l'effet thérapeutique du produit. - Impact réglementaire : Impossibilité d'effectuer le contrôle libératoire nécessaire à la commercialisation Détermination des différentes causes racines possibles via l'élaboration d'un diagramme d'Ishikawa et analyse de ces possibilités pour trouver les plus probables et instaurer les CAPA nécessaires.

Tableau 5: QQQCCP relatif à notre défaut

2. Recherche des root-causes les plus probables : diagramme d'Ishikawa.

Comme expliqué précédemment, il est ici question de lister toutes les causes potentielles du problème autour de 5 domaines, « les 5 M » : Le milieu ; le matériel ; les matières ; la main d'œuvre et la méthode, permettant d'en sortir une liste exhaustive des causes potentielles. Cela peut se faire par un travail individuel en reprenant l'ensemble des processus ou en groupe de travail à l'aide d'une méthodologie de brainstorming.

Ces causes seront ensuite analysées, par l'expérience, la documentation ou encore la mesure d'efficacité de CAPA mises en place, et nous seront finalement quelle(s) cause(s) est ou sont à l'origine du ou des défauts observés.

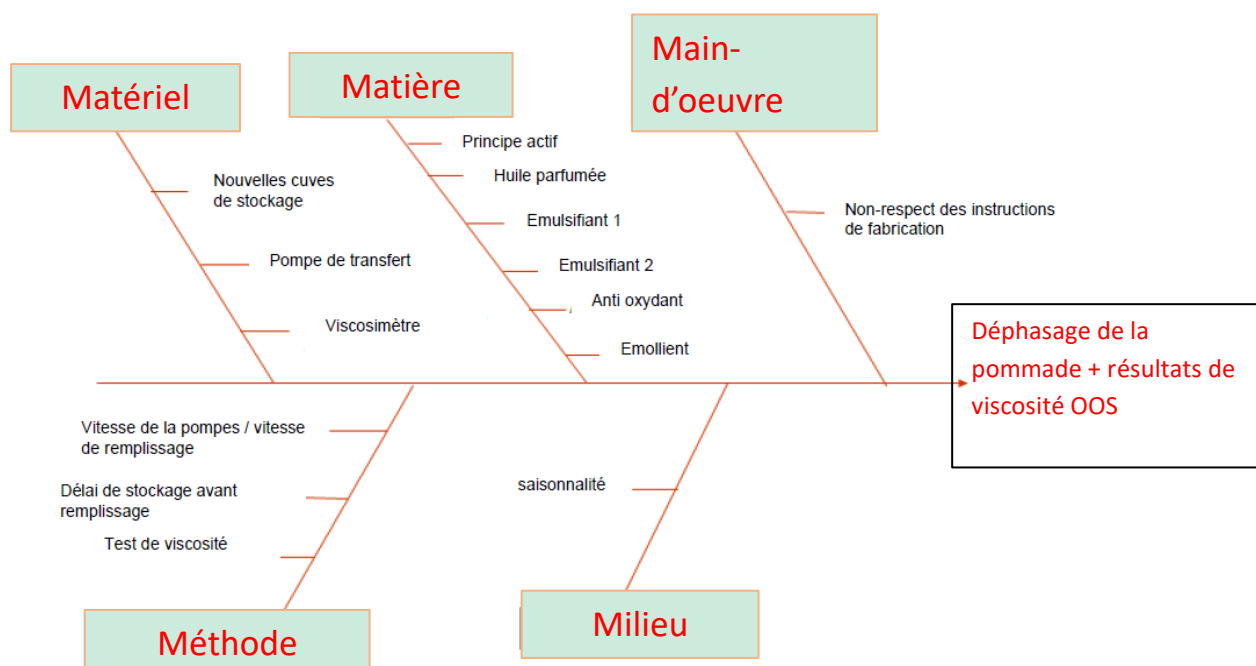


Figure 17: Application de la méthode des 5M illustrée par un diagramme d'Ishikawa

a) Équipement

Après avoir listé les principales causes possibles de notre évènement, leur analyse nous permet de réduire la liste des potentielles causes afin :

- de savoir par l'expérience / la documentation si une des causes restante est à l'origine du défaut observé.
- de prendre des actions sur l'ensemble des hypothèses qui n'ont pas été rejetées et de mesurer leur efficacité dans le temps.

i) Nouvelles cuves de stockage

Référence du contrôle des modifications	Titre	Date de mise en œuvre
CC-2015-001	Remplacement des cuves Schwartz (500L) par des cuves de stockages de 1000L	Septembre 2016
CC-2015-002	Nouveau système d'amorçage de pompe	Février 2015

Tableau 6: Récapitulatifs des changements liés aux cuves de stockage

En septembre 2016, les cuves de stockages « Schwartz » ont été remplacées par des cuves de stockage « Elidel » de 1000 kg, utilisées jusqu'alors uniquement sur la pommade Elidel© (Tableau 6). Ce changement intervient suite à la volonté d'harmoniser les équipements entre les différents produits.

Les cuves de stockage « Schwartz » transféraient le produit pour l'étape de remplissage à l'aide d'une pression exercée sur le produit par l'abaissement du couvercle de la cuve.

La cuve de stockage « Elidel » de 1000 kg assure quant à elle le transfert du produit via une pompe. Le transfert est ici réalisé par une pression exercée par un gaz inerte, l'azote.

L'azote étant habituellement utilisé pour inerte l'environnement de la cuve de stockage, la pression exercée par le gaz peut avoir une action mécanique sur le produit dans le cadre de son transfert. Ces nouvelles cuves peuvent donc être plus agressives sur le produit en plus d'être moins efficaces (la pression exercée par le couvercle des cuves Schwartz permet de transférer plus de produit que l'azote des cuves « elidel »).

Conclusion :

Impact possible sur la viscosité/stabilité du produit fini

ii) **Fonctionnement de la pompe :**

Référence du change control (CC)	Titre	Date de mise en œuvre
CC-2015-002	Nouveau système d'amorçage de la pompe	02/2015

Tableau 7: Récapitulatif des changements liés à la pompe de transfert

Le transfert de la pommade de la cuve de stockage vers la trémie d'approvisionnement pour sa répartition est déclenché par une pompe (Tableau 7). Le système d'amorçage a été revu en 2015. Cette pompe pourrait avoir un impact sur la pommade en raison de la contrainte de cisaillement exercée sur le produit mais l'absence du défaut sur certains lots produits après ce changement nous permet d'exclure cette hypothèse.

Conclusion :

Pas d'impact possible sur la viscosité/stabilité du produit fini

iii) Appareils de mesure de viscosité :

Pour rappel, le problème de viscosité s'est présenté sous deux natures :

- Tout d'abord des résultats non conformes (NC), trop élevés ou aberrants.
- Puis dans un second temps des phénomènes de déphasage se produisant :
 - A long terme sur des lots déjà mis sur le marché ou
 - Pendant le test de viscosité, rendant la mesure impossible.

Le déphasage de la pommade se produisant pendant la mesure de la viscosité pour les lots 322b ; 322c et 319a, l'hypothèse d'un viscosimètre défectueux ne peut être exclue.

De nombreuses interventions de maintenance de la part du service après-vente de l'équipement ainsi que du département contrôle qualité (CQ) ont été réalisées sur le Rotovisco (nom du viscosimètre) après l'émergence du problème de viscosité (Tableau 8):

Date de l'intervention	Contexte	Action
27.02.18	Problème de viscosité NC de la pommade	Vérification trimestrielle anticipée
01.03.18	Vérification annuelle	Changement de 2 cônes plan
03.08.18	D-002	Vérification de l'équipement effectuée par le service après-vente
27.08.18		Changement du cône plan
28.08.18		Tare de l'entrefer
26.11.18	Cône C20 friction	Tare du cône C20

11.12.18	Vitesse excessive de descente du cône	Réglage de la vitesse de descente du cône
----------	---------------------------------------	---

Tableau 8: Récapitulatifs des différentes interventions sur l'appareil de mesure de la viscosité

Si le viscosimètre donne des résultats aberrants ou impossibles à obtenir sur cette pommade, il nous donne des résultats de viscosité conformes sur d'autres crèmes.

Le problème de viscosité survenant pendant la mesure est également présent pour le lot 322c fabriqué en novembre 2018. Toutes les interventions effectuées avant novembre 2018 ne résolvent donc pas le problème.

Des essais ont été effectués par le fournisseur avec un autre modèle de viscosimètre sur les mêmes lots et les résultats obtenus étaient conformes. Il semblerait alors que le viscosimètre puisse être impliqué dans l'émergence du problème de déphasage.

Des études ont été réalisées et ont démontré que la taille du cône et la vitesse de cisaillement sont les 2 paramètres qui peuvent avoir un impact sur le résultat du test de viscosité.

Conclusion : Il est possible qu'il y ait eu une dérive de l'équipement malgré l'intervention du technicien du service après-vente.

Le phénomène de déphasage pendant la mesure de la viscosité pourrait être causée par une vitesse de descente excessive du cône qui pourrait s'avérer agressive pour la pommade causant ainsi le déphasage pendant la mesure.

De plus, un frottement entre le cône et le support du Rotovisco pourrait expliquer les valeurs aberrantes de la viscosité pour le lot 319a.

Impact possible sur la mesure de viscosité

b) **Matériaux**

Une approche de chaque excipient et du principe actif a été réalisée pour étudier un possible lien avec les événements rencontrés.

i) **Emulsifiant 1:**

Le rôle de l'émulsifiant 1 est de permettre un mélange uniforme entre les excipients hydrophiles et hydrophobes. C'est pourquoi cet excipient est essentiel pour éviter le déphasage de la pommade.

Une nouvelle qualité de cet émulsifiant sans changement de fournisseur a été approuvée en 2017 et n'a été effective qu'à partir du lot 322a (Tableau 9).

Référence du CC	Titre	Date de mise en œuvre
CC-2017-092	Approbation d'une nouvelle qualité de Emulsifiant 1	Lot 322a (fabriqué le 19 décembre 2017)

Tableau 9: Récapitulatifs des changements concernant l'émulsifiant 1

Le problème de viscosité non conforme ayant été également rencontré sur des lots antérieurs, l'homologation d'une nouvelle qualité d'Emulsifiant 1 n'est donc probablement pas la cause première du problème de viscosité.

Conclusion :

Pas d'impact possible sur la viscosité/stabilité du produit fini

ii) Emulsifiant 2:

Cet émulsifiant a les mêmes propriétés que l'émulsifiant 1.

La dégradation de l'Emulsifiant 2 après plusieurs chauffages a été étudiée mais il n'y a eu aucun changement dans la chauffe de la matière entre les lots avant et après l'apparition du défaut.

De plus, deux lots différents de Emulsifiant 2 ont été utilisés pour fabriquer 3 lots de pommade qui présentent un défaut de déphasage.

Conclusion :

<i>Pas d'impact possible sur la viscosité/stabilité du produit fini</i>

iii) Anti oxydant 1:

En ce qui concerne l'anti oxydant 1, mis en œuvre, le lot utilisé est un lot ancien, utilisé également sur des lots conformes. Plusieurs tests au laboratoire de contrôle qualité ont tout de même été réalisés pour voir s'il s'agit d'un problème lié au lot utilisé, mais cette hypothèse a été exclue par les résultats.

De plus, un nouveau lot d'anti oxydant 1 a été consommé pour la fabrication des deux lots 322b et 322c qui sont concernés par le problème de viscosité.

Conclusion :

<i>Pas d'impact possible sur la viscosité/stabilité du produit fini</i>

iv) Emollient 1 :

Référence du CC	Titre	Date de mise en œuvre
CC-2016-040	Changement de distributeur pour l'Emollient 1	04/03/2016

Tableau 10: récapitulatif des changements concernant l'emollient 1

L'Emollient 1 peut également être suspecté. En effet, un nouveau lot a été mis en œuvre juste avant l'apparition du problème de viscosité (Tableau 10). Néanmoins, le dernier lot fabriqué (322b) contient un autre lot d'Emollient 1 (le lot 109973) et est également aussi sujet au phénomène de déphasage. Le lot 109466 n'est donc pas lié au phénomène de déphasage.

Des lots différents d'Emollient 1 ont été utilisés pour la fabrication des lots de produit fini avec une viscosité non conforme. La qualité de l'excipient n'ayant pas subi de changement, il est donc probable que l'émollient n'ait pas de lien avec l'apparition des évènements.

Conclusion :

<i>Pas d'impact possible sur la viscosité/stabilité du produit fini</i>

v) Changement d'API

La pommade contient une substance active complexe : il s'agit de l'association d'un extrait de fleurs de camomille et de fleurons de ligule de camomille avec de l'éthanol à 96% et un émulsifiant.

Lors de l'investigation, il a été découvert qu'un changement est intervenu dans la composition de la Substance active, elle ne contient plus d'éthanol ni d'émulsifiant. Le service qualité produit n'a pas été informé de ce changement qui s'est produit au niveau du site exploitant.

Le rôle de l'émulsifiant étant d'améliorer la stabilité d'un système qui contient des phases aqueuses et hydrophobes, l'élimination de l'émulsifiant pourrait expliquer une perte de stabilité.

D'autre part, l'éthanol était utilisé dans l'ancienne formule pour solubiliser la phase hydrophobe. L'élimination de l'éthanol peut donc conduire à une pommade plus épaisse.

Des tests ont été effectués par un prestataire pour comparer la viscosité de la pommade fabriquée avec l'ancienne et la nouvelle substance active.

L'étude a montré que la viscosité est plus élevée avec la nouvelle substance active qu'avec l'ancienne. (voir D.2 Changement d'API)

Conclusion :

<i>Impact avéré sur la viscosité/stabilité du produit final</i>

vi) Retrait de l'huile parfumée

L'huile parfumée est un parfum hydrophobe. L'élimination de ce parfum équivaut au retrait d'une quantité d'huile de la formulation. Cela pourrait alors entraîner une perte de stabilité du produit fini.

Cependant, des tests ont été effectués par un prestataire d'études galéniques pour comparer la viscosité du produit fabriqué avec et sans huile de parfum. L'étude a montré qu'il n'y a aucune différence dans la stabilité des deux formulations.

Conclusion :

<i>Pas d'impact possible sur la viscosité/stabilité du produit fini</i>

c) Main d'œuvre

Les lots ont été fabriqués par des opérateurs formés et habilités à la fabrication du produit. De plus, même s'il s'agissait de lots de validation des procédés, des personnes de l'AQ et de la production étaient présentes pour assurer le bon déroulement de la validation du processus de fabrication.

Conclusion :

<i>Pas d'impact possible sur la viscosité/stabilité du produit fini</i>

d) Méthodes

i) Délai de stockage avant le processus de remplissage :

Suite à sa fabrication, le produit semi-fini peut-être stocké pendant 7 jours maximum avant le processus de remplissage. Un stockage trop long pourrait entraîner une oxydation de la pommade et son déphasage.

Le délai de transfert après la fabrication dans les cuves de stockage n'a néanmoins pas été impacté par le changement des cuves de stockage et a été respecté pour tous les lots impactés.

Conclusion :

<i>Pas d'impact possible sur la viscosité/stabilité du produit fini</i>

ii) Vitesse de la pompe :

Instruction d'utilisation	Date	Événement	Numéro de pompe	Vitesse de la pompe
V0.01	19/02/2015	Ancienne machine de remplissage	5/11/12/27/28	100% (toutes les crèmes)
V1.00	30/07/2015			78 % (Elidel)
V2.00	09/10/2015	Nouvelle machine de remplissage	27/28	100% (toutes les crèmes)
V3.00	27/11/2015			100% (tous les produits)
V4.00	10/02/2016			70% (tous les produits)
V5.00	12/04/2016			Disparition de la vitesse des pompes mais mail → vitesse de la pompe fixée à 23%.
V6.00	27/05/2016			
V7.00	06/10/2016			
V8.00	30/11/2016			
V9.00	31/01/2017	Cuves de stockage Schwartz enlevées et remplacées par des cuves de stockage de 1000L		Entre 20 et 40%.

Tableau 11: Historique des changements de la vitesse de la pompe de transfert

La vitesse de la pompe a changé avant l'apparition du problème, le 12/04/2016 pour une vitesse de 23% (Tableau 11). Ce changement de vitesse a été en vigueur jusqu'au 31/01/2017, ce qui signifie qu'il a été mis en œuvre avant et après l'émergence du problème. Il n'y a donc aucun lien entre la vitesse de rotation de la pompe et le problème de viscosité.

Conclusion :

Pas d'impact possible sur la viscosité/stabilité du produit fini

iii) Paramètres d'essai de viscosité :

Un des phénomènes de déphasage apparaît lors de l'essai de viscosité. Elle pourrait alors être causée par la méthodologie de mesure de la viscosité.

Des essais ont été effectués par le fournisseur avec un autre modèle de viscosimètre sur les mêmes lots et les résultats obtenus étaient conformes. Il semblerait alors que le viscosimètre puisse être impliqué dans l'émergence du problème de déphasage.

Des études ont été réalisées et ont démontré que la taille du cône et la vitesse de cisaillement sont les 2 paramètres qui peuvent avoir un impact sur le résultat du test de viscosité.

<i>Impact possible sur la mesure de viscosité</i>

e) Environnement

Saisonnalité :

Aucun désordre environnemental ou évènement climatique majeur n'a été observé lors de la fabrication de ces lots.

<i>Pas d'impact possible sur la viscosité/stabilité du produit fini</i>

3. Conclusion de l'analyse des causes racines

Selon l'enquête réalisée, les changements pouvant avoir une incidence sur le produit sont les suivants :

- Le changement des cuves de stockage
- Le changement d'API
- Les différentes interventions sur le viscosimètre

Toutes les étapes de la méthode appliquée sont suivies de réunion pluridisciplinaires. L'objectif de ces réunions est de suivre les avancées et de débloquer des situations pour que l'investigation aboutisse à l'identification des causes racine et la définition ainsi que la mise en application des actions correctives associées.

Une réunion s'est donc tenue pour clôturer l'étape de l'analyse des causes racines et les conclusions sont les suivantes :

Un dysfonctionnement du Rotovisco peut expliquer que d'anciens lots sont soudainement non conformes. Cela pourrait en effet expliquer les résultats NC du lot fabriqué avant l'installation de nouvelles cuves de stockage (319a).

Concernant les lots fabriqués après le changement des cuves de stockage (321a ; 321b ; 321b ; 322a) et avant le changement de formulation, le phénomène de déphasage s'est révélé longtemps après leur libération. Il semble qu'il s'agisse d'un problème de stabilité pouvant être lié au changement des cuves de stockage. La pommade pourrait être plus sensible avec ce nouvel équipement qu'avec l'ancien.

Les deux derniers lots (322b et 322c), fabriqués avec les nouvelles cuves de stockages et la nouvelle formulation, sont concernés par une anomalie touchant le paramètre de viscosité lors de l'essai de viscosité. Comme déjà avancé, nous ne pouvons pas exclure un dysfonctionnement de l'équipement. La deuxième cause possible est un épaississement de la pommade à la suite du changement d'API (des tests galéniques ont révélé que nous produisons une pommade plus épaisse avec une maturation plus rapide) qui n'est pas compatible avec la méthode de mesure de viscosité utilisée, provoquant un phénomène de déphasage causé par une force de cisaillement plus élevée.

D. Improve

Après avoir identifié les différentes causes racines, des actions correctives sont identifiées et mises en place pour s'assurer que cet évènement ne surviendra pas de nouveau.

Il s'avère que pour cette anomalie, et comme nous le verrons ci-dessous, une action corrective est en réalité déjà mise en place au moment de l'investigation. Il s'agit d'un changement ayant eu une action bénéfique sur notre phénomène de déphasage alors que ce caractère protecteur n'avait pas été identifié lors de son implémentation.

1. Intervention technique sur Rotovisco

Viscosity Kamillösan Austria Test 2019-034						
Batch number	Expiration date	Sample	Current method DCQ-STAB-0830 v0.09			
			Results	Average (mPa.s)	RSD (%)	Comments
319a	mai-18	1	1500	1608	3,9	good measurement
		2	1612			
		3	1642			
		4	1650			
		5	1636			
320	mai-19	1	1619	1606	1,9	good measurement
		2	1583			
		3	1655			
		4	1589			
		5	1583			
321a	déc-19	1	842	225	153,9	observation of a phase shift during the measurement
		2	56			
		3	64			
		4	49			
		5	113			
322a	nov-20	1	40	77	80,2	observation of a phase shift during the measurement
		2	53			
		3	115			
		4	12			
		5	164			
322b	juin-21	1	2086	2077	1,8	good measurement
		2	2118			
		3	2072			
		4	2092			
		5	2019			
322c -----	oct-21	1	1979	1954	2,8	good measurement
		2	1986			
		3	1960			
		4	1859			
		5	1984			

09/11/2023

Tableau 12: Résultats de viscosité suite aux interventions réalisées sur l'appareil de mesure de la viscosité

De multiples interventions ont eu lieu sur le viscosimètre. Par la suite, la viscosité des derniers lots a été testée à nouveau et n'est plus concernée par le déphasage lors des mesures avec la nouvelle formulation, comme nous l'explique le tableau 12. Cela confirme l'hypothèse d'un dysfonctionnement du viscosimètre pour les **lots 322b** et **322c** fabriqués après le changement de formulation. La dernière intervention concernait un rééchelonnement de la descente du cône.

Nous pouvons conclure que c'est la vitesse de descente du viscosimètre qui provoquait le déphasage d'une pommade plus épaisse qu'avant due au changement de l'API.

Une plus grande libération d'énergie calorifique peut expliquer la perte de stabilité du produit entraînant une séparation de la phase hydrophobe et de la phase hydrophile.

En ce qui concerne le lot **319a**, il est maintenant conforme à la spécification. Suite à l'intervention effectuée sur le viscosimètre, la non-conformité était due à un cisaillement entre le Plan et le support du Rotovisco, l'action corrective était ici la remise à zéro du cône C20.

2. Changement d'API

Le changement d'API peut être considéré comme l'action corrective du phénomène de déphasage à long terme de la pommade. En effet, contrairement aux lot 322b et 322c, les lots **321a** et **321b** sont toujours non conformes après la réparation du viscosimètre. Cela signifie que cet événement de déphasage à long terme n'est pas dû à l'équipement de mesure de viscosités.

De plus, ce phénomène se produit après l'implantation des nouvelles cuves de stockage et avant l'implantation de la nouvelle formulation, donc probablement causé par une méthode de transfert plus agressive d'une pommade moins épaisse qu'actuellement et donc plus facilement sujette à un déphasage. C'est donc la mise en œuvre de la nouvelle formulation qui peut expliquer la correction de ce problème de viscosité à long terme.

Par ailleurs, l'ancienne formulation était plus sensible aux nouvelles cuves de stockage conduisant à une pommade dont l'aspect était anormal (bulleux, huileux, granuleux) comme on peut le voir ci-dessous (Figures 18 et 19):



Figure 18: Aspect de la pommade du lot 321a, 14/06/2018



Figure 19: Photo de la nouvelle formule (à gauche) et de l'ancienne formule (à droite).

En plus d'éviter l'apparition d'un phénomène de déphasage, la nouvelle formulation améliore la consistance de notre pommade réduisant ainsi le risque de réclamation.

Le déphasage des lots 321a ; 321b et 322a est donc dû à une formulation inadaptée vis à vis des contraintes causées par les nouvelles cuves de stockage lors du transfert.

Ce phénomène a été corrigé par le changement de l'API, rendant la pommade plus épaisse et moins sensible aux contraintes causées par les nouvelles cuves de stockage.

E. Control

Après avoir déterminé les axes d'améliorations ainsi que la mise en place des actions correctives, nous devons nous assurer qu'elles répondent de manière pérenne aux objectifs fixés vis-à-vis de la résolution du problème.

Il va alors falloir évaluer l'efficacité de ces CAPAs au cours du temps.

Cette mesure de l'efficacité peut être appréciée de différentes façons. Dans notre cas présent :

- **la certification de lots conformes** aux spécification pourra nous conforter dans la résolution de notre problème de viscosité sur le court terme.
- **L'absence de réclamation** concernant l'aspect de la pommade pourra nous conforter dans la résolution de notre problème de viscosité sur le long terme.

F. Conclusion

Suite au processus d'investigation, toutes les cause racines expliquant les différents défauts impactant le produit ont été identifiées. Elles ont donné suite à des actions permettant leur correction.

Cela a été possible grâce à l'application de la démarche qualité DMAIC, permettant un déroulement fluide du processus d'investigation ainsi que la bonne identification des causes et des actions à mettre en place. La mise en application d'outils qualité et l'exécution d'une méthodologie de gestion de projet est fondamentale dans la réussite de cette démarche. Néanmoins, seul le suivi des CAPAs nous assurera de leur efficacité et de la résolution des problèmes.

A la suite de l'implémentation des CAPA, la viscosité de la pommade fabriqué avec la nouvelle formulation est proche de la limite supérieure des spécifications. Des répercussions sont donc constatées sur l'étape de répartition avec une aggravation du défaut de machinabilité rendant le rendement de production très inférieur à l'attendu.

Des mesures nécessaires ont alors été prises à la suite de la résolution de problème concernant l'impossibilité de répartir la pommade dans des proportions acceptables. En effet, cette investigation a débouché sur la décision de mettre en place des poches souples pour transférer la pommade dans la trémie d'approvisionnement pour répartition et ainsi ne plus transférer une pommade épaisse avec une cuve de stockage inadaptée à celle-ci.

Bibliographie :

1. hcp_ouverture-n11-_medicaments_0.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2022/02/hcp_ouverture-n11-_medicaments_0.pdf
2. Actualité - Disponibilité des médicaments : les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent désormais disposer d'un stock de sécurité de deux mois [Internet]. ANSM. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-les-medicaments-dinteret-therapeutique-majeur-doivent-desormais-disposer-dun-stock-de-securite-de-deux-mois>
3. ICH-Q10_Mai2013.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: https://www.hex-group.eu/wp-content/uploads/2014/02/ICH-Q10_Mai2013.pdf
4. Fernandez A. Comment utiliser la méthode DMAIC ? [Internet]. Management et Performance, piloter.org. 2018 [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.piloter.org/six-sigma/methode-six-sigma.htm>
5. Qu'est-ce que le Lean Management ? [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.piloter.org/six-sigma/lean-management.htm>
6. Le Lean Management : définition et outils [Internet]. Manutan. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.manutan.com/blog/fr/lexique/le-lean-management-definition-et-outils>
7. Titre : 3M Model in LEAN - Willean [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.google.com/imgres>
8. Les 7 Gaspillages – Le Lean Manufacturing [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <http://leleanmanufacturing.com/les-7-gaspillages/>
9. Titre : Les muda (7 gaspillages) [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.google.com/imgres>
10. Galiana D. Qu'est-ce que la méthodologie Lean ? [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.planzone.fr/blog/quest-ce-que-la-methodologie-lean>
11. Lean Management [Internet]. Manager 21. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.manager21.net/lean-management.html>
12. Manager 21 - Lean Management [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.manager21.net/lean-management.html>
13. Gérez vos ressources [Internet]. OpenClassrooms. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://openclassrooms.com/fr/courses/6016141-pilotez-la-production-dans-lindustrie-du-futur/6467541-gerez-vos-ressources>

14. Lasnier G. Le lean-manufacturing. Rev Sci Gest. 2007;n°223(1):99-107.
15. Présentation du pilier Juste-à-temps (JAT) du Lean management [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.bluelean.fr/blog/outils-lean/le-pilier-jat.html>
16. Qu'est-ce que la méthode des 5S et ses avantages? [Internet]. Optiflux. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.optiflux-sas.com/la-methode-5s-un-premier-pas-vers-lexcellence-operationnelle/>
17. Présentation du pilier Juste-à-temps (JAT) du Lean management [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.bluelean.fr/blog/outils-lean/le-pilier-jat.html>
18. Galiana D. Qu'est-ce que la méthodologie Kanban ? [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.planzone.fr/blog/quest-ce-que-la-methodologie-kanban>
19. Mecalux. Définition et fonctionnement de la méthode Kanban en logistique [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.mecalux.fr/blog/methode-kanban>
20. Présentation du pilier JIDOKA du Lean management [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.bluelean.fr/blog/outils-lean/le-pilier-jidoka.html>
21. Présentation du pilier JIDOKA du Lean management [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.bluelean.fr/blog/outils-lean/le-pilier-jidoka.html>
22. Segare AR. OfficiLean : La méthode Lean appliquée aux pharmacies d'officine: Poka Yoke : comment éliminer les sources d'erreurs de dispensation [Internet]. OfficiLean : La méthode Lean appliquée aux pharmacies d'officine. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.officilean.com/2017/02/poka-yoke-comment-eliminer-les-sources.html>
23. Segare AR. OfficiLean : La méthode Lean appliquée aux pharmacies d'officine: Poka Yoke : comment éliminer les sources d'erreurs de dispensation [Internet]. OfficiLean : La méthode Lean appliquée aux pharmacies d'officine. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.officilean.com/2017/02/poka-yoke-comment-eliminer-les-sources.html>
24. OUTILS DE PILOTAGE : KAIZEN ou analyser pour rendre meilleur [Internet]. Qualité performance. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.qualiteperformance.org/comprendre-la-qualite/outils-de-pilotage-kaizen-ou-analyser-pour-rendre-meilleur>
25. Mod1 Philosophie Kaizen - Cours2 (Kaizen, Jishuken et Kaikaku) - YouTube [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=pVCbdWHDIVQ>
26. Qu'est ce que la méthode Six Sigma et comment l'appliquer ? [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://blog-gestion-de-projet.com/quest-ce-que-la-methode-six-sigma/>
27. cc LSSFL. Qu'est-ce que le Six Sigma ? La définition et le calcul. [Internet]. LeanSixSigmaFrance.com. 2016 [cité 23 mai 2023]. Disponible sur:

<https://leansixsigmafrance.com/blog/quest-ce-que-le-six-sigma-definition-chapitre-5-0-le-six-sigma/>

28. Qu'est-ce que le Six Sigma ? Voir définition [Internet]. LeanSixSigmaFrance.com. 2016 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://leansixsigmafrance.com/blog/quest-ce-que-le-six-sigma-definition-chapitre-5-0-le-six-sigma/>

29. Contrôle Qualité | Analyse de la capacité d'un procédé (ou d'un processus) [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://support.nouvelleindustrie.com/fr/article/analyse-de-la-capabilit%C3%A9-dun-proc%C3%A9d%C3%A9-ou-dun-processus>

30. Comment utiliser la méthode DMAIC ? [Internet]. Management et Performance, piloter.org. 2018 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.piloter.org/six-sigma/methode-six-sigma.htm>

31. Tietje C, Brouder A, éditeurs. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: Handbook of Transnational Economic Governance Regimes [Internet]. Brill | Nijhoff; 2010 [cité 29 mai 2023]. p. 1041-53. Disponible sur: https://brill.com/view/book/edcoll/9789004181564/Bej.9789004163300.i-1081_085.xml

32. S99-223 GPF de Q• E dispositifs médicaux et gestion des risques • A norme X. Validation des procédés : Cp,Cpk, écart type... les méthodes statistiques [Internet]. Qualitiso. 2019 [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/cpk-capacite-fiabilite-process/>

33. S99-223 GPF de Q• E dispositifs médicaux et gestion des risques • A norme X. Validation des procédés : Cp,Cpk, écart type... les méthodes statistiques [Internet]. Qualitiso. 2019 [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.qualitiso.com/cpk-capacite-fiabilite-process/>

34. Certifications Lean Six Sigma | XL Formation [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.xl-formation.com/certifications-lean-six-sigma>

35. Maîtrise de la documentation des systèmes de management [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: http://www.demarcheiso17025.com/maitrise_documentation.html

36. Diagramme de causes et effets. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Diagramme_de_causes_et_effets&oldid=195645073

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)

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 :

DocuSigned by:

Olivier Rossi



Signer Name: Olivier Rossi

Signing Reason: I approve this document

Signing Time: 07-Feb-2024 | 13:53 CET

80693B128B53452A817F1DCDD2860CCA

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **2120033**

N° Thèse : **96**

Nom et Prénom : **Rossi Olivier**

Sujet : **Résolution de problème à travers la méthode DMAIC (méthodologie du lean 6 sigma)**
Cas du déphasage d'une forme pâteuse.

Tours, le : **07/02/2024**

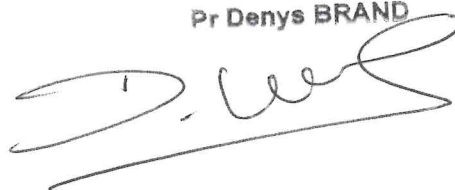
Le(s) Directeur(s) de Thèse :

L. Douthet 

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



ROSSI Olivier

N° 96

TITRE DE LA THÈSE

Résolution de problème à travers la méthode DMAIC (méthodologie du lean 6 sigma) : Cas du déphasage d'une forme pâteuse.

Dans un contexte de mondialisation, nous assistons dans le secteur de l'industrie pharmaceutique à une complexification des chaînes d'approvisionnement associée à un paradigme économique promouvant l'exportation parallèle de médicaments par les grossistes/distributeurs.

De ce fait, nous assistons depuis plus de 10 ans à une augmentation constante du nombre de ruptures de médicaments, entraînant des indisponibilités d'un grand nombre de médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs (MITM) sur le marché. Ces MITM sont définis par les laboratoires et validés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Un stock de sécurité de 2 mois est obligatoire pour ces spécialités depuis le 1er septembre 2021. Cette situation aura donc un impact important sur le patient avec un risque d'interruption de traitement pouvant avoir des conséquences graves sur sa santé.

C'est pourquoi une bonne maîtrise de la chaîne d'approvisionnement est plus que jamais un enjeu de santé publique. C'est dans ce sens que la mise en place au sein des laboratoires pharmaceutiques d'un système de management de la qualité robuste, fiable et efficace est primordial pour mettre sur le marché des produits qui ont démontré leur efficacité, leur qualité et leur sécurité sans créer des délais qui seraient à l'origine d'une rupture de la chaîne d'approvisionnement.

De plus, la pertinence de ce système devra être maintenue dans le temps en le réévaluant constamment, c'est ce que l'on appelle l'amélioration continue.

A travers cette thèse, après avoir dans un premier temps défini les tenants et aboutissants d'une logique d'amélioration continue au sein d'une industrie, je démontrerai la place du processus de gestion des déviations au sein d'un système qualité, puis illustrerai mes propos par l'application d'une telle démarche dans le cadre d'une résolution de problème à l'aide de la méthode DMAIC (Define : définir, Measure : mesurer, Analyze : analyser, Improve : améliorer, Control : maîtriser). Il s'agit d'une méthode d'amélioration continue découpée en 5 étapes qui permettront d'analyser précisément le problème à régler et de trouver les solutions les plus efficaces pour le résoudre.

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

BONNES PRATIQUES DE FABRICATION ; ICH Q10 ; ASSURANCE QUALITE ; PRODUCTION ; SYSTEME DE MANAGEMENT DE LA QUALITE ; DMAIC ; RESOLUTION DE PROBLEME ; AMELIORATION CONTINUE ; ANALYSE DE RISQUE ; DEVIATION ; CAPA ; VISCOSITE

JURY

PRÉSIDENTE :

Mme DAVID Stéphanie, Pharmacienne, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie – TOURS

MEMBRES :

Mme DOUZIECH Laurence, Pharmacienne, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie - TOURS

Mme BROSSE Aurélie, Pharmacienne, Responsable Assurance Qualité - MERIGNAC

M BAUDOUIN Maxime, Pharmacien - TOURS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE: le 09/11/2023 à Faculté de pharmacie (Tours)