

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Ecole Nationale Supérieure de Management
Koléa



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

المدرسة الوطنية العليا للمناجنت
القليعة

**Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention d'un Master en
« Management Par la Qualité »**

**Implémentation d'un projet Lean Management Six
Sigma dans une industrie pharmaceutique :
Cas Laboratoires MERINAL**

Élaboré par : Mr TOBBAL Salah Eddine

Déposé le 06 / 09 / 2022 devant le jury composé de :

- **Président** : BELALI Mounir
- **Encadreur** : YAHIAOUI Djalel Eddine
- **Co-encadreur** : MAKACI Mourad
- **Examineur** : MOHAMMED EL HADJ Leila

Année universitaire 2021/2022

Résumé

La Qualité constitue, depuis toujours, une priorité dans la production des médicaments dont la sécurité doit être exemplaire. Néanmoins, la notion de productivité prend de l'ampleur, contraignant ainsi les industries pharmaceutiques à mettre en place des mesures efficaces afin de leur conférer un certain niveau de compétitivité. Face à un contexte concurrentiel, réglementaire et éthique, les sites producteurs instaurent deux démarches d'amélioration continue, le Lean Management et le Six Sigma. Dans ce travail nous allons mettre en exergue l'apport de cette philosophie en implémentant un projet LMSS dans les laboratoires Merinal, dans le but d'optimiser les paramètres du procédé de fabrication et minimiser les sources de gaspillages (Muda). Pour ce faire nous avons procédé à une revue documentaire complétée par une recherche exploratoire basée sur des entretiens et consolidée par une analyse statistique des données récoltées. Ceci nous a permis de repérer pas mal de Muda cachés tout au long de la production primaire de notre produit tels que les défauts récurrents de réglage machine, les pertes en articles de conditionnement primaire, les déplacements inutiles des opérateurs dans la zone de production, ainsi que la surexploitation et le surprocessing dans la réalisation des tâches. La mise en place des outils Lean Management et Six Sigma dans le cadre de la méthodologie DMAIC nous a conduit à détecter les causes racines des gaspillages et nous a permis d'énoncer une liste de recommandations d'amélioration pour remédier à ces problèmes.

Mots clés : Amélioration continue, Lean Management Six Sigma, DMAIC, Muda, pharmaceutique.

Abstract

Quality has always been a priority in the production of medicines whose safety must be exemplary. Nevertheless, the notion of productivity is gaining momentum, thus forcing the pharmaceutical industries to put in place effective measures in order to give them a certain level of competitiveness. Faced with a competitive, regulatory and ethical context, the production sites are implementing two continuous improvement approaches, Lean Management and Six Sigma. In this work, we will highlight the contribution of this philosophy by implementing an LMSS project in the Merinal laboratories, with the aim of optimizing the parameters of the manufacturing process and minimizing the sources of waste (Muda). To do this, we carried out a documentary review supplemented by an exploratory research based on interviews and consolidated by a statistical analysis of the data collected. This allowed us to identify a lot of Muda hidden throughout the primary production of our product such as recurring machine adjustment faults, losses of primary packaging items, unnecessary movements of operators in the production area, as well as than overexploitation and over processing in the performance of tasks. The implementation of Lean Management and Six Sigma tools within the framework of the DMAIC methodology led us to detect the root causes of waste and allowed us to set out a list of recommendations for improvement to remedy these problems.

Keywords: Continuous improvement, Lean Management Six Sigma, DMAIC, Muda, Pharmaceutical.

ملخص

لطالما كانت الجودة أولوية في إنتاج الأدوية التي يجب أن تكون سلامتها نموذجية بالنسبة لباقي المواد ذات الاستهلاك الواسع. ومع ذلك، فإن هوس الإنتاجية والربح يكتسب زخمًا كبيرًا، مما يجبر المخابر الصيدلانية على اتخاذ تدابير فعالة لزيادة حصصها في السوق. في مواجهة السياق التنافسي والقانوني والأخلاقي، تقوم مواقع الإنتاج بإتباع نهجين للتحسين المستمر، وهما الإدارة اللينة وستة سيجما. في هذا العمل، سنسلط الضوء على أهمية هذه الفلسفة المزدوجة من خلال تنفيذ المشروع في مختبرات مرينال، بهدف تحسين معايير عملية التصنيع وتقليل مصادر التبذير (مودا باللغة اليابانية). للقيام بذلك، أجرينا دراسة وثائقية مكتملة ببحث استكشافي قائم على المقابلات، وتم تدعيم الدراسة بتحليل إحصائي للبيانات التي تم جمعها. سمح لنا ذلك بتحديد الكثير من المودا المخبأة خلال مرحلة الإنتاج الأولي، مثل الأخطاء المتكررة لضبط الآلات، وفقدان مواد التغليف الأولية، والتحركات غير الضرورية للعاملين في منطقة الإنتاج، فضلاً عن الاستغلال المفرط للبيد العاملة في أداء المهام. قادنا تنفيذ أدوات الإدارة اللينة وستة سيجما في إطار منهجية (DMAIC) إلى اكتشاف الأسباب الجذرية للهدر وسمح لنا ذلك بوضع قائمة من التوصيات للتحسين ومعالجة هاته المشاكل.

الكلمات المفتاحية: التحسين المستمر، الإدارة الرشيدة، ستة سيجما، مودا، صناعة الأدوية.

Remerciements

En tout premier lieu, je remercie **ALLAH**, tout puissant qui m'a inspiré, guidé au bon chemin et de m'avoir donné la volonté d'entamer et de réaliser ce travail.

Je tiens vivement à remercier ma tutrice de stage **Madame BESTANDJI Maya** je vous suis profondément reconnaissant de m'avoir accueilli, conseillé et suivi tout au long de ce projet, j'ai eu le plaisir de rencontrer une femme si généreuse et patiente comme vous.

A Monsieur **YAHIAOUI Djalal Eddine** pour son savoir qu'il nous a transmis durant ces deux ans de master et pour l'honneur qu'il m'a fait d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Qu'il trouve ici mon témoignage pour sa disponibilité et sa confiance.

Ma plus grande gratitude à **Monsieur BELLEDJHEM Laden** sans lui je n'aurais pas pu réaliser mon projet, merci pour ta générosité, ta confiance et d'être toujours là pour moi.

Mes plus grands remerciements sont destinés à mes parents, maman chérie **Hadjira** et mon père **Cherif**, que dieu vous garde pour nous
A ma sœur aînée la plus adorable **Imene**, à mon grand beau-frère **Wassim** et mon petit frère **Abdnour**, je vous aime de tout mon cœur.

A mon binôme **Kheiro** que j'admire
A mon frère aimé **Kamel Eddine** et à mes amis **Fouad, Islem, Moha** et **Aymen**
Afin de n'oublier personne, mes vifs remerciements vont également à tous ceux qui m'ont aidé ou ont contribué d'une façon ou d'une autre à réaliser ce travail.

Je tiens à exprimer aussi toute ma reconnaissance à mes enseignants et à tout le personnel de **l'ENSM**.

Et le meilleur pour la fin
Je tiens vivement à remercier tout le personnel des **laboratoires Merinal** surtout ceux du département Assurance Qualité **Amina, Sarra, Kawter, Lydia, Karima, Camelia, Nessrine, Ibrahim, Mohamed** et **Djamel**.

Les gens de la production en particulier la directrice **Madame TALBI Naouel** pour son sourire et **Monsieur HELLAÏ Sofiane** pour ses orientations.
Le personnel du **RH** et **Naouel** de la réception.
Merci infiniment.

J'avoue je suis toujours chanceux d'avoir les bonnes personnes à mes côtés je ne serais que fier de moi pour ce que j'ai pu réaliser dans ma vie.

Salah Eddine

Sommaire

Résumé	I
Remerciements	II
Sommaire	III
Liste des tableaux	IV
Liste des figures	V
Liste des abréviations	VI
Liste des Symboles et unités de mesures	VII
Introduction générale	2
Cadre Théorique et conceptuel	
Chapitre I : Revue littérature	7
Chapitre II : Contexte Théorique	
Section 1 : Le système qualité dans l'industrie pharmaceutique	12
Section 2 : Les fondements et les outils du Lean Management	22
Section 3 : Les fondements de la philosophie Six Sigma et la démarche DMAIC	37
Cadre Méthodologique et Pratique	
Chapitre I : Démarche méthodologique	
Section 1 : les principaux paradigmes de recherche	51
Section 2 : La posture épistémologique et l'approche méthodologique	53
Chapitre II : Présentation du lieu de stage	
Section 1 : Présentation des Laboratoires Merinal	60
Section 2 : Présentation du Produit Dolyc 1g	65
Chapitre III : Résultats et Discussion	
Section 1 : Présentation des résultats	68
Section 2 : Discussion des résultats	85
Conclusion générale	90
Références Bibliographiques	
Annexes	
Glossaire	

Liste des tableaux

Tableau I : Les 7 Muda + 1 (les 8 Muda)	31
Tableau II : Les étapes de l’outil 5 S	33
Tableau III : La comparaison et la complémentarité du LM et SS	42
Tableau IV : Les avantages et les inconvénients du LM et SS	42
Tableau V : L’outil QQQCCP	45
Tableau VI : Le personnel interrogé dans le cadre des entretiens menés	57
Tableau VII : Le tableau récapitulatif des étapes de production du Dolyc 1g	65
Tableau VIII : L’application QQQCCP	69
Tableau IX : Le diagramme CTQ	70
Tableau X : Les résultats de l’audit 5S-Management Visuel	72
Tableau XI : Les limites de contrôle et les limites de surveillance.....	74
Tableau XII : Les résultats des entretiens de la chasse aux gaspillages	76
Tableau XIII : Le pourcentage de chaque type de Muda	77
Tableau XIV : Les résultats de l’analyse de la capacité des paramètres production	77
Tableau XV : Les résultats de l’analyse de la capacité des paramètres de rentabilité	78
Tableau XVI : La grille d’évaluation des causes	79
Tableau XVII : L’analyse des causes des Muda détectés	80
Tableau XVIII : Le plan d’actions corrective et préventive	81

Liste des figures

Figure 01 : La roue de Deming applicable dans l'industrie pharmaceutique.....	13
Figure 02 : Le schéma d'une carte contrôle	18
Figure 03 : Le schéma récapitulatif d'une RQP	19
Figure 04 : Les étapes de mise en place des CAPA	20
Figure 05 : L'historique de l'évolution du Lean	22
Figure 06 : Les principes du Kaizen	24
Figure 07 : La maison du Lean	25
Figure 08 : Les sept Muda	30
Figure 09 : Le digramme d'Ishikawa	34
Figure 10 : Le diagramme Spaghetti	35
Figure 11 : La notion de capabilité	41
Figure 12 : Les 4 clés du LMSS	43
Figure 13 : Le digramme SIPOC	46
Figure 14 : Le diagramme CTQ	47
Figure 15 : La zone de production	63
Figure 16 : Le matériel de contrôle	64
Figure 17 : Le graphique radar des résultats de l'audit 5S	72
Figure 18 : Le pourcentage de chaque Muda	77
Figure 19 : La matrice d'évaluation des causes	79
Figure 20 : Les facteurs clefs de succès d'une démarche LMSS	87

Liste des abréviations

AC : Article de Conditionnement
AC I : Article de Conditionnement Imprimé
AFNOR : Agence Française de **NOR**malisation
AQ : Assurance **Q**ualité
AMDEC : Analyse des **M**odes de **D**éfaillance, de leurs **E**ffets et de leur **C**riticité
AMM : Autorisation de **M**ise sur le **M**arché
ANPP : Agence Nationale des **P**roduits **P**harmaceutiques Ex-LNCP
BPF : Les **B**onnes **P**ratiques de **F**abrication
CAPA : **C**orrective **A**nd **P**reventive **A**ction
Covid 19 : **C**ORona**V**irus **D**isease appeared in 2019. Maladie provoquée par le coronavirus SARS-CoV-2
CTQ : **C**ritical **T**o **Q**uality
DMAIC : **D**éfinir, **M**esurer, **A**nalysier, **I**nnover/**A**méliorer et **C**ontrôler
DRH : **D**irection des **R**essources **H**umaines
EPI : **E**quipement de **P**rotection **I**ndividuelle
FDA : **F**ood and **D**rug **A**dmistration
FIFO : **F**irst **I**n **F**irst **O**ut
HSE : **H**ygiène **S**écurité **E**nvironnement
IANOR : **I**nstitut **A**lgérien de **NOR**malisation
ICH : **I**nternational **C**ouncil of **H**armonisation
IMPV : **I**nternational **M**otor **V**ehicle **P**rogram / Programme International des Véhicules à Moteurs
IPC : **I**n **P**rocess **C**ontrol (Contrôle en cours de production)
ISO : **O**rganisation **I**nternationale de **N**ormalisation.
JAT : **J**uste à **T**emps (Just In Time JIT en anglais)
LCQ : **L**aboratoire de **C**ontrôle **Q**ualité
LCi : **L**imite de **C**ontrôle **i**nférieure
LCs : **L**imite de **C**ontrôle **s**upérieure
LM : **L**ean **M**anagement
LMSS : **L**ean **M**anagement **S**ix **S**igma
LNCP : **L**e **L**aboratoire **N**ational **D**e **C**ontrôle **D**es **P**roduits **P**harmaceutiques
LSi : **L**imite de **S**urveillance **i**nférieure
LSs : **L**imite de **S**urveillance **s**upérieure
MP : **M**atière **P**remière
MSP : **M**aîtrise **S**tatistique des **P**rocédés (**SPC en anglais** : **S**tatistical **P**rocess **C**ontrol)
OMS : **O**rganisation **M**ondiale de la **S**anté
OOS : **O**ut of **S**pecification
OOT : **O**ut **O**f **T**rend
PDCA : **P**lan (**P**lanifier), **D**o(**D**évelopper), **C**heck (**C**ontrôler), **A**ct (**A**méliorer)
PF : **P**roduit **F**ini, la forme galénique d'un produit après conditionnement
PPH : **P**rogramme de **P**roduction **H**ebdomadaire
QQOQCCP : **Q**ui-**Q**ui-**O**ù-**Q**uand-**C**omment-**C**ombien-**P**ourquoi
RQP : **R**evue **Q**ualité **P**roduit
R&R : **R**épétabilité et **R**eproductibilité
SIPOC : **S**uppliers-**I**nputs-**P**rocess-**O**utputs-**C**ustomers
SMART : **S**pécifique, **M**esurable, **A**tteignable, **R**éaliste et **T**emporaire
SMED : **S**ingle **M**inute **E**xchange of **D**ies
SMQ : **S**ystème **M**anagement **Q**ualité
SQP : **S**ystème **Q**ualité **P**harmaceutique
SS : **S**ix **S**igma
TPM : **M**aintenance **P**roductive **T**otale
TQM : **T**otal **Q**uality **M**anagement
TPS : **T**oyota **P**roduction **S**ystem
TRS : **T**aux de **R**endement **S**ynthétique
VSM : **V**alue **S**tream **M**apping

Liste des Symboles, acronymes et unités de mesures

% : Pourcentage

£ : Pound (unit of sterling – the currency of the United Kingdom)

σ : Sigma, écart type ou standard de déviation

6 σ : Six Sigma

μ : Mu, moyenne statistique dite aussi \bar{X}

5M : Matière, Milieu, Main d'œuvre, Méthode, Machine

3 Mu : Muda, Mura, Muri

5S : **Seiri** (Ordonner), **Seiton** (Ranger), **Seiso** (Dépoussiérer), **Seiketsu** (Rendre évident), **Shitsuke** (Etre rigoureux)

C : Criticité

cp : comprimé

Cp : Capabilité potentielle

Cpk : Capabilité réelle du moyen de production (facteur de centrage)

Fq : Fréquence

g : gramme unité de mesure du poids

G : Gravité

h : heure unité de mesure du temps

kp : kilogramme-poids unité de mesure de la dureté d'un comprimé

m² : mètres carrés unité de mesure de la superficie

MG : Moyens Généraux

mm : millimètre unité de mesure de la longueur

min : minute unité de mesure du temps

N° : Numéro

Nbr : Nombre

P : Priorité

Pp : Performance potentielle

Ppk : Performance réelle du moyen de production (facteur de centrage)

VRAC : La forme galénique d'un produit pharmaceutique avant conditionnement

Introduction Générale

Introduction générale

L'industrie pharmaceutique se présente comme un secteur soumis à de fortes contraintes réglementaire, économique et concurrentielle avec des exigences qui doivent être appliquées tout au long de la chaîne de production (*Guide BPF, 2020, p. 11*). En effet, l'enjeu de santé publique, que représente la production des médicaments, nécessite de nombreuses préoccupations afin d'assurer la qualité, la sûreté et l'efficacité des produits d'un côté et la satisfaction des consommateurs d'un autre (*Benhaddi, 2021*).

En Algérie et surtout après la pandémie du Covid 19, cette industrie représente l'un des principaux moteurs de la croissance économique. Elle est toutefois classée en troisième position après celle de l'énergie et de l'agro-alimentaire, avec un chiffre d'affaires qui avoisine les 5 milliards de dollars selon l'ONS (*Office Nationale des Statistique, 2021*).

Au-delà et dans l'unique souci d'améliorer le service rendu par l'entreprise et pour faire face à la concurrence, les firmes pharmaceutiques se trouvent alors dans l'obligation d'innover, réduire les coûts, améliorer la qualité et livrer les produits plus rapidement (*Levacher E., 2006, p. 20*) ; (*Belorgey, 2020*). Surcroît la demande accrue de certains médicaments à cause de divers circonstances, telles que les pandémies et les guerres.

C'est ainsi et en s'inspirant de l'industrie japonaise d'automobile, que les laboratoires pharmaceutiques mettent en place des démarches d'amélioration continue. Cette dernière est une méthodologie de progrès permanent appuyée sur un ensemble d'outils et de principes ayant pour but final le perfectionnement des objectifs opérationnels (*Stien C., 2011, p. 31*). Parmi les nombreuses méthodes utilisées, le Lean Management et le Six Sigma (LMSS) deux concepts novateurs et complémentaires qui allient l'augmentation de la vitesse des processus et l'amélioration de la qualité des produits (*Bédry P., 2009, p. 04*).

Aujourd'hui les entreprises pharmaceutiques cherchent à la fois à optimiser leur fonctionnement par la réduction des gaspillages et à améliorer la qualité par une réduction de la variabilité (*Souillard, 2019*), permettant ainsi de tendre vers le zéro défaut et augmenter la capacité à satisfaire constamment les besoins d'une catégorie très particulière des clients, autrement dit « des patients » tout en réduisant les coûts.

C'est justement ce que proposent les outils de la philosophie LMSS, qui ont fait beaucoup de preuves ces dernières années notamment dans les entreprises pharmaceutiques, c'est une approche d'excellence opérationnelle basée sur l'idéologie de maximiser la productivité et la performance tout en minimisant les déchets au sein d'un processus (*Hohmann C., 2012, p. 24*).

Autour de cette philosophie s'est greffé tout un panel d'outils pouvant être adaptés à toutes les industries, apportant par conséquent une meilleure qualité de vie au sein de l'entreprise (*Volck N., 2009, p. 12*). Toutefois l'adoption de cette démarche dans les entreprises algérienne reste minime, et encore moindre dans l'industrie pharmaceutique. Elle commence à peine à attirer l'attention des responsables des entreprises seulement ces dernières années.

De ce fait, à travers cette étude nous voulons mettre en exergue l'intérêt d'implémenter un projet Lean Management Six Sigma dans l'optimisation d'un processus de fabrication. C'est à partir de ce raisonnement que nous avons posé la problématique suivante : « *Quel sera l'impact de la mise en place d'un projet LMSS sur l'optimisation d'un processus de fabrication d'un médicament tout en garantissant sa qualité ?* ». En partant de ce postulat, nous posons les sous-questions suivantes :

- Quels sont les outils qui peuvent réussir l'implémentation de cette philosophie en prenant compte les contraintes réglementaires du secteur pharmaceutique ?
- Quels seront les gains potentiels que nous pouvons apporter à la fin de ce genre de projet ?
- Comment le LMSS peut-il améliorer la performance des processus de fabrication ?

Afin de répondre à ces questions, nous avons choisi l'entreprise Merinal qui est une entreprise algérienne de fabrication et de conditionnement des médicaments, qui accorde une grande importance à la qualité de ses produits et l'amélioration continue de son système.

Dans cette étude, nous avons procédé en deux grands cadres. Un cadre conceptuel structuré en deux chapitres, le premier chapitre présente une revue de littérature des travaux similaires les plus récents et qui ont développé cette méthodologie dans le domaine pharmaceutique. Le deuxième chapitre qui est une partie théorique regroupant trois sections. En premier lieu une section qui évoque le management de la qualité dans l'industrie pharmaceutique, ensuite une deuxième section qui définit les fondements du Lean Management, et enfin une dernière section qui présente la philosophie Six Sigma ainsi la démarche DMAIC.

Un deuxième cadre pratique, est construit en trois chapitres. Un premier chapitre illustrant la méthodologie adoptée dans la présente étude. Puis dans un second chapitre, nous allons présenter le lieu de stage et le périmètre de l'étude. Enfin, le principal chapitre qui porte sur la présentation et la discussion des résultats de déploiement pratique d'un projet LMSS sur une ligne de production primaire d'un médicament, en utilisant la méthode DMAIC. Nous finissons notre travail par une conclusion et des perspectives.

Cadre Théorique et Conceptuel

La recherche documentaire que nous avons réalisé dans ce cadre répond parfaitement à nos exigences en termes de fiabilité d'informations, elle nous a servi de renfort afin de répondre à la problématique posée en toute objectivité.

Notre recherche documentaire s'est faite principalement à base d'articles scientifiques majoritairement récents extraits des différentes plateformes sur internet ainsi que des ouvrages d'auteurs renommés dans le domaine du Lean Management Six Sigma. Les thèses et les travaux d'autres chercheurs dans le même domaine, en particulier dans le secteur pharmaceutique, vont nous servir d'expérience et d'inspiration pour enrichir nos connaissances, comme dis le dialecte « La sagesse est la fille de l'expérience ».

Selon le centre de documentation et d'information français « *La recherche documentaire est une démarche qui consiste à identifier, collecter et traiter des informations sur un sujet donné, en s'appuyant sur des sources fiables.* »

Le cadre théorique et conceptuel présente dans un premier chapitre une revue littérature sur les différents travaux qui ont abordé notre sujet de recherche, ceci va nous aider à bien situer notre étude. Dans un second chapitre nous avons réalisé une synthèse concernant les principaux concepts théoriques qui tournent autour de notre projet structuré en trois sections.

Chapitre I : Revue Littérature

Chapitre I : Revue Littérature

Dans le secteur industriel, l'amélioration continue est une clé de succès qui détermine la pérennité de l'entreprise, c'est pour cette raison que les chefs des sociétés industrielles cherchent les meilleurs moyens pour augmenter la productivité, minimiser les gaspillages et rendre l'industrie plus rentable.

L'amélioration continue est une démarche de progrès permanent appuyée sur un ensemble d'outils et de méthodes dont le but final est l'excellence opérationnelle. Parmi les méthodologies utilisées dans l'amélioration continue, le Lean Management Six Sigma est un concept qui allie l'augmentation de la vitesse des processus dans le temps et l'amélioration de la qualité des produits avec une optimisation des coûts (*Kergoat, 2016*).

Cette démarche est la combinaison de deux méthodes distinctes mais complémentaires qui peuvent rendre l'entreprise plus productive et qui visent à aider les processus de la société à se focaliser principalement sur des techniques qui améliorent la productivité par l'élimination des actions de non-valeur ajoutée (*Hohmann C., 2018, p.17*).

Le Lean Manufacturing vise à accroître les performances d'une entreprise en augmentant la productivité et en réduisant les gaspillages. Le Six Sigma, lui, se focalise sur l'amélioration de la qualité du produit en cherchant à diminuer la variabilité des processus (*Hohmann C., 2018, p.17*). Au cours de ces dernières années, plusieurs entreprises pharmaceutiques ont commencé à adopter cette démarche, afin de gagner en temps de cycle, les délais de livraison ainsi que la réduction des coûts de fabrication (*Pokharkar et al., 2010*).

Dans la présente revue, nous allons s'intéresser aux travaux les plus récents (articles et thèses) qui ont développé l'une des méthodes dans le domaine pharmaceutique et ce par ordre chronologique, ainsi qu'on pourra les utiliser comme socle pour construire notre étude et convaincre les responsables de l'entreprise Merinal à adopter cette démarche.

En premier lieu, *Carleymith, Dufton et Altria, 2009* ont exposé leur expérience de l'application du LMSS dans le secteur pharmaceutique, plus précisément dans le département de développement des médicaments de la multinationale GSK. Les aspects pratiques de la mise en œuvre de cette philosophie au sein de GSK montrent principalement une amélioration de la capacité de réalisation des projets en temps gagné sur des tâches répétitives par la réduction des temps de non-valeur ajoutée. De plus, le Lean a permis d'exploiter au mieux l'espace de travail au sein des laboratoires de contrôle qualité, à la clôture du projet, des économies de coûts annuels de 300 millions d'euros ont été obtenues.

De leur part, *Nenni, Giustiniano et Pirolo, 2014* ont piloté aussi la mise en œuvre d'une approche Lean pour une gestion allégée, principalement sur l'efficacité des activités d'amélioration qui visent à réduire le temps de préparation, supprimer les activités sans valeur ajoutée et minimiser les stocks, cette approche a été mise en place en réorganisant le flux de production et en utilisant le système pull (flux tiré). Les résultats montrent qu'il est possible de créer un avantage concurrentiel en utilisant le Lean, et ce, par la réduction des délais des temps d'attente et les stocks en cours.

Dans le but d'optimiser la Supply Chain dans l'industrie pharmaceutique des chercheurs égyptiens ; *Elbermawy, Al manhawwy et Ibrahim, 2014* ; rejoignent les précédentes études sur l'intérêt de cette philosophie dans le secteur pharmaceutique et ils ont appliqué le LMSS, en suivant une méthodologie DMAIC, pour améliorer le flux physique et le flux d'informations relatifs aux matières premières (MP) et les produits finis (PF). Ainsi pour savoir dans quelle mesure cette approche intégrée améliorera les processus de la chaîne d'approvisionnement en termes de qualité, de rapidité de livraison, de flexibilité et de coût.

Plusieurs problèmes ont été ciblés par ces auteurs, à savoir, la rupture de stock de certaines MP, le sur stockage, l'erreur et la duplication de données et le transport excessif. Différents outils ont été appliqués, dans la phase définition, les auteurs ont cadré le problème et les objectifs de la démarche en créant une charte de projet, une cartographie de la chaîne de valeur et le SIPOC. Dans la phase mesure les auteurs ont exposé la manière d'atteindre les objectifs en mesurant les normes de performance et en faisant l'analyse du système. Pour analyser les données récupérées, les auteurs ont estimé la capacité du processus et puis ils ont cherché les sources de variation. Après l'analyse des problèmes les auteurs ont mis en place des solutions pour améliorer le processus, ainsi qu'un système de contrôle pour vérifier l'efficacité des améliorations. L'application de la démarche DMAIC a permis d'atteindre les objectifs fixés au début, en éliminant les gaspillages et en améliorant les flux physique et d'information.

De même *Sehli, 2018* a engagé cette démarche afin d'améliorer le Takt-time au niveau des flux logistiques relatifs à la préparation des commandes dans les laboratoires SAIPH. L'approche adoptée consiste à établir la Value Stream Mapping (VSM) sur un échantillon représentatif des produits. Un plan d'action a été mis en œuvre afin d'éliminer ou réduire les Muda constatés et qui sont à l'origine de l'optimisation du Takt-Time, une boucle Kanban a été aussi introduite dans le but de limiter les encours et créer un flux tiré, ces améliorations ont contribué à réduire les coûts.

Al-Shourah, Al-Tarawneh et Alzu'bi, 2018 de leur part ont étudié l'effet de l'intégration du Lean management et de la stratégie Six sigma dans les industries pharmaceutiques, sur l'amélioration des performances de production. Les résultats obtenus montrent qu'il existe une corrélation forte et positive entre LMSS et l'amélioration de la performance de la production. Le Six Sigma a expliqué en effet 56,5 % de la variabilité dans la production.

Une autre expérience portée sur l'analyse des causes qui entraînent des défauts et afin de trouver une solution pour surmonter ce problème *Ayu, Dana et Humiras, 2020*, ont entrepris cette fois-ci un projet Lean Management Six Sigma en suivant la même démarche DMAIC. Dans ce travail, les auteurs ont utilisé plusieurs outils, à savoir, le diagramme SIPOC, le diagramme de Pareto et l'AMDEC. La firme pharmaceutique qui notait un taux de défaut élevé et instable des produits (0,27%), qui est supérieur à la valeur autorisée par cette entreprise (0,10%). A la fin du projet, le taux des défauts a été réduit à 0,0081 % et le niveau sigma a atteint 5,45.

Autres outils peuvent être développés, prenant le cas de l'étude de *Belorgey, 2020* qui présente dans un premier temps l'aspect théorique de ces deux concepts et dans une seconde partie le déploiement de l'Excellence Opérationnelle, avec l'utilisation encore une fois de la méthode SMED, sur une ligne de conditionnement secondaire, à l'aide de la démarche DMAIC dont le processus ciblé était le changement de format.

Après trois mois de mise en place du projet sur cette ligne, un bilan a été effectué et une diminution significative a été marquée dans la variabilité et le temps moyen de changement de série d'au moins 40%. L'entreprise est passé de 2,23 h en moyenne globale de tous les changements de série avant la mise en place du SMED ; un des outils du Lean Management ; à 1,31 h au bout de trois mois de mise en place des nouveaux modes opératoires sur cette ligne. Ces résultats sont maintenus à plus long terme grâce à des outils permettant de pérenniser le nouveau mode de changement.

A l'arrivé du Covid19, Une demande accrue de paracétamol d'une entreprise pharmaceutique a été marquée, ce qui a entraîné des retards et des difficultés pour honorer les commandes des clients. *Byrne, Mcdermott et Noonan, 2021* de leur part, ont aussi lancé un projet LMSS pour optimiser le processus de fabrication du produit et réduire les temps d'arrêt. Ce projet utilise une autre méthodologie de résolution de problèmes structurée en 7 étapes basée encore une fois sur la démarche DMAIC et les outils Lean Management Six Sigma : Identification des pertes, Stratification des pertes, Sélection des projets, création d'équipes, étape de résolution de problèmes, avantages de réalisation, déployer et partager.

Ce projet a démontré les avantages de la mise en œuvre du changement par une résolution efficace et structurée des problèmes, en minimisant les temps d'arrêt, en réduisant les retards, en éliminant les gaspillages et en augmentant la productivité. De plus, La mise en place du projet LMSS a permis, à l'entreprise, de réaliser des économies de 358 426 £.

Quant à l'étude de *Hamza et Rebib, 2021* concernant la mise en œuvre d'un programme efficace de réduction des gaspillages dans le groupe Saidal en Algérie, il était nécessaire d'identifier ce qui génère les gaspillages et les causes impliqués et éliminer les activités qui n'ajoutent pas de valeur pour le client. A partir d'un questionnaire, les résultats ont montré que 80% des gaspillage dans le groupe Saidal sont dus aux neufs causes : *Attentes de matériaux, non disponibilité de certaines pièces de machines, mouvement inefficace des travailleurs, gaspillage de matériaux, gaspillage d'espace sur le site, défauts et erreurs d'inattention, temps d'arrivée des travailleurs, sur-allocation des matériaux à une activité, espaces de stockage inadéquats*. Cette position est encore renforcée par l'étude Pareto soulignant que les plus rencontrés par la majorité des interlocuteurs sont les trois premières causes suscitées. A partir de ces résultats, il était important de prioriser les efforts vers l'amélioration de ces facteurs.

Suite aux travaux présentés, la démarche Lean Management Six Sigma montre une efficacité et rentabilité remarquables, et ce, pour différentes problématiques en industries pharmaceutiques. Ainsi la démarche DMAIC est souvent utilisée dans ce genre de projet, avec une grande flexibilité des outils que nous pouvons déployer. Pour notre recherche, nous allons implémenter un projet LMSS pour la première fois au niveau de l'entreprise Merinal, suivant la méthode DMAIC ; pour l'amélioration des performances du procédé de fabrication d'un médicament, en optimisant les paramètres de compression du produit et en réduisant les pertes en cours du procès. À l'aide des résultats concrets représentés dans cette revue nos recommandations d'amélioration, dans le cadre de notre étude, seront alors justifiées pour gagner l'engagement et l'implication des décideurs et des responsables à adopter les changements nécessaires.

Chapitre II : Contexte Théorique

Chapitre II : Contexte Théorique

Section 1 : Le système qualité dans l'industrie pharmaceutique

Introduction

Dans un contexte industriel de plus en plus concurrentiel, la qualité s'est présentée comme un facteur clé de succès pour la pérennité des entreprises. Ainsi toute dérive qui risquait d'amener à une non-conformité doit être clairement identifiée voire même anticipée afin de mettre en œuvre des actions correctives et préventives (CAPA) (*Nehari, 2021*).

La production des médicaments est obligatoirement soumise à de nombreuses exigences, notamment en matière de qualité, l'industrie pharmaceutique doit donc avoir un système de gestion performant afin d'assurer continuellement l'amélioration des procédés ; d'où l'intérêt de l'excellence opérationnelle (*Bousaaid, 2018*). Quelles sont donc les principales notions de la qualité dans le secteur pharmaceutique ?

1.1. Les notions de la qualité en industrie pharmaceutique

La gestion de la qualité en industrie pharmaceutique est basée sur le concept « Assurance Qualité » (AQ). Cette organisation est focalisée sur la qualité produit depuis la réception des matières premières (MP) jusqu'à l'expédition des produits finis (PF), et ce, afin de garantir l'intérêt de la santé publique et d'offrir et conserver la qualité, la sécurité et l'efficacité requises pour l'usage prévu (*Bousaaid, 2018*).

1.1.1. Définition de la qualité

La qualité est un domaine vaste qui fait objet de différentes définitions selon les points de vue ; que l'on soit client ou chef d'entreprise, la qualité sera perçue différemment. Selon l'Organisation Internationale de normalisation (ISO) « *La qualité des produits et services d'un organisme est déterminée par la capacité à satisfaire les clients et par l'impact prévu et imprévu sur les parties intéressées pertinentes. La qualité des produits et services concerne aussi la valeur et le bénéfice perçus par le client.* » (*ISO 9000 : 2015*).

1.1.2. Définition de la gestion de la qualité

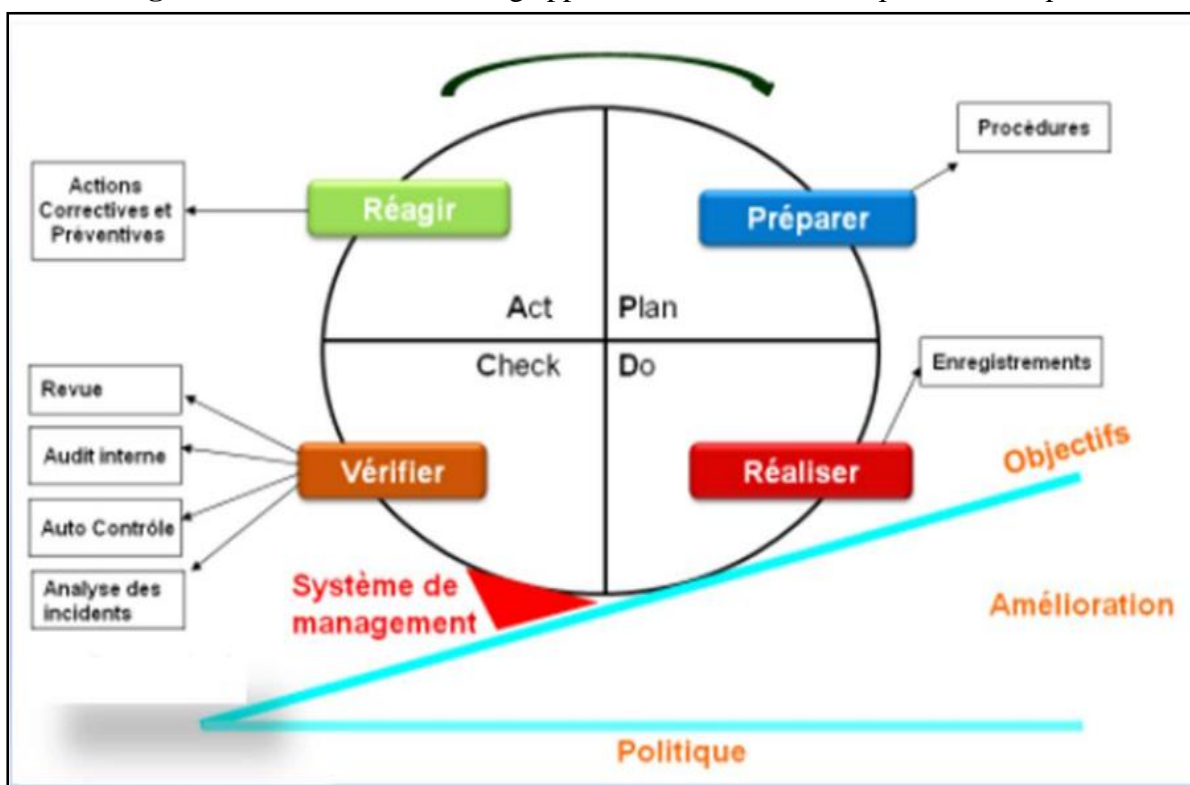
Selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) « *la gestion de la qualité est un large concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement, influencer la qualité d'un produit. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les médicaments fabriqués sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.* » (*Guide BPF, 2020*).

1.1.3. Concept de l'assurance qualité

L'Assurance Qualité (AQ) est définie comme « *L'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes de gestion qualité sont maintenus* » (Guide BPF, 2020).

La mise en place d'une AQ est une démarche visant l'amélioration de la qualité par la détection des déviations, leur correction, et l'élimination des causes racines. Par souci de simplification, l'amélioration de la qualité a souvent été illustrée par la roue de Deming, ou cycle PDCA (Bousaaid, 2018) comme montre la *Figure 01*.

Figure 01 : La roue de Deming applicable dans l'industrie pharmaceutique



Source : (Benhaddi F., 2021 : *La gestion des risques qualité au niveau des systèmes de production et de distribution des eaux à usage pharmaceutique : cas de L'eau purifiée*. Thèse, Maroc, 156 p.)

Pour une AQ efficace, il faut que l'implication de tous les acteurs soit totale à la démarche qualité, et cela est réalisé de préférence via une entité indépendante de la production qui permet de définir une politique qualité à toutes les autres activités qui touchent au produit.

1.1.4. Définition d'un système qualité pharmaceutique (SQP)

Un **Système Qualité Pharmaceutique** : « *Ensemble de tous les aspects d'un système qui met en œuvre une politique qualité et veille à ce que les objectifs soient atteints* » (Guide BPF, 2020).

Un SQP approprié à la production des médicaments doit garantir que les dispositions BPF sont respectées durant toutes les étapes de la fabrication (Benhaddi, 2021).

1.2. Les référentiels qualité en industrie pharmaceutique

Pour éviter d'éventuels problèmes de la qualité des médicaments qui risquent d'avoir un impact tragique sur la santé publique, des différents référentiels en industrie pharmaceutique ; particulièrement stricts ; doivent être respectés. Dans ce sens des normes internationales ont été établies pour standardiser les pratiques à l'échelle mondiale (*Gerard, 2018*).

1.2.1. Autorisation de Mise sur le marché (AMM)

Le médicament a besoin d'une AMM délivrée par les autorités compétentes ; dans le cas de l'Algérie c'est l'ANPP ex-LNCP, pour qu'il soit commercialisé dans le marché national. Le produit ne doit présenter aucun risque sanitaire aux patients, remettant en cause l'efficacité, la sécurité et la qualité de son contenu. Il est donc nécessaire de réaliser annuellement une revue qualité produit (RQP) qui garantit que le produit au fil des années reste toujours en conformité avec les exigences de son AMM ou bien du dossier fournisseur de MP (*Benhaddi, 2021*).

1.2.2. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

L'*OMS* définit BPF comme l'un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon homologuée et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché (*Guide BPF, 2020*). Les BPF ont été apparues en 1963 par la FDA (**F**ood and **D**rug **A**dministration) aux Etats-Unis, suite à des nombreux accidents qui ont touché la santé publique (*Gerard, 2018*). À partir de 1969, l'OMS recommande fortement l'application des BPF par toutes les industries pharmaceutiques des pays membres. À ce moment ce ne sont plus des recommandations, mais des exigences de mise en œuvre de certaines activités (*Guide BPF, 2020*).

Depuis, les BPF n'ont cessé d'évoluer du fait de l'évolution des processus de fabrication, de l'apparition de nouvelles technologies et du concept de l'amélioration continue. La dernière version publiée est celle du 26/11/2020, est structurée en quatre parties (*Guide BPF, 2020*) :

- BPF générales liées à la fabrication des médicaments à usage humain, la partie la plus intéressante dans notre contexte, elle englobe neuf chapitres : Gestion de la qualité, Personnel, Locaux et matériaux, Documentation, Production, Contrôle de la qualité, Fabrication et analyse en sous-traitance, Réclamation et rappels de médicaments , Auto-inspection ;
- BPF liées à la fabrication pour les substances actives utilisées comme MP ;
- Documents relatifs aux BPF (ICH Q9, ICH Q10 et Exigences Internationales Harmonisées pour la certification d'un lot) dont l'application reste facultative ;
- BPF particulières pour la thérapie innovante.

Depuis 2014, le principe du management de la qualité fait désormais une partie intégrante des BPF, ce concept est fortement recommandé de le mettre en place à travers un système de management de la qualité (SMQ) et une gestion des risques (AMDEC) (*Benhaddi, 2021*).

1.2.3. La pharmacopée

La pharmacopée est une encyclopédie réglementaire obligatoire destinée aux professionnels de la santé, c'est un ouvrage qui identifie les critères de pureté des MP ou des préparations telles que les adjuvants et excipients ainsi que les méthodes d'analyses à utiliser, en effet selon la pharmacopée européenne « *L'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale est regroupé et publié sous forme de monographies* » (*Briand, 2019*). Ces textes constituent une source référentielle très fiable régulièrement mis à jour.

Le rôle de la pharmacopée européenne est de participer à la protection de la santé publique par le biais de l'élaboration de spécifications communes relatives à la qualité du médicament et de ses composants. De plus, leur existence facilite la libre utilisation des mêmes produits au niveau internationale (*Briand, 2019*).

1.2.4. L'ICH

ICH est l'acronyme abrégé du Conseil International de l'Harmonisation des exigences techniques et pratiques spécifiques aux produits pharmaceutiques à usage humain. Ce comité rassemble des autorités et des représentants de l'industrie pharmaceutique des pays développés de l'Union Européen, du Japon et des États-Unis pour discuter les aspects scientifiques de l'enregistrement des médicaments et la création des AMM (*Guiraud, 2020*). Parmi les 20 membres et 35 observateurs, L'ANPP-Algérie est le dernier membre admis autant que observateur d'après le procès-verbal de l'assemblée générale de ICH du 25 Mai 2022 (<https://www.ich.org>, consulté le 01 juin 2022 à 10h).

La mission principale de l'ICH est de fournir une plus grande harmonisation au niveau international afin de garantir que des médicaments de haute qualité soient développés et enregistrés de la manière la plus économe en ressources que possible (*Guiraud, 2020*). L'harmonisation a été réalisée par l'élaboration de lignes directrices ICH par le biais d'un consensus scientifique. Ces lignes sont divisées en quatre catégories et en fonction de ces dernières, des codes sont attribués pour chaque directive (*Busaaid, 2018*) : directives de qualité (ICH Q), lignes directrices en matière de sécurité (ICH S), lignes directrices en matière d'efficacité (ICH E) et des lignes directrices multidisciplinaire (ICH M).

Certaines normes ICH sont obligatoires comme l'ICH Q9 et l'ICH Q10 et font parties des BPF sous forme de recommandations. L'ICH Q9 "Quality Risk Management" énonce une mise en œuvre efficace des systèmes de gestion des risques qualité dont un modèle proche de la technique AMDEC (*Guiraud, 2020*) et (*Benhaddi, 2021*). L'ICH Q10 "Pharmaceutical Quality System" quant à elle, décrit un modèle pour un SQP efficace qui se rapproche du SMQ selon la norme ISO 9001 : 2015 (*Bousaaid, 2018*).

1.2.5. Les normes ISO

ISO est l'acronyme de **I**nternational **O**rganization of **S**tandardization ; une organisation non gouvernementale à but non lucratif composée des organismes nationaux de normalisation des pays membres (IANOR pour l'Algérie). La famille des normes ISO la plus applicable dans le contexte de la qualité sont ceux d'ISO 9000 qui couvrent l'ensemble des normes du SMQ, notamment la fameuse ISO 9001 : 2015 (*Gerard, 2018*). Ce genre de normes permet de guider les entreprises en leur fournissant des lignes directrices et des outils, ceci satisfait les exigences des SMQ et permet aux produits et services de correspondre aux exigences du client tout en améliorant continuellement sa qualité (*Benhaddi, 2021*).

1.3. Outils de gestion de la qualité en industrie pharmaceutique

1.3.1. Le contrôle qualité

Le contrôle qualité est la partie de gestion de la qualité produit qui concerne l'échantillonnage, la vérification des produits avec les limites de spécifications, les analyses physicochimique et microbiologique (*Gerard, 2018*). Ainsi que les toutes procédures d'organisation et de libération qui assurent que les analyses nécessaires ont été réellement effectuées (*Benhaddi, 2021*).

Le contrôle de la qualité a pour but de confirmer la qualité des médicaments et de prévenir l'arrivée sur le marché d'un lot dont la qualité est imparfaite ainsi cette activité permet de détecter les défauts de qualité et engager immédiatement les CAPA appropriées (*Briand, 2019*). Les contrôles peuvent inclure les paramètres liés : à la substance active, MP, composants du produit, PF, AC, installations et conditions de fonctionnement des équipements, ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle (*Guide BPF, 2020*)

a. Les contrôles en amont de la campagne de production

Avant de démarrer la production, divers contrôles seront effectuées pour s'assurer de la qualité des MP et des équipements utilisés (étalonnages). Ces contrôles sont de deux types, analytique de la MP, divers produits qui touchent au PF, eau purifiée etc... ; ou visuels comme la propreté des équipements et les conditions de la zone de production (*Jourdan, 2018*).

b. Les contrôles en cours de fabrication IPC

Les contrôles IPC visent un suivi des paramètres de fabrication et les produits intermédiaires régulièrement et ce afin d'éviter des déviations très importantes dans un laps de temps élargi. Les résultats sont reportés ensuite dans le dossier de lot sous forme de carte de contrôle (*Jourdan, 2018*).

Selon le *Guide BPF, 2020* « Les IPC et les contrôles de l'environnement qui s'imposent doivent être effectués et enregistrés ». Les IPC ont pour objectif de réaliser des acquisitions et contrôles systématiques, depuis l'arrivée des MP jusqu'aux PF et durant toute la chaîne de la production, afin de détecter au plus tôt les non-conformités et limiter ainsi les rebuts (*Gerard, 2018*).

c. Les contrôles des produits finis

En fin de production, le produit obtenu est contrôlé selon des spécifications bien établies, définies par sa monographie dans la pharmacopée européenne, et également des échantillons sont placés en stabilité lors de la validation. De plus, l'efficacité du nettoyage des équipements est aussi vérifiée à cette étape, comme tous les contrôles dans ce secteur (*Jourdan, 2018*).

La stabilité des préparations pharmaceutiques dépend, d'une part, de facteurs environnementaux, comme la température ambiante, l'humidité et la pression, d'autre part, de facteurs liés au produit, comme les propriétés physiques du principe actif et des excipients, de la forme galénique et de sa composition, du procédé de fabrication, de la nature du système récipient fermeture et des propriétés des matériaux de conditionnement (*Gerard, 2018*).

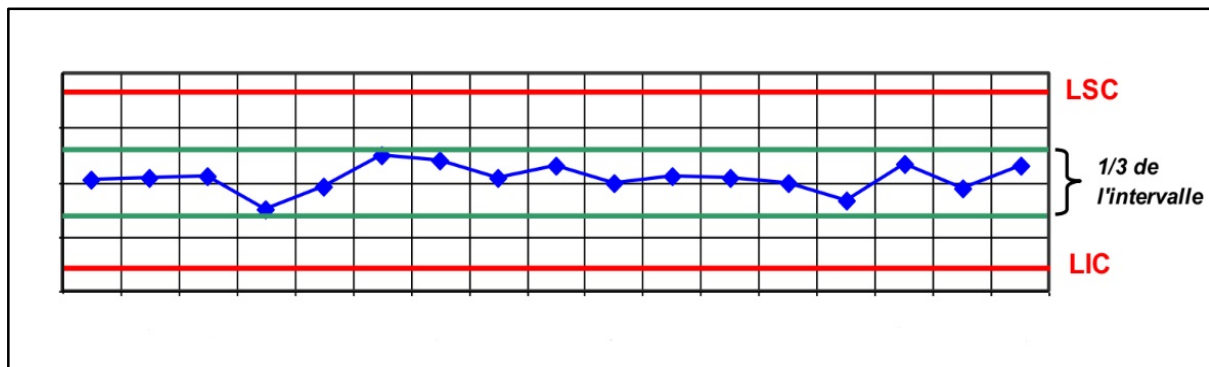
1.3.2. Les cartes de contrôle

Les cartes de contrôle représentent l'outil le plus largement utilisé dans le suivi statistique des processus dans les industries. Cette méthode permet de détecter rapidement les déviations, en suivant les variations statistiques simples qui ne nécessitent pas d'intervention, et des situations où le système n'est plus sous contrôle et qu'il faut réagir rapidement (*Desirant, 2017*).

Toute carte de contrôle comporte une ligne centrale, là où on aimerait trouver les données liés à notre processus, appelée la moyenne cible (μ) ou « Target » ; et deux limites de contrôle inférieure (LCi ou ICL en anglais), et supérieure (LCs ou uCL en anglais) (*Duret D., Pillet M., 2005, p. 134*) ; (*Figure 02*).

Lorsque l'écart-type (standard de déviation σ), du processus est connu, les caractéristiques de la distribution normale permettent de calculer les limites du contrôle. L'intervalle $[\mu - 3\sigma ; \mu + 3\sigma]$, contient 99.7 % des données et représente les limites (LCi) et (LCs) des cartes de contrôle (*Desirant, 2017*) ; (*Chavanon, et al., 2014*).

Figure 02 : Le schéma d'une carte de contrôle



Source : (Metrot C., 2021 : *Présentation de la méthodologie du Lean Six Sigma et déploiement de la démarche sur un site de production pharmaceutique pour résoudre un problème de dosage d'une pommade. Thèse, Université de Limoges, 142 p.*)

1.3.3. Le change Control

Le change control dans le secteur pharmaceutique a une définition très particulière selon les BPF, comme toute modification envisagée, à caractère permanent, d'un ou plusieurs éléments en cohérence avec le guide des BPF et tout autre document issu des autorités de la tutelle, en plus des instructions internes dans l'entreprise en question (Sebastiani, 2018).

Il y a deux types de change : interne initié par une personne de l'entreprise et externe proposé par une partie prenante (Sebastiani, 2018), et dans les deux cas cela nécessite à la fois, la mise en place d'une nouvelle procédure, décrivant la nouvelle méthode de gestion, et la traçabilité nécessaire garantissant le suivi de l'historique d'une modification (Guide BPF, 2020).

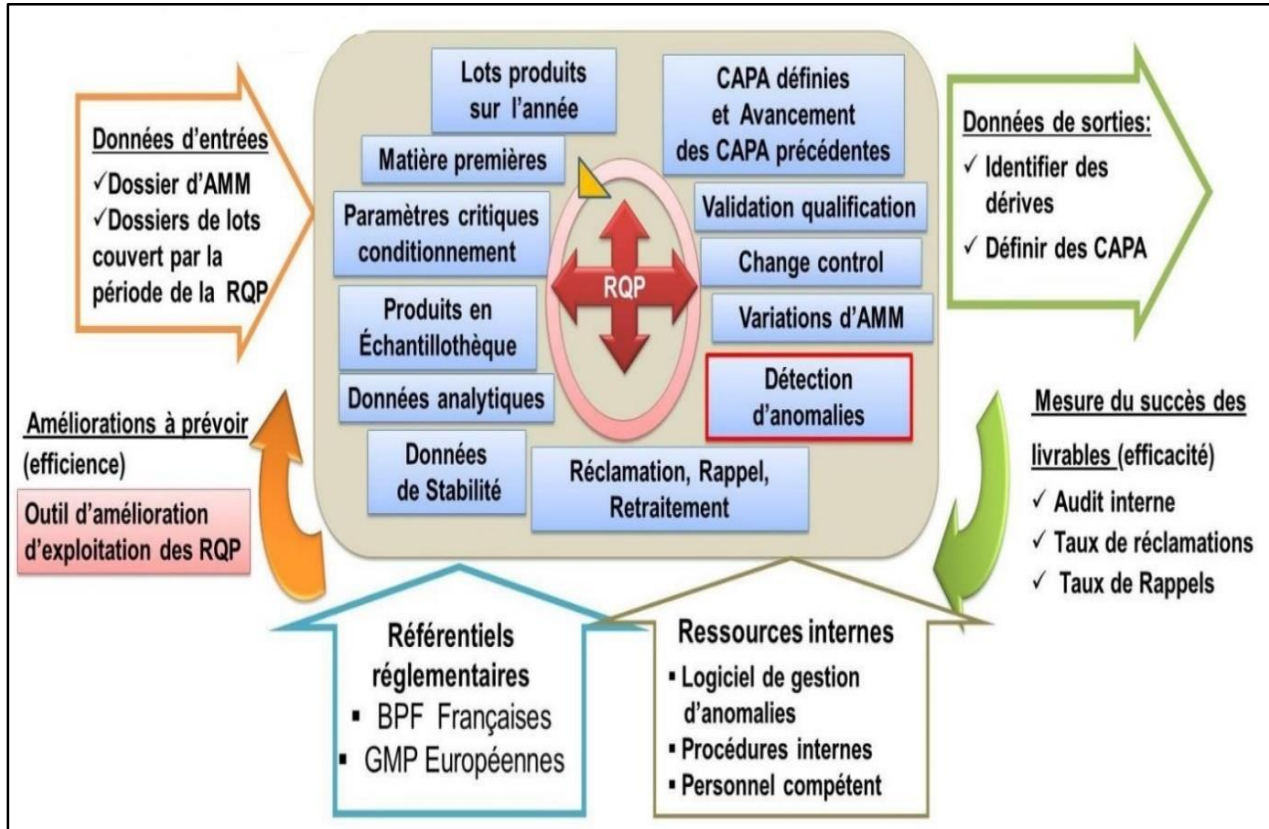
1.3.4. Revue annuelle de la qualité produit RQP

La RQP est un document d'évaluation périodique, élaboré comme preuve d'amélioration continue et utilisé dans l'aide à la décision des CAPA (Chavanon, et al., 2014). Cette revue émane d'une exigence réglementaire et présente un résumé de toutes les données générées au cours de l'année de production (Gerard, 2018). Des RQP sont régulièrement menées pour tous les produits présents sur le marché. Les contrôles du PF sont pleinement intégrés au processus de gestion de la qualité à travers les RQP (Gerard, 2018).

L'objectif d'une RQP est de garantir la reproductibilité de la même qualité du procédé, ceci passe par l'évaluation des avis d'anomalies voire déviations hors tendance afin d'anticiper d'éventuelles dérives (Guide BPF, 2020). De plus, elle permet de statuer la nécessité de mettre en place des CAPA et/ou de vérifier leurs efficacités. Surcroit que la RQP permet de diminuer les coûts de non qualité ainsi que les risques pour la santé publique (Guide BPF, 2020). La RQP fait partie intégrante du SQP en tant qu'outil indispensable de la gestion qualité, et se présente comme un moyen obligatoire de traçabilité d'un point de vue réglementaire et BPF.

Cette revue annuelle est une information documentée qui prend toujours en considération les résultats des revues précédentes (*Jourdan, 2018*). La *Figure 03* montre les différentes sections qu'une RQP doit mentionner annuellement, pour une meilleure visibilité du procès.

Figure 03 : Le schéma récapitulatif d'une RQP



Source : (Saighi H., 2012 : Amélioration du processus d'exploitation des Revues Qualité produits, Site UTC pour "Travaux" "Qualité-Management", réf n°239.)

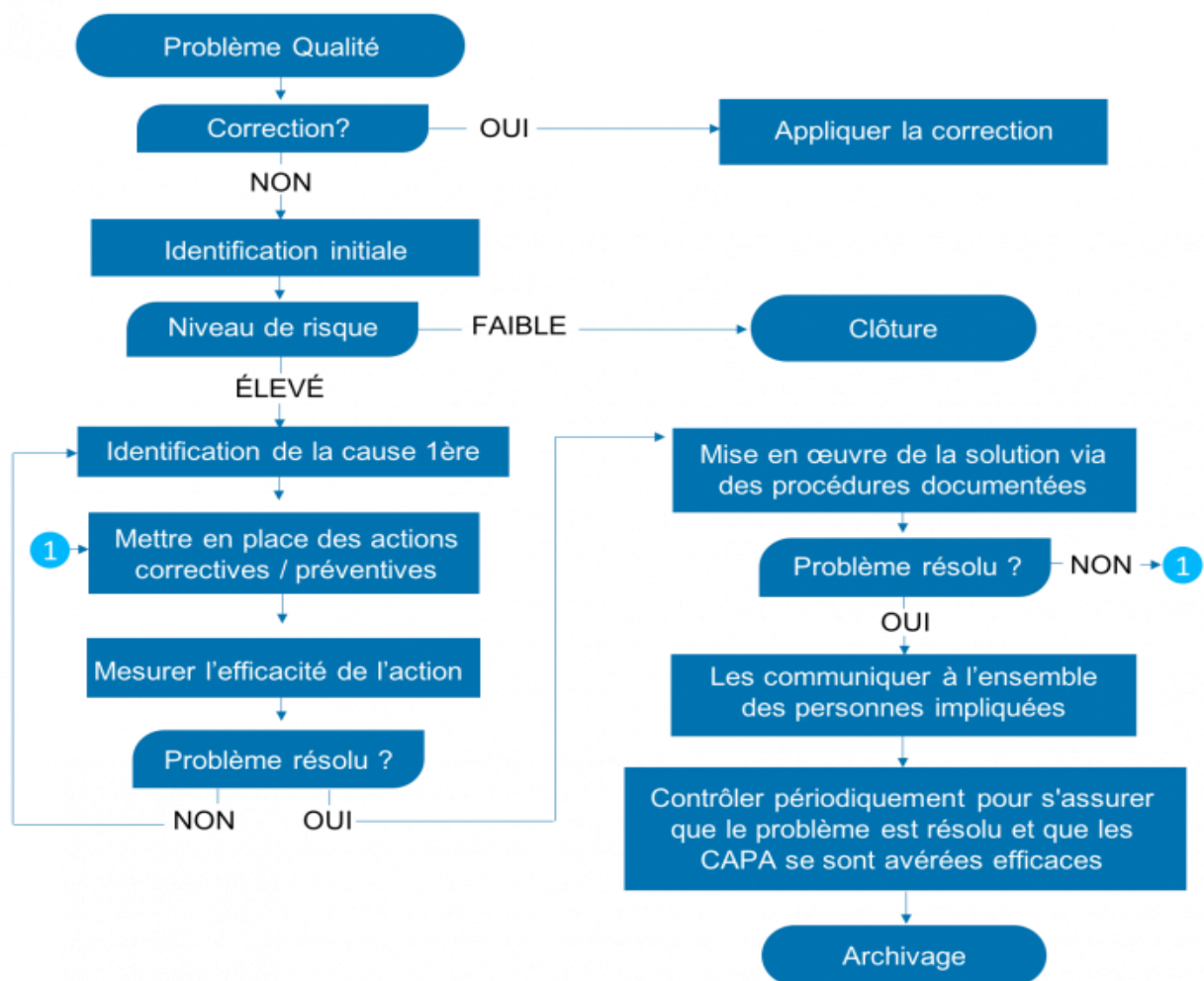
1.4. Les outils de résolution des problèmes dans le secteur pharmaceutique

1.4.1. Les CAPA

Le principe des CAPA se définit comme une approche d'amélioration continue qui envisage, après des investigations, des actions nécessaires pour corriger (correction), éviter la réapparition (action corrective) et éliminer la cause racine d'un produit non conforme potentiel et d'autres problèmes de qualité (action préventive) (*Levacher E., p. 235, 2006*).

Il représente un excellent outil d'amélioration qui devrait être utilisé dans tout SQP. Le résultat sera un rapport d'enquête et une série de solutions documentées qui répondront aux exigences réglementaires et constitueront la base d'un système efficace de gestion en AQ (*Nehari, 2021*). Les CAPA peuvent être générés suite à une déviation, validation, réclamations clients, investigations, audits internes et externes, résultats hors normes de spécification (OOS) ou hors tendance (OOT), recommandations issues des RQP (*Chkirida, 2020*). Les étapes d'adoption des CAPA sont illustrées dans la *Figure 04*.

Figure 04 : Les étapes de mise en place des CAPA



Source : (Saighi H., 2012 : Amélioration du processus d'exploitation des Revues Qualité produits, Site UTC pour "Travaux" "Qualité-Management", réf n°239.)

1.4.2. Les déviations

Selon le dernier guide des BPF, la déviation est identifiée comme « un écart par rapport aux exigences réglementaires internationales (BPF, dossier d'AMM, pharmacopées...) et aux référentiels internes (procédures, modes opératoires etc ...) survenu au cours des opérations de fabrication, de conditionnement, de contrôle ou de maintenance » (Guide BPF, 2020).

Une fois un écart est détecté, il doit être clairement signalé et enregistré afin de garder une traçabilité de son apparition (Nehari, 2021). Le département AQ déclenche une série d'investigation pour arriver à la cause racine et évaluer la gravité de l'écart rencontré. En attendant le rapport de déviation par le chargé AQ, une action corrective est mise en œuvre dans l'immédiat afin de diminuer les risques potentiels liés à son apparition (Levacher E., p. 240, 2006). Enfin, un suivi de l'efficacité des CAPA implémentées est effectué, pour éviter la récurrence de la même déviation (Levacher E., p. 240, 2006).

1.4.3. Les rappels de lot

Ce terme est presque exclusivement industriel, qui signifie la récupération des produits d'un lot bien précis, ou bien une partie de lot ou plusieurs lots distribués à la fois, dont l'autorisation administrative est provisoirement ou définitivement suspendue. Une qualité manquante fait objet d'un rappel de lot et peut apparaître en trois classes en pharmaceutique (*Chkirida, 2020*) :

- **Classe 1 ou écart critique** : défaut ou avis d'anomalie ayant un impact significatif et potentiellement dangereux et pouvant entraîner un risque sérieux pour la santé voire décès.
- **Classe 2 ou écart majeur** : défaut non critique pouvant causer une maladie ou un mauvais traitement mais le risque étant réversible, le produit reste non conforme, mais ne présentant pas forcément un danger réel pour le consommateur ;
- **Classe 3 ou écart mineur** : défaut n'engendrant aucun risque médical significatif, l'anomalie secondaire n'affectant pas la sécurité du consommateur et les caractéristiques essentielles du produit sont normales (*Jourdant, 2018*) et (*Saighi, 2012*).

Après l'émission de l'ordre de rappel, la diffusion de l'information se fait dans un délai qui ne dépasse pas les 24 heures. Le message doit être envoyé le plus tôt par tous les moyens possibles et selon le cas aux parties concernées (hôpitaux, officines ...) (*Chkirida, 2020*).

Conclusion

Pour conclure cette section, nous pouvons dire qu'en vue l'obligation d'assurer la meilleure qualité des produits surtout avec les contraintes réglementaires grandissantes, il est devenu indispensable d'harmoniser les pratiques dans les industries pharmaceutiques, et ce, afin de garantir un système d'amélioration continue efficace.

L'objectif d'un SQP c'est d'assurer la qualité du produit, sa sécurité et de satisfaire les exigences réglementaires. Au final, dans l'industrie pharmaceutique, la notion de qualité est « *orientée produit* » et le terme qualité reprend l'ensemble des caractéristiques d'un médicament conforme (sécurité, identité, pureté et dosage) permettant de garantir l'efficacité du produit. De plus la notion de SMQ a été reprise d'ISO 9001 et intégrée dans les BPF et dans les recommandations européennes au niveau de l'ICH. L'amélioration continue est devenue donc à la fois une nécessité opérationnelle mais également une obligation vis à vis des requis des autorités de santé nationale et internationale.

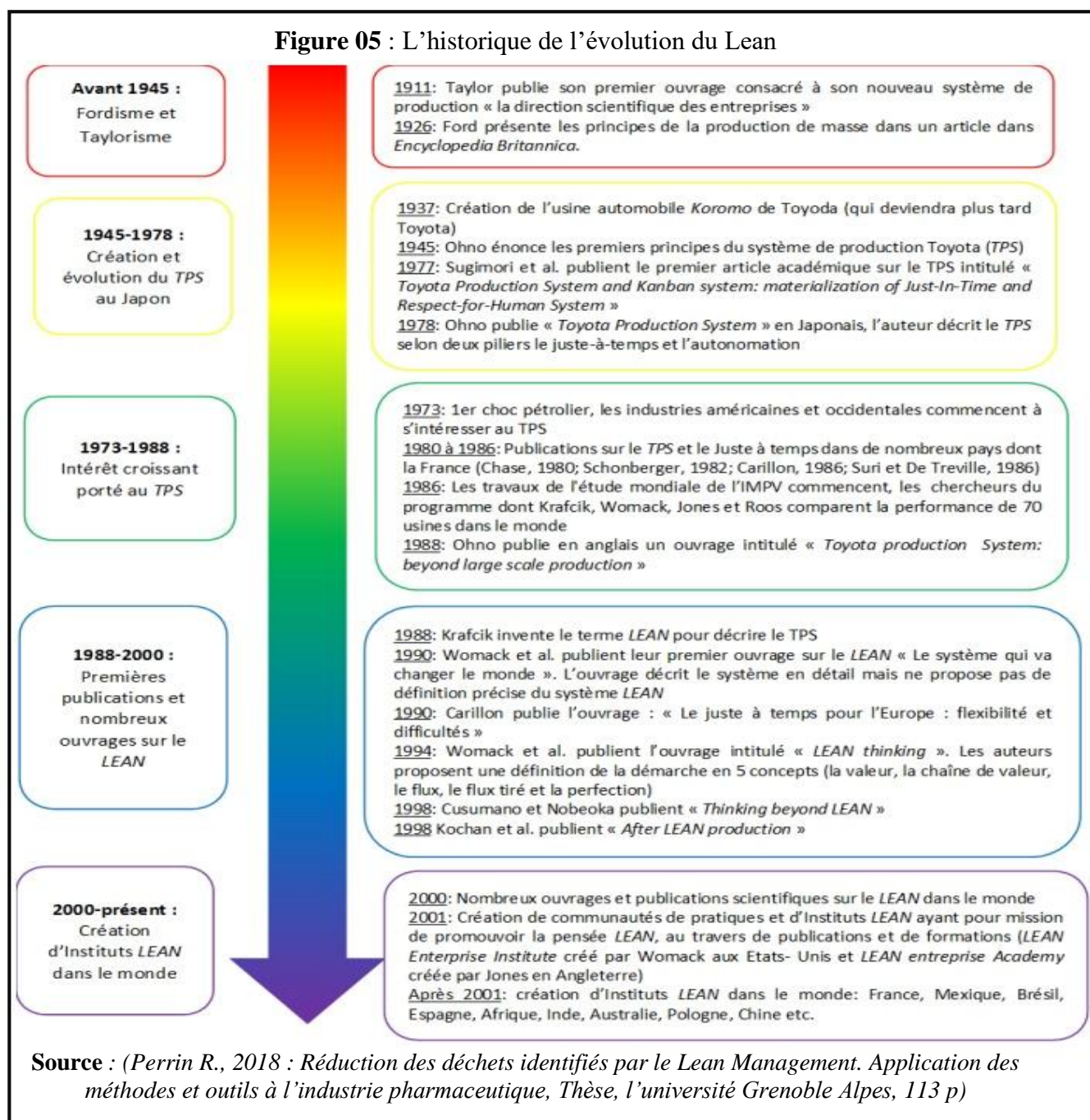
Section 2 : Les fondements et les outils du Lean Management

Après avoir abordé le contexte et le management de la qualité des produits en industrie pharmaceutique dans la section 1, cette section présente le Lean Management comme une méthode d'amélioration et nous allons présenter les principaux outils de cette démarche.

2.1. Le concept « Lean Management »

2.1.1. Historique du Lean

Dans les années 1945, et au sein de l'industrie japonaise d'automobile Toyota, que le concept Lean Manufacturing est né avec le TPS, Monsieur *Taïchi Ohno* est présumé l'inventeur (*Hohmann C., 2009, p. 43*). L'historique d'évolution est présenté dans la **Figure 05**.



Pour faire suite à la figure 05, nous remarquons que les japonais développèrent leur système pendant plusieurs dizaines d'années, et ce n'est qu'après le choc pétrolier que les entreprises d'automobile européennes et américaines vont s'intéresser au TPS, qui est ensuite adopté par plusieurs secteurs notamment le pharmaceutique, (*Al-Shourah, Al-Tarawneh, Alzu'bi, 2018*), ce mode de production englobait cinq concepts (*Metrot, 2021*) :

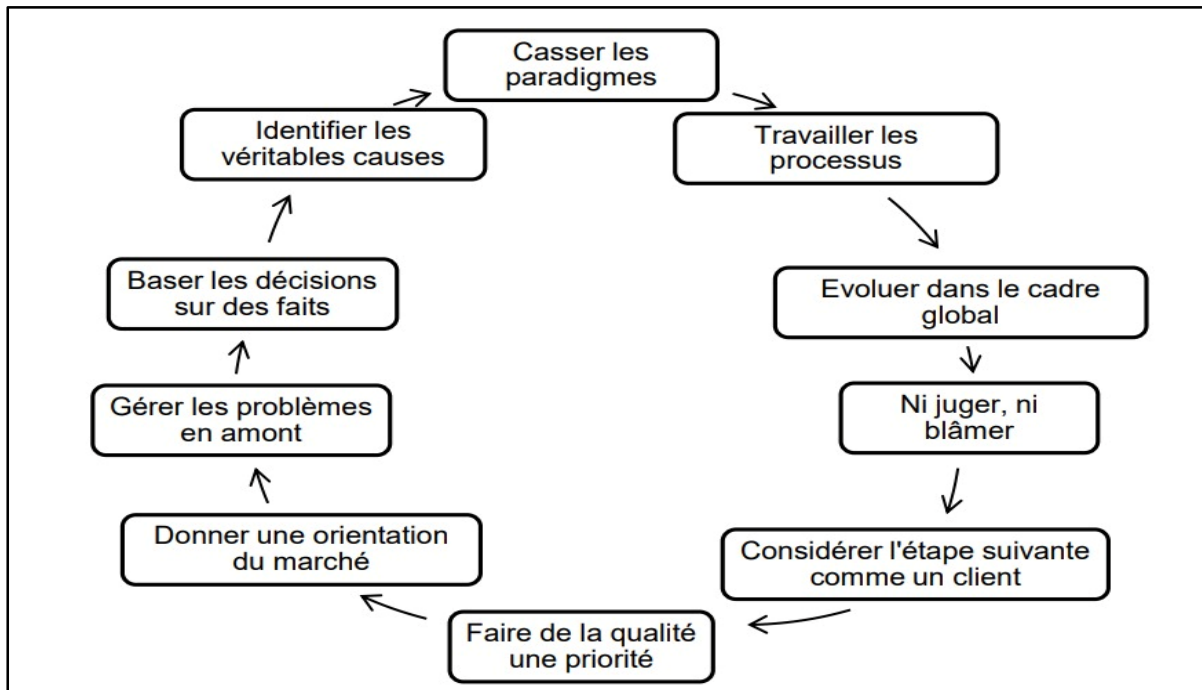
- **Client** : prendre en compte les nouvelles attentes des clients de plus en plus exigeants, c'est là où l'amélioration continue est devenue un pilier pour la pérennité de la firme ;
- **Chaîne de Fabrication** : Taïchi a développé des lignes flexibles dans un flux continu en suivant la philosophie du juste nécessaire surtout en terme de timing et d'échéances ;
- **Chaîne d'assemblage** : La coordination des flux d'approvisionnement est gérée par un système d'ordonnancement basé sur la technique « Kanban » étiquette en japonais (*Bédry P., 2009, p. 133*), pour éviter les ruptures de MP et des produits en cours de fabrication, ainsi que le concept FIFO « First In First Out » (*Hohmann C., 2006, p. 136*) ;
- **Personnel** : Le 4^{ème} concept de *Taïchi Ohno* était d'impliquer au maximum les collaborateurs pour qu'ils deviennent proactifs avec la fameuse idée « employé-associé-membre de la famille Toyota » avec un maximum d'avantages dans cette époque ; la démarche Lean inclue pour la première fois le respect des personnes et l'esprit d'équipe (*Metrot, 2021*) ;
- **Fournisseur** : *Toyoda*, directeur de Toyota, décide d'appliquer son système à ses fournisseurs et il a adopté le principe « partenaire/ingénierie simultanée » dans le but de réduire les stocks, en sous-traitant les tâches de non-valeur ajoutée (*Hohmann C., 2009, p. 45*) ; (*Metrot, 2021*).

Le terme anglais « Lean Manufacturing » aussi nommé « Lean Production » n'est apparu alors qu'après 1990, où le capitalisme prenait le dessus, en effet, le mot «Lean» a été utilisé pour la première fois par John Krafcik grâce à ses études du Toyotisme. Ce dernier était un chercheur au sein de Massachusetts Institute of Technology (USA) (*Byrne, McDermott, et Noonan, 2021*).

Dans la même période, la notion d'amélioration continue évolue comme étant une traduction du mot japonais « Kaizen » avec le livre de Imai Maazaki « Kaizen : la clé de la compétitivité Japonaise » (*Belorgey, 2020*).

C'est un terme composé et provient du « Kai » qui notifie le changement et « Zen » signifiant « pour le meilleur » donc le changement pour le bien, ce concept implique de petites améliorations faites au quotidien de façon continue, concrète, simple et peu coûteuse déployées dans un laps de temps court. (*Pillet M., 2004, p. 6*) ; (*Vives, 2019*). Les dix principes du Kaizen sont présentés dans la *Figure 06*.

Figure 06 : Les dix principes du Kaizen



Source : (Belorgey M., 2020 : Déploiement et pérennisation de la méthode SMED sur une ligne de conditionnement, Thèse, Université Clermont Auvergne, 92 p.)

La culture « Lean » autrement dit « Lean Thinking » est connue aujourd’hui comme une référence pour tout type d’industrie notamment du secteur pharmaceutique pour améliorer la production ce qui souligna les meilleures performances des méthodes japonaises (Hohmann C., 2012, p. 41). C’est ainsi que le concept dépasse les processus liés à la production et touche tous les processus même dans les bureaux, on parle alors du Lean Management.

2.1.2. Définition du Lean

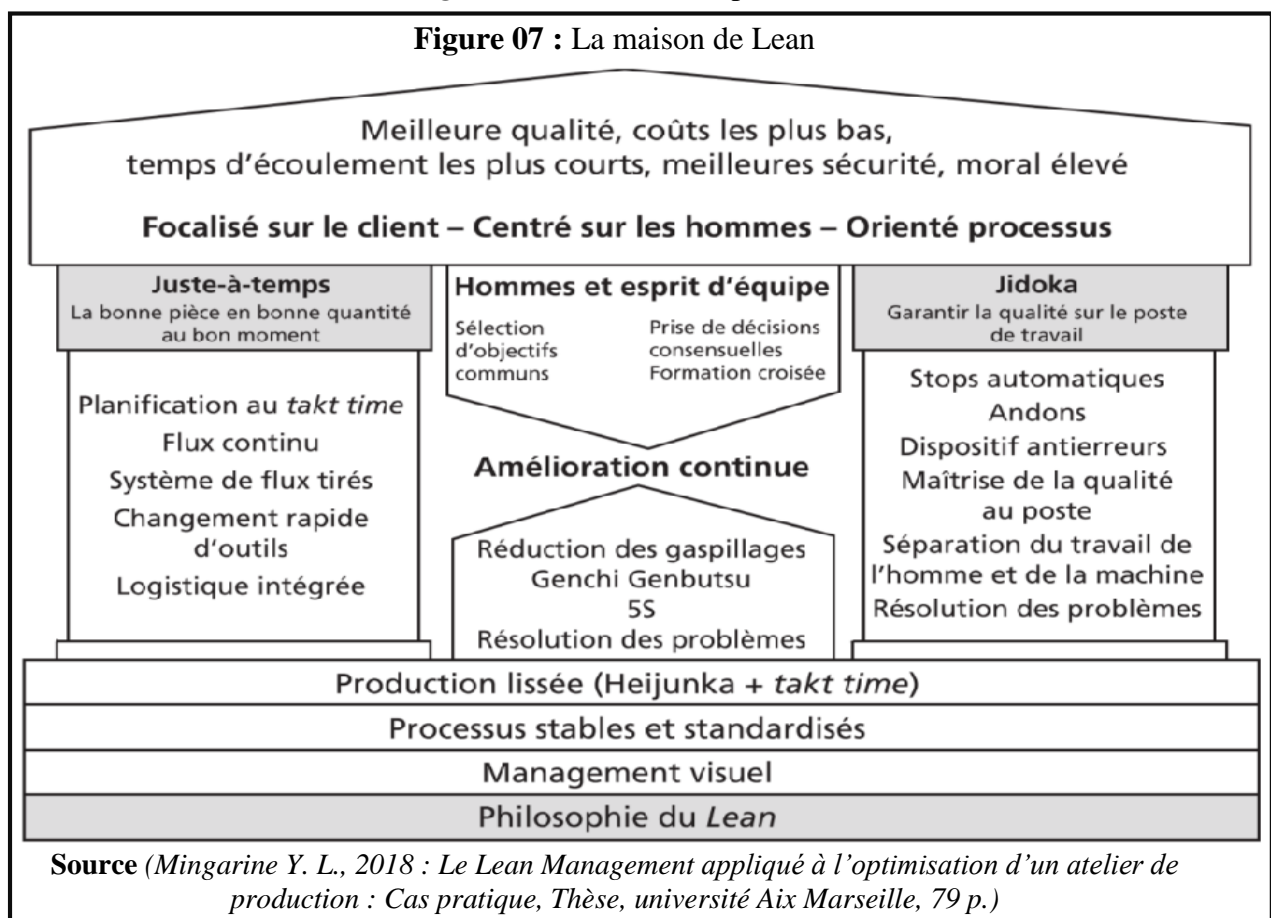
Définir le Lean est relativement difficile, en effet le terme anglais « Lean » se traduit littéralement par « maigre » et « sans gras », ceci signifie que cette approche permet d’alléger les processus de tout surplus. Dans un sens plus large « enlever le superflu » et « agir au plus juste » (Hohmann C., 2009, p. 43) ; (Mingarine, 2018). Autrement dit le Lean c’est : « Créer de plus en plus de valeur avec moins d’effort, de temps, d’espace et d’erreur ». Ce concept japonais associe la performance et la souplesse d’une industrie pour que celle-ci soit capable d’optimiser l’ensemble de ses processus et réduire, à l’essentiel, les opérations trop complexes (Pillet M., 2004, p. 14) ; (Belorgey, 2020).

Le « Lean » vise donc à identifier et à éliminer tous les gaspillages (activités à non-valeur ajoutée) grâce à l’amélioration continue afin d’atteindre l’excellence opérationnelle pour but final de rendre la firme plus rentable, plus compétitive, capable de s’adapter rapidement aux fluctuations inconstantes du marché (Pillet M., 2004, p. 15) ; (Souillard, 2019).

Le terme américain « Lean Manufacturing » est un nom générique qui désigne un système de production développé originellement par l'industrie Toyota et désormais le plus utilisé dans tous les domaines. Dans ce concept d'excellence, l'entreprise vise trois objectifs principaux : la qualité des produits, la réduction des coûts et le respect des délais (*Fontanille et al., 2010, p. 4*), pour les atteindre, il est nécessaire d'agir sur trois sources d'inefficacité de tout système : les gaspillages, la variabilité et le manque de flexibilité (*El Mghili, 2021*).

2.2. La maison Lean et les outils de cette méthode

La méthodologie du Lean reprend à chaque fois la conception de gestion de la TPS présentée sous forme d'une maison (*voir Figure 07*), dont les composants ont un sens différent :



2.2.1. Le toit

Le sommet qui symbolise les objectifs opérationnels vers lesquels l'industrie doit tendre, telles que la sécurité des employés, la réduction du coût et des délais, et l'amélioration de la qualité du produit. Il s'agit de viser la perfection en permanence avec une vision et une stratégie pour y parvenir (*Hohmann C., 2012, p. 49*) ; (*Martin, 2017*).

2.2.2. Les piliers

La maison repose sur deux piliers d'égale importance, le juste à temps (JAT) et l'autonomisation (Jidoka).

2.2.2.1. Le JAT

Le JAT est le concept basique de la théorie Lean, il se définit comme la réalisation des tâches au moment voulu, à l'endroit souhaité et dans les quantités demandées, grâce à un flux tiré (tendu) (*Gratacap A. et Médan P., 2009, p. 191*).

L'intérêt de ce concept est de diminuer les stocks de toute nature (MP, PF ou stock en-cours entre deux postes), réduire les coûts (résultants des réglages et manutentions ainsi que le risque d'obsolescence), optimiser le cycle de fabrication et enfin augmenter la flexibilité, réactivité et efficacité (*Gratacap A. et Médan P., 2009, p. 193*), (*Fanny, 2009*). Le JAT englobe plusieurs concepts et outils, dans les plus importants sont les suivants :

a. Le principe Zéro : une attention particulière est attirée vers cette philosophie comme le : zéro délai, zéro défaut, zéro stock, zéro panne, zéro papier etc... (*El Mghili, 2021*) ;

b. Le kanban : comme déjà cité, c'est un outil utilisé pour la maîtrise des flux, le terme signifie « étiquette » ou bien « signal ». parmi les objectifs de cette notion est de prioriser et ordonnancer les ordres de fabrication et de piloter visuellement et en continu la circulation des produits (*Gratacap A. et Médan P., 2009, p. 118*) ; (*Fontanille et al., 2010, p. 32*).

c. La méthode SMED « Single Minute Exchange of Die » : « méthode d'organisation qui cherche à réduire de façon systématique le temps de changement de séries à partir d'un objectif quantifié » (*Gratacap A. et Médan P., 2009, p. 224*) ; (*Bédry P., 2009, p. 130*). La méthode a été créée pour réduire les temps de réglage et de changement de format et ce afin d'augmenter la disponibilité de la machine (*Mougin Y., 2004, p. 154*) ; (*Belorgey, 2020*).

d. TPM « Maintenance Productive Totale » : ce concept vise à instaurer un sentiment de responsabilité vis-à-vis des équipements (*Bédry P., 2009, p. 17*), et ce en donnant aux opérateurs tous les moyens nécessaires pour garantir l'état optimal de fonctionnement des machines (*Mougin Y., 2004, p. 203*). L'auto-maintenance sert à augmenter les temps d'activité, réduire la durée des cycles et corriger sur le champ les défauts (*Hohmann C., 2009, p. 201*).

e. Flux continu : Ce type de flux de fabrication, permet de passer d'une étape à une autre sans temps d'attente ni encours intermédiaire, ce mode de production est utilisé afin d'organiser les lignes, et ce, de manière à créer un enchaînement logique et rapide des flux sans interruption (*Nehari, 2021*). Cette notion permet d'éviter le croisement entre flux et les stocks tampons, et ainsi de réduire les pertes de temps (*Fontanille et al., 2010, p. 43*).

f. VSM et le Takt Time : La Value Stream Mapping (VSM) signifie « une cartographie de flux de la valeur qui consiste à visualiser le flux de création de valeur, puis à discerner les tâches à valeur ajoutée des tâches à non-valeur ajoutée » (*Hohmann C., 2009, p. 157*).

Le Takt Time quant à lui, est le temps de travail effectué par jour reporté à la demande client par jour, les origines de cette méthode découlent de l'industrie aéronautique allemande visant à synchroniser la cadence de production avec la demande du marché (*Souillard, 2019*). Cet outil permet d'éviter la surproduction, les stocks encours, les ruptures d'approvisionnement et surtout de synchroniser les flux (*Perrin, 2018*).

2.2.2.2. Jidoka

Le mot japonais « JIDOKA » signifie littéralement « l'autonomisation », autrement dit le transfert de l'intelligence humaine à la machine. C'est l'ensemble des systèmes de détection des non-conformités qui permet de stopper la production en cas de problème, soit manuellement soit automatiquement, pour ne pas produire des pièces de mauvaise qualité, il s'agit de la «qualité intégrée au système de production» (*Gratacap A. et Médan P., 2009, p. 209*).

Fondé par Sakiiri Toyoda, il peut aussi se traduire par « qualité à la source », le terme est composé de trois caractères de la culture japonaise : « Ji » qui se traduit par «travailler tout seul», « Do » qui signifie « mouvement » et enfin le « Ka » qui correspond à «correction» (*Souillard, 2019*). Le Jidoka contient des notions que nous voyons la nécessité d'en parler :

a. Poka-Yoke : L'ingénieur Shigeo Shingo a développé cette philosophie de travail afin de détecter et supprimer au plus vite les dysfonctionnements, le terme se traduit comme « dispositif d'anti-erreur » (*Pillet M., 2004, p. 56*), ceci permet d'assurer des opérations sans faute. Il y est instauré en adoptant des pratiques qui visent de simplifier les tâches des opérateurs et limitent les distractions (*Gratacap A. et Médan P., 2009, p. 213*).

b. Les causes racines de problèmes (la méthode 5 pourquoi) : C'est une méthode simple de résolution de problème consiste à répéter cinq fois la question «pourquoi ?» afin d'identifier la cause racine d'un défaut détecté. Et ce afin de pouvoir proposer des solutions efficaces et définitives (*Pillet M., 2004, p. 92*).

2.2.3. Les fondations

Sur lesquelles l'édifice repose, c'est l'ensemble des valeurs fortes qui doivent être bien comprises et appréhendées par l'entreprise, et mises en œuvre de manière durable.

a. Production lissée : Heijunka

Une activité lissée est une technique japonaise d'ordonnancement consistant à éviter les variations dans la production et à rechercher le nivellement des charges et du travail, le Heijunka est une méthode d'organisation qui vise à travailler sur des bases plus simples et répétitives, entraînant une certaine stabilité (*Gratacap A. et Médan P., 2009, p. 210*) ; (*Vives P., 2019*).

Dans le cas d'un lissage, un planning hebdomadaire est tracé pour mieux répartir la production des différents volumes (*Bédry P., 2009, p. 180*). Dans le secteur pharmaceutique ce principe est largement utilisé à travers des PPH (planning de production hebdomadaire).

b. Standardisation

Par définition un standard formalisé permet à un instant « t » à la meilleure façon d'effectuer une tâche précise. Il est également désigné sous le terme de « mode opératoire » et ce principe est basé sur la simplicité, l'ergonomie et la sécurité (*Fontanille et al., 2010, p. 23*) ; (*Bédry P., 2009, p. 23*). Cet outil a plusieurs objectifs :

- Chercher la meilleure façon de faire et pérenniser ce savoir grâce à l'écrit ;
- Former le personnel : ces standards serviront d'outil de formation ;
- Harmoniser les façons de faire pour réduire la variabilité ;
- Identifier les rôles et les actions de chacun (*Souillard, 2019*).

Même s'il nous assure de la stabilité, il ne faut jamais oublier que dans la logique de l'amélioration continue, ce standard n'est pas figé et doit évoluer (*Hohmann C., 2009, p. 43*).

c. Management visuel

Le management visuel est l'outil fondamental, que l'on retrouve dans toutes les composantes du Lean Management. Il est utilisé pour assurer une communication visuelle quotidienne de toute sorte d'information et ce pour rendre évident les problèmes, les écarts et de permettre leur correction en cas d'apparition (*Bédry P., 2009, p. 11*) ; (*Christophe, 2015*).

Concernant l'application, il s'agit le plus souvent des panneaux d'affichage, des supports d'animation, des signes, des symboles, des graphiques, des couleurs et des tableaux de bords afin d'analyser l'évolution des indicateurs et la résolution de problème ainsi d'un groupe de pratiques qui ont pour but d'instaurer une bonne organisation du lieu de travail, de faire respecter les référentiels, et enfin de promouvoir l'esprit du Kaizen (*Bédry P., 2009, p. 52*).

En effet, la vue est le sens le plus sollicité par notre environnement car il permet une acquisition et une analyse rapide des informations. D'après ce qu'on a évoqué jusqu'à maintenant nous constatons que la philosophie japonaise est fondée sur l'utilisation d'outils plutôt visuels afin de vérifier le bon fonctionnement des processus.

2.2.4. L'intérieur de la maison

La maison du Lean Management est constituée de plusieurs outils et notions structurés sur deux grands volets, nous nous intéressons uniquement des concepts que nous allons évoquer au cours de notre étude : la chasse aux gaspillages et le management des hommes (travail de groupe).

2.2.4.1. La chasse aux gaspillages

Pour atteindre les objectifs, il est indispensable d'identifier les sources de gaspillage en vue de les réduire voire de les éliminer afin d'optimiser les processus de l'entreprise (*Nehari, 2021*). Dans ce sens le Lean Management nous propose plusieurs notions, comme :

a. The gemba walk : c'est la traduction anglaise du terme Japonais « Genchi Genbutsu » signifiant « Aller sur terrain » c'est là où les problèmes surviennent. Le principe est de mettre en œuvre une méthodologie qui commence toujours par des visites sur terrain pour voir soi-même la réalité (*Fontanille et al., 2010, p. 03*), c'est le fait de s'investir d'abord personnellement pour observer. Les discussions dérouleront donc sur le lieu de travail, face aux équipements et avec les personnes impliquées (*Hohmann C., 2012, p. 193*) ; (*Belorgey, 2020*). Cette méthode implique aussi chacun des employés à réfléchir et à proposer des améliorations, c'est vraiment une sorte de brainstorming à chaud.

b. Les sources de gaspillage « les 3 Mu »: Le Lean suggère qu'il est important d'identifier les différentes formes de gaspillage, qui n'apporte pas de « valeur-ajouté », puis les supprimer ou au moins les réduire pour optimiser au maximum les processus (*Bousaaid, 2018*).

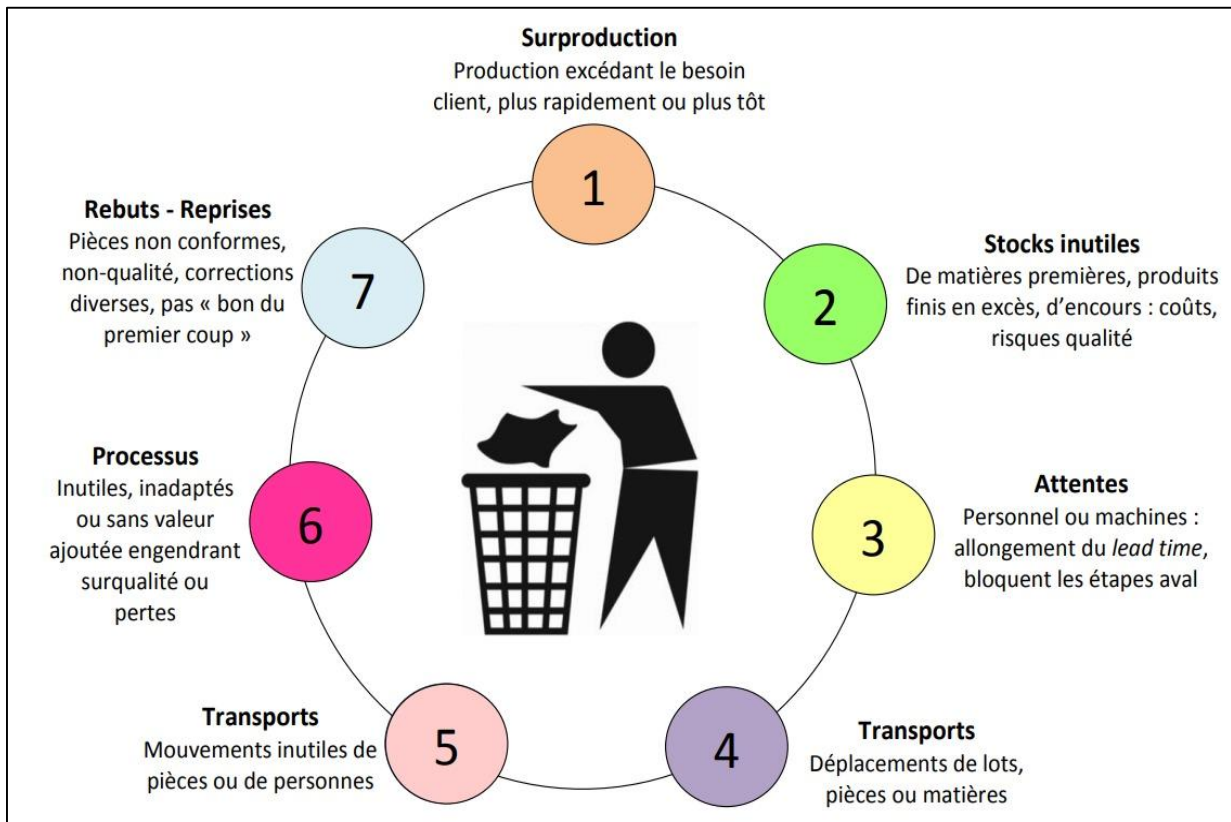
1) Muri : Le premier Mu désigne « les surcharges ou le déraisonnable ». Synonyme du mot excessivité, le Muri renvoie à l'emploi de moyens surdimensionnés voire gonflés par rapport au besoin réel (*Fontanille et al., 2010, p. 13*), ceci implique une surexploitation des équipements et des collaborateurs, risquant de ce fait d'avoir plus de dysfonctionnements et des accidents liés à la charge de travail (*Hohmann C., 2012, p. 31*). Il s'agit par exemple, des investissements excessifs et des surplus dans l'approvisionnement, la surcharge physique et mentale, la pénibilité, ou encore même, l'exposition au stress conduisant à gaspiller l'énergie, la santé et le capital humain (*Hohmann C., 2012, p. 32*). De surcroît, la suppression de Muri est liée à l'amélioration des conditions et de l'environnement de travail (*Metrot, 2021*).

2) Mura : signifie « variabilité ou irrégularité », dans ce sens il existe plusieurs sources de variabilité au sein d'une industrie comme, par exemple, les caractéristiques de la MP, le réglage et la qualité d'un équipement et les gestes humains (*Fontanille et al., 2010, p. 14*). La variabilité renvoie un effet négatif et nuisible, par le dérapage du standard souhaité. Concernant le flux irrégulier, il représente un rythme saccadé, alors un lourd stock tampon se crée (*Metrot, 2021*). D'après (*Hohmann C., 2012, p. 24*) « afin de réduire les gaspillages, la solution appliquée par les Japonais consiste à traiter la cause de cette rupture du flux au plus près de la survenue du problème, puis, dans un second temps, à réduire progressivement le stock tampon formé ».

Le muda en pharmaceutique peut concerner des aspects du procès comme un taux de remplissage de MP qui varie, des dimensions de découpe blister ou notice qui varie, ou encore des aspects humains avec des pratiques qui varient d'un opérateur à un autre, cette variabilité peut aussi concerner des changements de planning inopinés (*Metrot, 2021*). Les standards, que nous avons évoqué précédemment permettent justement d'éviter les variabilités de la réalisation des tâches (*Souillard, 2019*).

3) Muda : qui veut dire « gâchis », encore une fois Taïchi Ohno a identifié et défini les sept sources de gaspillages (*Figure 08*) qui sont souvent cachés et qui sont : la Surproduction, les temps d'attente, le transport ou manutentions inutiles, le sur traitement (surprocessing), le sur stockage, les mouvements des opérateurs et enfin les défauts et la non-qualité (*Pillet M., 2004, p. 13*) ; (*Hohmann C., 2012, p. 23*).

Figure 08 : Les sept Muda



Source (*Metrot C., 2021 : Présentation de la méthodologie du Lean Six Sigma et déploiement de la démarche sur un site de production pharmaceutique pour résoudre un problème de dosage d'une pommade. Thèse, Université de Limoges, 142 p.*)

Une huitième source vient compléter la liste plus tard décrite par Liker c'est celle de la sous-utilisation des compétences (*Jeddi, 2012*), nous avons préféré détailler ces notions dans le *tableau I*. Le Lean Manufacturing intervient plus particulièrement dans l'identification, l'élimination ou la réduction des Muda

Tableau I : Les 7 Muda + 1 (les 8 Muda)

MUDA	Définition,	Exemple « type »
Surproduction	Produire plus que la demande exigée par le client	Produire des pièces non commandées par le client Réaliser une production plus tôt ou plus rapide que ce qui est requis par la prochaine étape du processus
Temps d'attente	Attendre inutilement	Attente de renseignements, d'outils, d'approbations, de contrôle qualité, de reprise
Transports et manutentions inutiles	Transporter sans que le transport soit réellement utile	Mauvaise optimisation des flux de matières Longues distances entre les étapes d'un processus
Usinages inutiles Surprocessus Surtraitement	Fabriquer des produits qui ne répondent pas aux caractéristiques exigées par la clientèle	Actions inutilement nombreuses pour parvenir au résultat souhaité Finition au-delà de la spécification
Stocks excédentaires	Stocker des quantités supérieures à la quantité nécessaire pour l'étape suivante du processus de fabrication	Matières premières, encours ou produits finis en excès
Gestes inutiles Mouvements	Réaliser des mouvements inutiles pour l'exécution du travail	Recherche d'outils, de pièces, d'informations Contrôle, mesure, vérification, manipulations supplémentaires pour la fabrication de pièces
Production de pièces défectueuses Non qualité	Fabriquer des produits défectueux ou devant être rectifiés	Erreurs de conception, de fabrication, de contrôle, défauts répétitifs
Créativité inexploitée	Perdre du temps, des idées, des compétences en ne prenant pas en compte les idées des employés	Réalisation de tâches pouvant être éliminées, attente d'instructions, travailler sans objectifs, erreurs répétitives, manque d'implication, absence, faible productivité

Source (Fanny O., 2009 : « Approche Lean : méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique ». Thèse, Faculté Grenoble Joseph Fourier, 122 p.)

Nous constatons que les notions de Muri et de Mura apparaissent dans les Muda, car toutes les trois se recouvrent et sont inter-liées entre elles (Martin, 2017). Il existe le plus souvent une relation de causalité : « l'irrégularité entraîne la surcharge momentanée et l'impossibilité de délivrer le produit ou le service, qu'on compense par des gaspillages de ressources, eux-mêmes visibles dans les niveaux de stocks et d'en-cours » (Hohmann C., 2012, p. 25) ; (Martin, 2017).

2.2.4.2. Management des hommes

Le management des hommes se base sur le travail en équipe et sur la polyvalence des employés. Il existe quatre types de management des hommes : le mode participatif ou par l'apprentissage, le mode déléгатif ou par la responsabilisation des équipes, le mode persuasif ou par la discipline et le respect strict des règles, le mode directif ou dictatorial (*Belorgey, 2020*).

Dans le secteur pharmaceutique, un mélange entre les modes participatif, déléгатif et un peu du persuasif est l'idéale, de plus que ceci fonctionne bien avec la démarche « Lean » : le manager sera le promoteur de l'apprentissage associant une connaissance approfondie du travail et ayant la capacité à développer, guider et motiver ses équipes, et pour des causes de traçabilité chacun des collaborateurs est responsabilisé de sa part de travail. En contrepartie, en vue de la sensibilité du domaine régie par une liste de référentiels et de textes législatifs, un respect strict des procédures est instauré.

L'homme est au centre de l'approche Lean, dans ce sens nous avons plusieurs façons de gestion. Par exemple, la formation continue des leaders et des membres de l'équipe dans le but d'assurer le maximum d'implication des hommes, augmenter la motivation et l'adhérence aux valeurs de l'entreprise, générer une tension positive, éliminer la peur et encourager le dialogue (*Fanny, 2009*). Il y'a aussi le sens du respect entre les interlocuteurs, car ces parties sont intégrantes de l'entreprise (*Hohmann C., 2012, p. 151*) ; (*Kergoat, 2016*).

Le changement déclenché par le projet Lean nécessite de changer les mentalités et les comportements des personnes pour atteindre les objectifs prévus par le projet (*Belorgey, 2020*). Les gens, souvent, résistent au changement parce que les êtres humains préfèrent les conditions de travail stables, et lorsque leur environnement est perturbé, ils ont l'impression d'avoir perdu la capacité de contrôler leur vie. De ce fait, Le changement est un cycle qui nécessite du dynamisme, une attention particulière et une orientation claire de la part des dirigeants (*Hohmann C., 2012, p. 140*).

2.3. Autres outils du Lean Management

Plusieurs d'autres outils du Lean Management sont issus des concepts du Total Quality Management (TQM), par définition la qualité totale est la démarche la plus actualisée de gestion de la qualité, depuis les travaux de Deming (le père de la qualité) (*Volck N., 2009, p. 88*). Dont l'objectif est d'obtenir d'une très large mobilisation et implication de tout le personnel pour y parvenir à une qualité parfaite sans faute, en réduisant au minimum les gaspillages et en améliorant en permanence les éléments de sortie (*Duret D., Pillet M., 2005, p. 32*) ;

Appelée excellence opérationnelle, Le TQM est un mode de management basé sur un ensemble de principes de gestion de la performance, visant à améliorer la satisfaction des clients et à atteindre les objectifs opérationnels de l'entreprise (*Gratacap A. et Médan P., 2009, p. 319*).

2.3.1. Les 5 S

C'est un outil d'organisation du lieu de travail, indispensable à tout projet d'amélioration continue, Les 5S sont les initiales des termes japonais ayant pour objectif de systématiser les activités de rangement, de mise en ordre et de nettoyage dans les lieux de travail permettant de construire un environnement de travail fonctionnel (*Hohmann C., 2006, p. 03*) ; (*Mougin Y., 2004, p. 160*). Originaire du Japon, le terme 5S signifie (*Hohmann C., 2006, p. 04-20*) :

- **Seiri** : Trier les objets nécessaires et éliminer l'inutile sur le poste de travail ;
- **Seiton** : Organiser et ranger le poste de travail de façon fonctionnelle ;
- **Seiso** : Faire scintiller, nettoyer et contrôler le respect de la propreté ;
- **Seiketsu** : Standardiser et formaliser des règles afin d'éviter le retour aux vieilles habitudes ;
- **Shitsuke** : Suivre l'application des règles, faire respecter et améliorer les standards.

Poursuivre cette méthode sur le long terme, permet d'optimiser l'ergonomie au travail et participe nettement à l'élimination des Muda. Grâce à cette technique, l'opérateur pourra alors fournir avec sécurité un travail efficace, de qualité, le plus visuel possible (*Gratacap A. et Médan P., 2009, p. 222*) ; l'objectif de chaque étape est présenté dans le *tableau II*.

Tableau II : Les étapes de l'outil 5 S

ÉTAPES	OBJECTIFS
1S : SEIRI Trier et débarrasser	- Garder le strict nécessaire : Supprimer tout ce qui ne sert pas à l'exécution du travail - Trier les objets en fonction de leurs fréquences d'utilisation - Diminuer les temps de recherche
2S : SEITON Ranger	- Ranger les objets utiles et nécessaires. Placer ces objets au plus proche du poste de travail et selon la fréquence d'utilisation - Retrouver les objets rapidement - Conserver les objets en bon état
3S : SEISO Nettoyer, Faire scintiller	- Nettoyer en profondeur tout l'environnement de travail ainsi que le poste de travail - Responsabiliser les opérateurs en leurs attribuant des zones de nettoyage pour leur faire respecter le nettoyage - Rendre intolérable la saleté et le désordre
4S : SEIKETSU Standardiser	- Définir chaque zone visuellement par un marquage au sol, affichage, étiquettes - Formaliser les pratiques et les faire respecter.
5S : SHITSUKE Suivre et faire évoluer	- Maintenir les efforts faits et les faire évoluer - Évaluer les résultats obtenus - Pratiquer la démarche d'amélioration continue

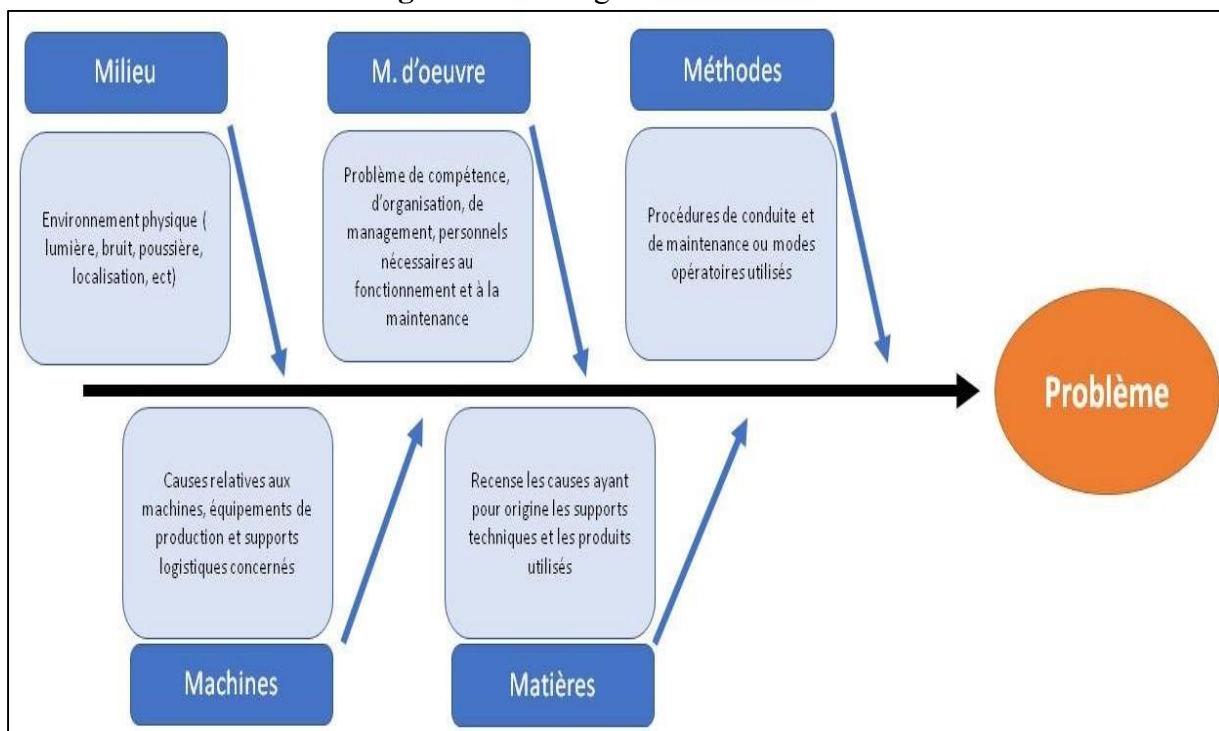
Source : (*Gratacap A. et Médan P., 2009, p. 220 : Management de la production : Concepts • méthodes • cas, 3^{ème} édition, Paris, 445 p.*)

2.3.2. Diagramme Ishikawa

Aussi appelé diagramme cause-effet, c'est une méthode d'investigation des causes d'un problème donné, ceci permet de structurer la réflexion sur un évènement (*Hohmann C., 2009, p. 171*). L'objectif est d'identifier clairement les causes du défaut et de les analyser pour mettre en place des actions de correction efficaces. Cet outil est facile à appliquer, souvent utilisé en routine et en groupe de travail lors des réunions (*Duret D., Pillet M., 2005, p. 133*)

Le diagramme d'Ishikawa est une représentation graphique en arêtes de poisson (**Figure 09**), regroupant les 5 M pour classer les causes possibles. Il est structuré d'une façon à ce que l'effet sera sur la ligne centrale, la cause principale en arêtes et les détails de la cause en extension (*Hamza F. et Rebib 2021*). Les 5 M sont : **M**ain d'œuvre (les causes liées au personnel), **M**atière (les causes liées à la qualité des produits), **M**atériel (les causes liées aux équipements et machines), **M**éthode (les causes liées aux procédures, modes opératoires), **M**ilieu (les causes liées à l'environnement dans lequel les opérations ont été réalisées) (*Pillet M., 2004, p. 124*).

Figure 09 : Le digramme d'Ishikawa



Source : (*Metrot C., 2021 : « Présentation de la méthodologie du Lean Six Sigma et déploiement de la démarche sur un site de production pharmaceutique pour résoudre un problème de dosage d'une pommade », Thèse, Université de Limoges, 142 p.*)

Une 6^{ème} catégorie est prise en considération c'est le M du **M**anagement, pour toutes les causes liées à l'organisation et la gestion. Afin de trouver les causes principales, la réflexion est organisée en groupe, pour éviter les oublis et permettre l'implication de tous dans le déploiement des solutions c'est la notion du Brainstorming (*Hohmann C., 2006, p. 275*).

2.3.3. Brainstorming

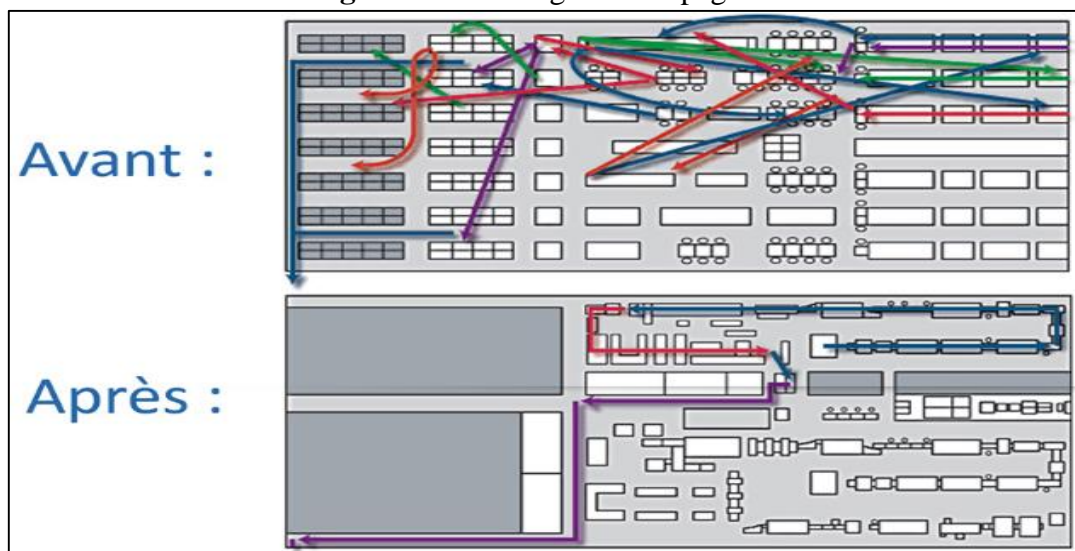
Une technique de créativité collective basée sur l'esprit du groupe et de l'ensemble d'acteurs visant à générer un grand nombre de problème puis des causes et enfin des solutions (*Fontanille et al., 2010, p. 60*). Elle est effectuée en 3 étapes : constituer un groupe pluridisciplinaire composé d'un seul animateur et d'une dizaine de participants, collecter le maximum d'idées, des réflexions ou des commentaires et enfin regrouper et analyser les idées émises au cours de la séance (*Hohmann C., 2009, p. 165*) ; (*Pokharkar et al., 2010*).

2.3.4. Diagramme Spaghetti

Le diagramme Spaghetti représente les flux physiques c'est-à-dire les mouvements (main d'œuvre, matière, pièces) dans un processus. L'intérêt de cette représentation basique est de visualiser les déplacements pour réorganiser et structurer les tâches et le lieu de travail afin de les limiter (*Hohmann C., 2006, p. 127*) ; (*Belorgey, 2020*).

Pour le réaliser, il faut aller sur terrain, mené d'un plan de la zone de travail sur une feuille, puis mentionner les flux en suivant un produit ou un opérateur (*Hohmann C., 2006, p. 128*) ; (*Figure 10*). L'analyse des trajectoires permet de remettre en question les pratiques et de gagner en efficacité par l'élimination des gaspillages (*Souillard, 2019*).

Figure 10 : Le diagramme Spaghetti



Source : (*Belorgey M., 2020 : « Déploiement et pérennisation de la méthode SMED sur une ligne de conditionnement », Thèse, Université Clermont Auvergne UFR de pharmacie 92 p.*)

2.3.5. Diagramme de Pareto

Le diagramme de Pareto, est un graphique qui repose sur la loi ; du grand économiste italien Vilfredo PARETO ; connue sous le nom du « 80/20 », qui signifie que 20% des causes permettent d'expliquer 80% du problème (*Hohmann C., 2009, p. 173*). En pratique il faut, tout d'abord collecter les données sur les différentes causes ciblées pour construire le graphique.

Puis on identifie le nombre de fois où la cause se reproduit ou bien on estime son degré d'influence et on calcule le total et le % pour chaque cause. Par la suite, les causes doivent être classées par ordre décroissant en précisant le pourcentage cumulé (*Pillet M., 2004, p. 133*). Selon *Hohmann C., 2006, p. 260* : « L'axe des abscisses : représente les causes et sur l'axe des ordonnées : à gauche la fréquence de survenue de la cause, à droite la fréquence cumulée des données (0 - 100%) ».

Pour interpréter les résultats, nous traçons la courbe des fréquences cumulées. Lorsque la valeur de 80% est atteinte, les principales causes du problème sont identifiées (*Mougin Y., 2004, p. 111*) ; (*Hohmann C., 2012, p. 203*). Le diagramme fait clairement apparaître les éléments sur lesquels le groupe doit travailler en priorité. (*Gratacap A. et Médan P., 2009, p. 127*).

2.4. Les cinq principes de la pensée Lean « Lean Thinking »

Le concept initial du Lean était défini et décrit par cinq principes clés qui ont été par la suite considérées comme des étapes de mise en place de la philosophie Lean dans les firmes (*Hohmann C., 2012, p. 41*) ; (*Nenni, Giustiniano et Pirolo, 2014*) :

- 1) Définir la valeur** : la valeur ajoutée se résume à offrir au client ce qu'il attend, donc il faut définir clairement ses besoins quant au prix qu'il est prêt à dépenser ;
- 2) Identifier la chaîne de valeur** : il est important de pouvoir identifier les étapes clés où la valeur ajoutée est présente dans les différentes phases du flux et éliminer les gaspillages ;
- 3) Optimiser le flux** : Réaliser un enchaînement des étapes subsistantes de la manière la plus fluide et rentable que possible ;
- 4) Tirer la production** : Concevoir et produire seulement ce que le client souhaite et quand il le souhaite selon un flux tendu et continu ;
- 5) Viser la perfection** : Rechercher la perfection en éliminant continuellement les gaspillages dès qu'ils apparaissent et rechercher de nouveaux axes d'amélioration (*Christophe, 2015*).

Conclusion

Le Lean Management englobe les notions suivantes : l'écoute de la voix du client, le pilotage des flux et la plus importante des notions c'est la chasse aux gaspillages continuellement (*Bédry P., 2009, p. 193*) ; (*Fanny, 2009*). L'intérêt de cette philosophie est de :

- façonner des produits bons du premier coup, sans pertes, sans gaspillages ;
- Eradiquer l'inutile ;
- Préserver le rendement des matières et des énergies, afin d'éviter d'en gaspiller ;
- Veiller à la productivité de la main d'œuvre, des machines et des équipements (*Pezziardi P., 2010, p. 56*).

Section 3 : Les fondements de la philosophie Six Sigma et la démarche DMAIC

Introduction

Dans cette section, une première partie apporte une vision globale de la philosophie Six Sigma, puis une deuxième partie illustre l'importance de la combinaison entre le Lean Management Six Sigma (LMSS), La troisième partie présente la démarche DMAIC pour piloter un projet LMSS où nous allons énumérer les différentes phases de cette méthodologie.

3.1. La philosophie Six Sigma

3.1.1. Historique du Six Sigma

L'origine de Six Sigma remonte au siècle dernier lorsque le mathématicien Friedrich Gauss a introduit la célèbre loi normale avec une distribution représentée par la courbe de Gauss ou courbe en cloche (*Perrin, 2018*). En 1922, le statisticien Walter Shewhart a développé la maîtrise statistique des processus (MSP), une méthode de contrôle statistique de la qualité des produits, c'est la base de l'approche Six Sigma (*Mougin Y., 2004, p. 131*) ; (*Hohmann C., 2009, p. 33*). Shewhart a choisi 3 Sigma comme mesure de la variabilité de la production et a constaté que si les résultats dépassaient ces limites, une intervention dans le processus était nécessaire (*Mougin Y., 2004, p. 131*) ; (*Metrot, 2021*).

Cette méthode de surveillance permet d'identifier les causes précises des fluctuations et d'être attentif à la nécessité d'agir au bon moment (*Nehari, 2021*). La MSP est basée sur des cartes de contrôle, cette qualité était suffisante pour la plupart des entreprises jusqu'au début des années 1980 (*Pillet M., 2004, p. 02*) ; (*Duret D., Pillet M., 2005, p. 219*).

Cependant, le développement du marché mondial et l'introduction de l'électronique japonaise à grande échelle ont exigé une parfaite qualité de la part des fabricants américains. En 1986, au sein du groupe de télécommunication Motorola, une inconstance de la qualité finale de ses produits est observée, à cause des processus de fabrication complexes et la qualité variable des MP (*Mougin Y., 2004, p. 131*). Ces changements dans la qualité des produits peuvent provoquer l'insatisfaction des clients, induire des plaintes, nuire à l'image de marque et entraîner des coûts élevés (*Volck N., 2009, p. 4*) ; (*Bousaaid, 2018*).

L'ingénieur de Motorola Bill Smith a donc décidé d'examiner de plus près les méthodes et les outils du MSP, en particulier la maîtrise de la variabilité (*Hohmann C., 2009, p. 34*). Son approche de l'amélioration de la qualité est connue sous le nom de "Six Sigma" et est devenue célèbre dans les années 1990. Bien qu'il soit considéré comme le père de Six Sigma, cette approche a évolué au fil du temps par rapport à sa forme d'origine (*El Mghili, 2021*).

Les dirigeants de Motorola choisissent de changer la philosophie et de combiner des outils statistiques à des principes de management pour former la base d'un système de gestion performant (*Pillet M., 2004, p. 03*) ; (*Metrot, 2021*).

L'approche s'est ensuite élargie et a été adoptée par d'autres sociétés américaines telles que : IBM et General Electric. De leur part, ces firmes ont complété cette méthode en incorporant davantage d'éléments de management et l'ont mis en œuvre avec succès (*Jeddi, 2012*). L'objectif de cette méthode est d'utiliser un outil graphique simple de pilotage pour maîtriser la production afin qu'elle reste centrée sur sa cible et maintienne sa dispersion à l'intérieur de l'intervalle de tolérance spécifié (*Guiraud, 2020*) ; (*Kergoat, 2016*).

Ce principe évolue aujourd'hui en tant que mode de management, mettant en place une organisation hautement encadrée dédiée à la gestion des projets. Après la mise à jour de ce concept, la méthode Six Sigma renferme actuellement les notions de management et de stratégie et s'est devenue une approche globale d'amélioration de la qualité (*Zajkowska, 2013*).

3.1.2. La notion Six Sigma

"Sigma σ " est une lettre grecque qui, en statistique, représente l'écart type de la distribution, une mesure de la dispersion autour de la moyenne, alors que Six Sigma (6σ) signifie tout simplement 6 fois l'écart type (*Duret D., Pillet M., 2005, p. 365*) ; (*Souillard, 2019*).

Le principe de cette méthode est de s'assurer que tous les éléments résultant du processus étudié se situent dans un intervalle allant jusqu'à 6σ par rapport à la moyenne générale des éléments résultant de ce processus, ceci signifie que l'écart entre la limite de tolérance inférieure et la limite de tolérance supérieure peut contenir six fois l'écart-type (soit -3σ et $+3\sigma$) autour de la cible « μ » (*Duret D., Pillet M., 2005, p. 365*) ; (*El Mghili, 2021*).

La croyance en cette théorie est basée sur une nouvelle approche : « lutter contre la variabilité de la qualité ». L'axe d'amélioration abordé ici est la réduction de cette variabilité. En réduisant la variabilité du produit dans le processus, nous réduisons le risque que le produit soit rejeté par le client car il est en dehors des attentes et des spécifications (*Volck N., 2009, p. 3*).

En gros, la méthodologie Six Sigma est fondée donc sur la mesure de la performance du processus, dont "Six Sigma" représente le niveau de qualité que vous voulez atteindre. Plus le niveau de qualité atteint est élevé, plus le niveau sigma est élevé on dit que le processus est sous contrôle statistique, la courbe présentera une faible dispersion (courbe fine, valeur sigma peu élevée) et la qualité du produit sera ainsi garantie (*Belorgey, 2020*) ; (*Metrot, 2021*).

En effet, pour les entreprises dont le niveau reste 4 Sigma, le nombre d'erreurs critiques est estimé à 6 210 par million d'opportunités. Dans une configuration de l'entreprise à un niveau Six Sigma, il n'y a que 3,4 erreurs pour chaque million d'opportunités (*Pillet M., 2004, p. 04*) ; (*Mingarine, 2018*).

3.1.3. Les principes d'application du Six Sigma

La démarche Six Sigma obéit à un contexte original d'utilisation, issu de la roue de Deming et le fameux PDCA, est connu sous le sigle de DMAIC (*Volck N., 2009, p. 13*). Mais il existe également d'autres démarches d'application appelées « DFSS ou Design For Six Sigma » qui est une méthode de conception de nouveaux produits ou services (*Hohmann C., 2009, p. 152*), et « DMADV ou Define, Measure, Analyze, Design and Verify » qui est utilisée pour la conception d'un processus qui respectera les Six Sigma, avant même sa mise en œuvre (*Volck N., 2009, p. 14*). Parmi les principes du Six Sigma (*Fanny, 2009*) :

- Un engagement du top management ;
- Une organisation des rôles et responsabilités de chacun ;
- Un plan de communication associé avec un suivi de la mise en application ;
- Une planification bien définie de l'objet de l'étude avec les outils à appliquer ;
- Une mesure des performances actuelles et l'identification de celles recherchées ;
- Une volonté d'amélioration des processus (*Fanny, 2009*).

En gros la philosophie de Six Sigma est une méthode à multiples dimensions : une dimension stratégique tournée vers l'obtention d'un avantage compétitif ; une dimension culturelle d'amélioration continue ; une dimension statistique de la MSP (*Volck N., 2009, p. 2*).

3.1.4. Objectifs de la philosophie Six Sigma

Six Sigma est certainement l'approche qui a le plus modifié le comportement qualité des entreprises ces derniers temps (*Pillet M., 2004, p. 5*), notamment celles du secteur pharmaceutique où l'impact d'un défaut sur un médicament produit (sous dosage par exemple) aura des enjeux directs sur la santé du patient. Du coup la méthodologie est utilisée en vue de :

- Réduire les gaspillages et ainsi les couts de production ;
- Atteindre un excellent niveau de performance dans un processus ;
- Résoudre les problèmes et réduire la variabilité et les rebuts là où ils pourront se produire ;
- Organiser au mieux les compétences des hommes de l'industrie ;
- Optimiser l'utilisation des équipements de l'entreprise ;
- Satisfaire entièrement le besoin du client (*Duret D., Pillet M., 2005, p. 366*) ; (*Perrin, 2018*) ;

3.1.5. La capabilité

La notion de la capabilité correspond « à l'aptitude ou la capacité de ce processus à atteindre les spécifications du client. », ce paramètre est souvent utilisé dans la MSP (Bousaaid, 2018). Cette capabilité, notée C_p , est un outil statistique permettant l'évaluation de la capacité d'un processus à répondre aux exigences du client et elle est calculée pour un paramètre qui suit une loi normale (Martin, 2017). Le facteur de la capabilité dite **potentielle** (C_p) représente alors la dispersion du processus, c'est une valeur encore plus significative que celle du Sigma.

Elle est calculée par la formule suivante :
$$C_p = \frac{\text{Limite de spécification max} - \text{Limite de spécification min}}{6\sigma}$$

La capabilité potentielle (C_p) au court terme, appelée performance potentielle (P_p) au long terme, d'un processus donnée sera définie selon la valeur calculée (Pillet M., 2004, p. 148) ; (Duret D., Pillet M., 2005, p. 241-244) :

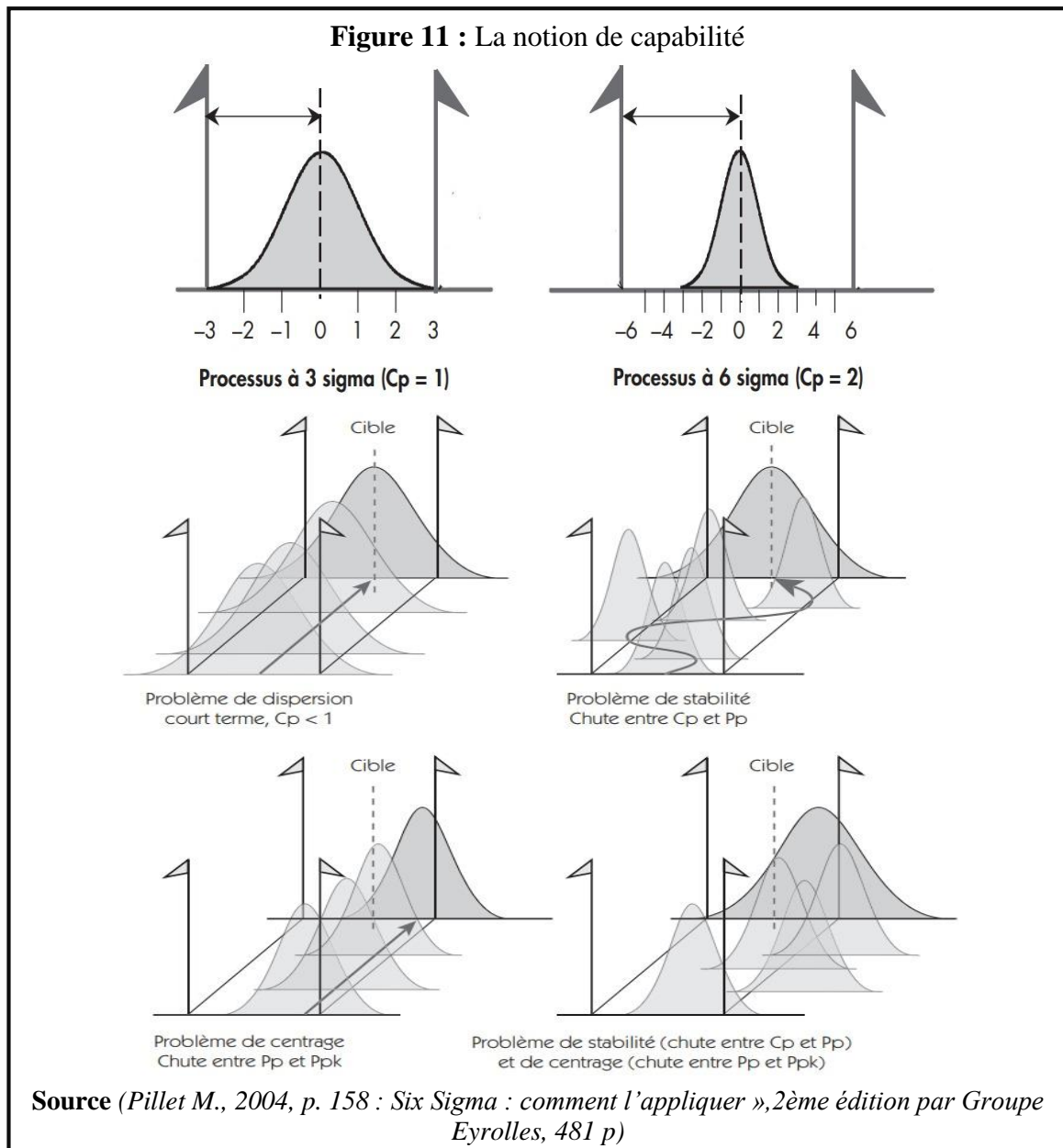
- ❖ **$C_p < 0,67$ ($P_p < 0,67$)** : Processus non capable (non performant), ce qui représente une sonnette d'alarme pour agir immédiatement, analyser les causes et implémenter des actions correctives ;
- ❖ **$0,67 < C_p < 1$ ($0,67 < P_p < 1$)** : Processus insuffisamment capable (performant), il faut augmenter le nombre de contrôle et implémenter un projet LMSS ;
- ❖ **$1 < C_p < 1,33$ ($1 < P_p < 1,33$)** : Processus à peine capable (performant), une dérive pourra apparaître il faut rester vigilant ;
- ❖ **$1,33 < C_p < 1,67$** : Processus capable (performant) ;
- ❖ **$C_p > 1,67$** : C'est l'idéale, le processus est très capable (très performant) (Belorgey, 2020).

Surcroit, à la capabilité potentielle, la capabilité **réelle** du processus au court terme peut être calculée avec le C_{pk} (indice de capabilité minimale du processus) et pareil nous pouvons définir une performance réelle au long terme notée P_{pk} (Duret D., Pillet M., 2005, p. 244-248). Ce C_{pk} tient compte du paramètre centrage qui pourrait rendre le processus répétable. Il est calculé selon les formules suivantes (Souillard, 2019) :

$$C_{pk} = \frac{\text{Moyenne} - \text{Limite de spécification min}}{3\sigma} \quad \text{Ou} \quad C_{pk} = \frac{\text{Limite de spécification max} - \text{Moyenne}}{3\sigma}$$

- ❖ **Si $C_{pk} < 1,00$** : Le processus est complètement décentré ;
- ❖ **Si $1 < C_{pk} < 1,33$** : Le processus est insuffisamment centré ;
- ❖ **Si $1,33 < C_{pk} < 1,67$** : Le processus est centré ;
- ❖ **Si $C_{pk} > 1,67$** : Le processus est parfaitement centré à 6σ (Belorgey, 2020).

Plus C_{pk} est proche de C_p , et plus le procédé est réellement centré sur la valeur-cible, et pour un procédé totalement centré le $C_{pk} = C_p$ (Pillet M., 2004, p. 150) ; (Souillard, 2019), la *Figure 11* nous montre de plus en détail ces notions.



3.2. Association Lean Management et Six Sigma

Le Lean Management Six Sigma (LMSS) est la combinaison des deux méthodologies d'amélioration continue : Lean Management (LM) et Six Sigma (SS), cette approche mixée a pour but la satisfaction du client et l'optimisation des résultats opérationnels. De plus, LMSS s'impose aujourd'hui comme un standard d'excellence opérationnelle (Fanny, 2009).

3.2.1. La complémentarité entre les deux méthodes

Les deux méthodes sont axées sur le client. Lorsqu'elles sont combinées, les résultats délivrés par les deux démarches sont tout à fait compatibles et complémentaires (Tableau III) (Pillet M., 2004, p. 12) ; (Metrot, 2021). En effet, La juxtaposition des deux approches permet justement de piloter globalement la démarche d'amélioration continue (Volck N., 2009, p. 3).

Tableau III : La comparaison et la complémentarité du LM et SS

	Lean Management	Six Sigma	Lean Six Sigma
Objectifs	Eliminer les gaspillages	Réduire la variabilité	Optimiser le processus
Choix des projets	Projets stratégiques et de terrain	Projets stratégiques	Complexes ou de grande ampleur
Outils et méthodes	Nombreux	DMAIC	Combinaison
Gains et résultats	A court terme	A moyen ou long terme	A court et long terme

Source : (Kergoat A., 2016 : *Application d'une démarche DMAIC dans le cadre d'une problématique de compression*, Thèse, Université de Toulouse III, France, 94 p.)

Malgré les différences, ces deux concepts se complètent l'un l'autre. En effet, le LM facilite l'application de la méthodologie SS par la simplification du processus (Kergoat, 2016) ; de meilleurs résultats sont alors obtenus en déployant une démarche DMAIC sur un processus étudié. De même, les outils statistiques de la méthode Six Sigma permettent d'assister la démarche Lean lors de l'analyse d'un problème (Pillet M., 2004, p. 14) ; (Souillard, 2019).

3.2.2. Les avantages et les inconvénients du LM et SS

Les deux concepts ont prouvé, avec le recul, une efficacité sur les défis urgents auxquels les entreprises sont confrontées aujourd'hui, ils peuvent toutefois engendrer des inconvénients (Voir Tableau IV) ; (Souillard, 2019).

Tableau IV : Les avantages et les inconvénients du LM et SS

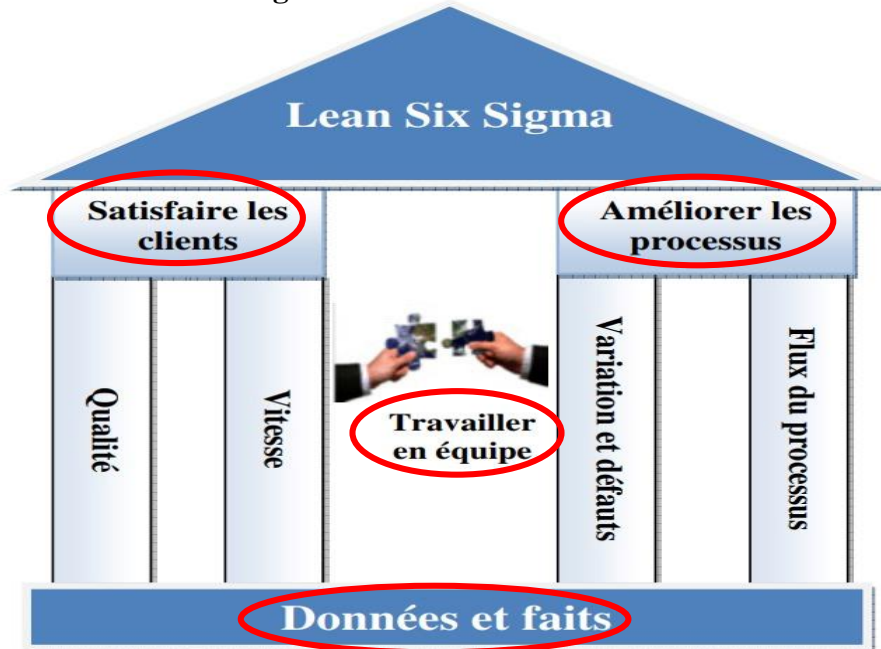
	Avantages	Inconvénients
Lean	<ul style="list-style-type: none"> - Efficace sur des défis urgents - Vue globale du processus - Observation et analyse du terrain - Amélioration de la productivité - Diminution des gaspillages 	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la sécurité des employés car le processus est en perpétuelle amélioration - Fatigue des collaborateurs car ils sont très sollicités et impliqués pour les projets - Pression importante sur du court terme - Résultats rapides mais non constants. - Formations des employés réalisées très rapidement
SS	<ul style="list-style-type: none"> - Meilleure exploitation des ressources - Diminution des coûts - Satisfaction et fidélité des clients - Amélioration continue - Optimisation des process - Vision à long terme 	<ul style="list-style-type: none"> - Approche uniquement statistique - Pas de vision du terrain - Méthodologie complexe - Formations très longues et onéreuses - Les rôles et responsabilités de chacun doivent être bien définis et respectés

Source : (Metrot C., 2021 : *Présentation de la méthodologie du Lean Six Sigma et déploiement de la démarche sur un site de production pharmaceutique pour résoudre un problème de dosage d'une pommade*, Thèse, Université de Limoges, 142 p.)

3.2.3. Les 4 principes fondamentaux du LMSS

Les fondements du Lean Six Sigma reposent sur le travail d'équipe dans laquelle les membres ont pour objectifs de satisfaire les clients et d'améliorer les processus. Toutes leurs décisions sont fondées sur des données et des faits comme montre la *Figure 12 (Fanny, 2009)*.

Figure 12 : Les 4 clés du LMSS



Source (Fanny O., 2009 : *Approche Lean : méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique*. Thèse, Faculté Grenoble Joseph Fourier, 122 p.)

- **La satisfaction du client :** « Le client est roi ». Il est toujours important d'écouter la « voix du client » et de comprendre ce qu'il veut, pour répondre à ses attentes en termes de qualité, efficacité, coûts et délais (Kergoat, 2016). Selon Deming, « *Le client est la partie la plus importante de la ligne de production* » (Metrot, 2021).
- **L'amélioration des processus :** Le deuxième principe repose sur l'élimination des défauts. Selon Deming « *85% des anomalies sont dues aux procès et seulement 15% sont dues aux employés* » (Kergoat, 2016) ; (Metrot, 2021).
- **Le travail en équipe :** Selon Deming, « *La liberté d'expression au travail doit être soigneusement préservée* » (Metrot, 2021). le travail en équipe vise à impliquer et responsabiliser les collaborateurs. La méthode du brainstorming est sollicitée, Deming disait d'ailleurs que « *Le secret, c'est la coopération vers le but de l'organisation* » (Metrot, 2021).
- **La prise de décision fondée sur des données observées et vérifiées :** Pour recueillir des données exactes, il va être nécessaire d'aller sur le terrain et d'observer ce qu'il se passe. L'analyse approfondie de ces données permet souvent de mettre en évidence des dysfonctionnements et les axes d'amélioration les plus pertinents (Fanny, 2009).

3.2.4. Les 5 lois du LMSS

Les recherches dans la philosophie du LMSS aboutissent à la formulation de 5 lois :

- **La loi du marché** : nommée ainsi « principe zéro », cette loi précise que les besoins du client constituent la priorité de l'amélioration et définit le niveau de qualité à atteindre ;
- **La loi de la flexibilité** : indiquant que plus le processus est flexible et souple vis-à-vis au changement, plus le projet LMSS progresse. Surajoute, que pour augmenter la vitesse d'un processus, il est nécessaire d'éliminer toutes les étapes de non-valeur ajoutée ;
- **La loi de la concentration** : décrit les principaux problèmes sur lesquels intervenir et concentrer les efforts ; inspirée alors de la loi de Pareto (*Kergoat, 2016*) ;
- **La loi de la complexité et du coût** : En effet, La complexité du processus de fabrication et de la spécification des produits et services contribue à rendre les offres redondantes ;
- **La loi de la vitesse** : appelée aussi « Droit de Little », elle explique comment l'inertie des actions mises en place pèse sur la vitesse d'exécution du projet (*Fanny, 2009*) ; (*Metrot, 2021*). De cette partie nous pouvons conclure que le LMSS est une méthodologie de gestion structurée et enrichie d'outils, elle représente l'approche globale d'optimisation de processus et d'amélioration continue la plus complète (*Pillet M., 2004, p. 14*). Le LMSS peut alors être envisagé comme une incontournable démarche managériale d'amélioration du service au client et de la rentabilité globale (*Volck N., 2009, p. 4*) ; (*Metrot, 2021*).

3.3. La démarche DMAIC

La DMAIC est une démarche structurée de résolution de problème qui se constitue de 5 étapes distinctes qui vont rythmer la gestion du projet d'amélioration (*Metrot, 2021*). Avant de débiter cette méthode il est important de s'assurer que le problème rencontré répond aux critères d'application de DMAIC (*Duret D., Pillet M., 2005, p. 143*) ; il doit s'agir d'un problème au sein d'un processus bien défini ; il faut s'assurer d'avoir une optimisation et une réduction des coûts ; et enfin les données doivent être mesurables (*Hohmann C., 2009, p. 143*).

La structure de cette méthode se compose principalement de cinq étapes voire six : Définir, Mesurer, Analyser, Innover, et Contrôler voire Standardiser. Pour chacune d'entre elles, des outils appropriés sont identifiés, contribuant ainsi au respect et à l'atteinte de l'objectif de l'étape en question (*Volck N., 2009, p. 67*) ; (*Fanny, 2009*).

D'après Maurice Pillet, « en suivant scrupuleusement les 6 étapes (Ici, Pillet considère une sixième étape on parlera alors de DMAICS, S pour standardiser), un technicien qui n'est pas un expert en statistique pourra avec un minimum de formation atteindre l'objectif de variabilité qui est fixé » (*Pillet M., 2004, p. 27*) ; (*Kergoat, 2016*).

3.3.1. Phase Définir

Cette première étape consiste à définir parfaitement le cadre du projet, il faut préciser les vrais objectifs qui doivent être **SMART** c'est-à-dire Spécifique, Mesurable, Atteignable, Réaliste et Temporaire ainsi que l'ensemble des raisons fondamentales qui constituent le projet. Il s'agit de clarifier les enjeux du projet et identifier les attentes réelles du client (*Metrot, 2021*).

a. QQQQCCP

QQQQCCP sont les initiales des pronoms interrogatifs : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Combien, Pourquoi. L'outil est simple et fréquemment utilisé afin de faire le tour de l'ensemble d'un sujet. Il permet de rechercher et structurer les informations concernant un problème, afin de mieux le cerner de la façon la plus complète et la plus rapide possible (*Mougin Y., 2004, p. 194-195*). Il évite d'oublier un élément indispensable à la réussite du projet (*Voir Tableau V*).

Tableau V : L'outil QQQQCCP

	Description	Questions	Objectifs
Quoi ?	Description de la problématique, de la tâche, de l'activité	De quoi s'agit-il ? Quel est le problème ? Quel est le sujet ? Que s'est il passé ? Qu'observe-t-on ?	Objet, actions, procédés, phase, opération...
Qui ?	Description des personnes concernées, des parties prenantes, des intervenants	Qui sont les acteurs ? Qui a détecté le problème ?	Personnel, clients, fournisseur...
Où ?	Description des lieux	Où cela s'est-il produit ? Où cela se passe-t-il ? Sur quel poste? Dans quel service ?	Lieux, atelier, poste...
Quand ?	Description du moment, de la durée, de la fréquence	Quand cela se produit-il ? Quel moment ? Quelle saison ? A quelle fréquence ? Combien de fois par cycle ? Depuis quand ?	Mois, jour, heure, durée, fréquence, planning, délais...
Comment ?	Description des méthodes, des modes opératoires, des manières	De quelle manière se produit-il ? Dans quelles circonstances ? Quels sont les étapes pour réaliser l'objet, le service ?	Moyens, fournitures, procédures, mode opératoire...
Combien ?	Description des moyens, du matériel, des équipements	Quantités en jeu ? Quel coût ? Quels moyens ? Quelles ressources ?	Budget, pertes, ressources...
Pourquoi ?	Description des raisons, des causes, des objectifs	Dans quel but ? Quel est l'objectif visé ? Quelle finalité ?	Action correctives, préventives, former, atteindre les objectifs...

Source : (*Kergoat A., 2016 : Application d'une démarche DMAIC dans le cadre d'une problématique de compression, Thèse, Université de Toulouse III, France, 94 p.*)

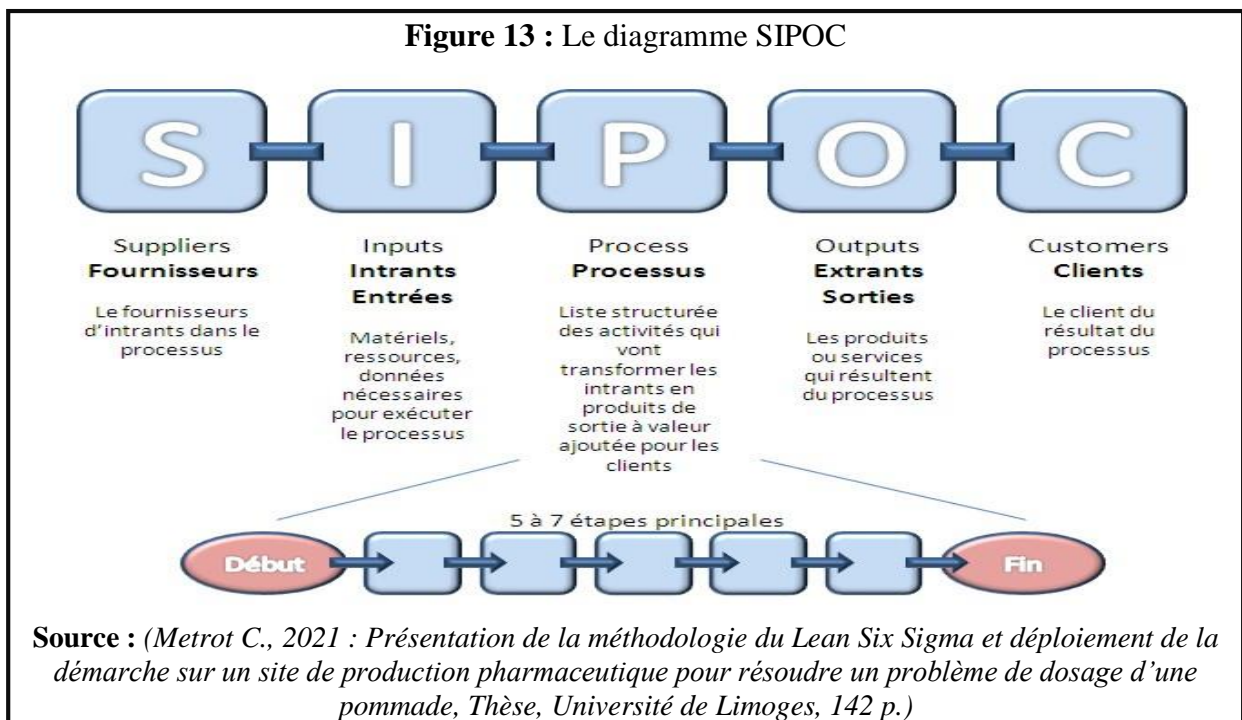
b. La charte de projet

La charte de projet est l'outil de sélection de projet afin d'identifier celui sur lequel, l'entreprise souhaite allouer ses ressources. Ce document, composé généralement d'une page, sert à clarifier les différents éléments du projet : Le titre du projet, la définition, les objectifs, le périmètre, les risques et les contraintes, l'équipe projet, le planning du projet, les aspects financiers du projet, les gains escomptés, les moyens appropriés et les dépenses (*Pillet M., 2004, p. 32*). Il est important de souligner qu'une charte de projet est un document qui peut être modifié ou ajusté au cours du déroulement du projet.

C'est un document qui permet de cadrer les choses et non pas de les figer (*Pillet M., 2004, p. 100*) ; (*Martin, 2017*). Une bonne charte de projet procède à l'analyse et la compréhension de l'environnement dans lequel va évoluer le projet (*Hohmann C., 2009, p. 130*).

c. Diagramme SIPOC

Le SIPOC est un outil de description macroscopique des étapes du procédé qui permet de créer une cartographie du processus présentée sous la forme d'un schéma (*Figure 13*) et réalisée par l'équipe projet en définissant : les fournisseurs (Suppliers), les entrées (Inputs), le processus (Process), les sorties (Outputs) et enfin les clients (Customers) (*Pillet M., 2004, p. 87*).

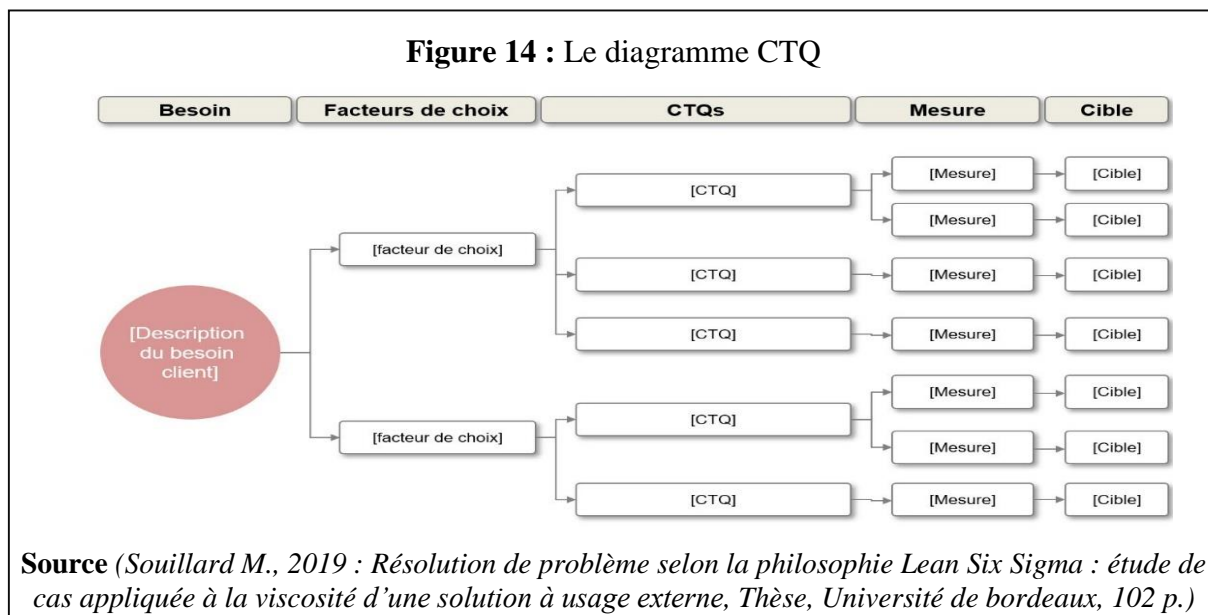


Parmi les avantages de cet outil, qu'il encourage à se concentrer sur l'optimisation du processus en entier et pas uniquement sur des éléments pris de façon individuelle et qu'il pousse à prendre en compte la voix du client (*Hohmann C., 2009, p. 135*) ; (*Souillard, 2019*).

d. Diagramme CTQ

Le diagramme CTQ (Critical To Quality) est un outil qui permet de déterminer les besoins du client (*Fanny, 2009*). Il a pour objectif de décomposer les besoins en exigences critiques qui doivent être mises en place sous forme de caractéristiques techniques que l'on sait mesurer (*Pillet M., 2004, p. 76*). Pour chacune de ces caractéristiques, on doit pouvoir déterminer une cible et des spécifications limites qui seront les éléments essentiels réclamés par le client (*Figure 14*). Le respect des CTQ formera le socle de la démarche LMSS (*Martin V., 2017*).

Ils existent d'autres outils comme la VSM, le QFD (Déploiement de la Fonction Qualité), plusieurs diagrammes (de Kano, des flux, exigence/dépendance etc..)



3.3.2. Phase Mesurer

La deuxième phase est une étape de recueil de données fiables qui consiste à étudier le problème (Kergoat, 2016). Cette collecte d'informations permettant de mesurer objectivement les performances du processus, son adéquation aux demandes du client et quantifier les défauts au démarrage du projet, la chose qui pourra influencer son orientation (Pillet M., 2004, p. 34). Durant cette phase on peut utiliser pas mal d'outils comme le digramme Pareto (voir section 2) et le diagramme cause/effet. Les plus importants encore sont :

a. La carte de contrôle

Les cartes de contrôle sont des graphiques représentent une technique d'observation des variations d'un processus, permettant de prouver statistiquement qu'il est maîtrisé et que tous les données relatives au produit sont comprise entre les limites de spécifications prédéfinies (Chavanon, et al., 2014) (Voir Section 1)

b. Le Gage R&R

Il est composé de deux éléments : **La répétabilité** qui correspond à l'application de la même méthode de mesure par le même opérateur, avec le même instrument de mesure, dans les mêmes conditions d'emploi. **La reproductibilité** correspond à l'application de la même méthode de mesure par plusieurs opérateurs (Pillet M., 2004, p. 109) ; (Kergoat A., 2016)

3.3.3. Phase Analyser

Lors de cette phase, une analyse de l'état actuel va être réalisée à partir des données précédemment récoltées afin de définir toutes les causes racines du problème à travers l'outil d'Ishikawa et les 5 pourquoi (Metrot, 2021). Conformément à toutes les méthodes de résolution de problème, LMSS impose une phase d'analyse avant de modifier le processus (Fanny, 2009).

Les deux premières étapes ont permis d'avoir une vue détaillée du procédé afin d'identifier les X potentiels. L'étape 3 nous permettra d'analyser ces données afin d'identifier les quelques X responsables d'une grande partie de la variabilité (*Duret D., Pillet M., 2005, p. 379*).

C'est ainsi que nous faisons appel aux outils statistiques comme : l'étude de la capacité, l'analyse descriptive, les tests de corrélation et de comparaison (*Souillard, 2019*). Cette phase est donc une étape de traitement de données qui met en évidence les causes et permet d'émettre d'éventuelles solutions de résolution (*Pillet M., 2004, p. 141*)

3.3.4. Phase Innover et améliorer

Après avoir déterminé les sources potentielles de la dispersion lors de l'étape d'analyse, il s'agit maintenant d'améliorer le processus afin de le centrer sur la cible et de diminuer sa variabilité (*Pillet M., 2004, p. 48*). Les outils utilisés sont relativement simple comme le brainstorming et les plans d'action ainsi que des outils d'analyse de risque comme l'AMDEC.

AMDEC « Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité » : est une méthode qui permet contenir, réduire ou maîtriser les défaillances potentielles qui peuvent survenir lors de la réalisation d'un projet LMSS (*Gratacap A. et Médan P., 2009, p. 226*). Elle consiste à définir les risques puis les classer selon un score de criticité (criticité = la gravité × détectabilité × fréquence), puis mettre en place des actions pour prévenir ou corriger les écarts les plus critiques (*Bédry P., 2009, p. 68*) ; (*Benhaddi F, 2021*).

3.3.5. Phase Contrôler

Cette cinquième étape a pour objectif de se donner les moyens de mettre sous contrôle le processus afin de s'assurer de l'efficacité des solutions envisagées. Pour cela, il faut valider les spécifications, formaliser les modes opératoires et surveiller que le processus ne dérive pas en appliquant les méthodes de la MPS (*Pillet M., 2004, p. 52*). Durant cette étape nous faisons appel aussi aux différentes techniques de l'auto-inspection et de l'audit (en utilisant les feuilles de relevés et les check-lists) et le suivi des tableaux de bord et des indicateurs de performance.

Conclusion

La réalisation des projets LMSS s'articule autour de la démarche DMAIC qui permet de structurer fortement cette philosophie. En effet la DMAIC est un cycle itératif utilisé pour optimiser la performance des processus et qui s'appuie sur des faits et des chiffres afin d'obtenir les résultats escomptés. A partir de notre recherche bibliographique nous pouvons dire que cette méthodologie est l'idéale pour mener notre projet LMSS en prenant en considération les particularités du secteur pharmaceutique.

Cadre Méthodologique et Pratique

Chapitre I

Démarche Méthodologique

Chapitre I : Démarche méthodologique

Introduction

Le choix d'une méthodologie appropriée pour mener à bien le processus de recherche n'est pas une tâche facile. Etant donné la diversité importante des méthodes, et la complexité croissante des sujets de recherche, le choix d'une méthode appropriée demande une réflexion et un esprit scientifique de recherche (*Benaïssa, 2001*).

Le statut épistémologique et le mode de raisonnement du chercheur paraissent importants pour étudier l'influence sur le choix d'une méthodologie de recherche. Le but n'est pas de donner une procédure systématique de choix mais d'éclairer le chercheur sur les différentes voies possibles pour la conduite de la recherche (*Benaïssa, 2001*).

Dans ce chapitre, nous allons dans un premier temps présenter un petit aperçu concernant les des deux paradigmes qui ont influencé l'histoire des sciences de gestion ainsi que les différents modes de raisonnement scientifique. Puis nous allons énoncer la posture épistémologique adoptée dans cette étude et les différents outils de collecte des données que nous avons utilisé.

Section 1 : les principaux paradigmes de recherche et les modes de raisonnement scientifique

1.1. Les paradigmes de recherche

Le positivisme et le constructivisme deux postures épistémologiques distinctes. Ces paradigmes jouent un rôle fondamental, du fait qu'ils font référence au choix de méthodologie de recherche établie dans une discipline donnée (*Dehbi et Angade, 2019*).

1.1.1. Le constructivisme

Le constructivisme est une théorie de l'apprentissage basée sur le principe que la connaissance est élaborée par le chercheur sur la base d'une activité mentale. Cette théorie repose sur l'hypothèse de réfléchir sur nos expériences, afin de construire notre propre vision du monde dans lequel nous vivons (*Fisette, 2014*).

Dans une posture constructiviste, la connaissance est le fait que la réalité est issue de l'intelligence humaine en interaction avec l'expérience du réel « *Dès que l'activité mentale humaine est incluse dans le processus nous sommes dans le constructivisme* » (*Fisette, 2014*).

En effet, les constructivistes argumentent que les humains structurent leurs propres réalités sociales, cette dernière qui est alors subjective. La théorie constructiviste met en avant le fait que les activités et les capacités cognitives inhérentes à chaque sujet lui permettent de comprendre et d'appréhender les réalités qui l'entourent (*Dehbi et Angade, 2019*).

1.1.2. Le positivisme

Le courant positiviste, quant à lui cherche à explorer la réalité, il se préoccupe de découvrir la vérité et l'exposer par des moyens empiriques, c'est ainsi que le positivisme considère le comportement humain comme passif, contrôlé et déterminé par l'environnement qui l'entoure. Cependant, la connaissance positive est basée sur des phénomènes naturels et leurs propriétés sont interprétées à travers des observations logiques (*Benaïssa, 2001*).

En d'autres termes, le paradigme positiviste affirme que le critère permettant d'évaluer la validité d'une théorie scientifique est de savoir si les affirmations relatives aux connaissances sont cohérentes avec les informations que nous pouvons obtenir (*Dehbi et Angade, 2019*).

1.1.3. Comparaison entre les deux principes

Les principes d'une épistémologie positiviste : principe de l'univers câblé, principe d'objectivité, principe de naturalité de la logique, principe de moindre action. Par opposition les principes du constructivisme : principe de représentabilité de l'expérience du réel, principe de l'univers construit, principe de l'action intelligente (*Benaïssa, 2001*). Aussi que le projet du positivisme est d'expliquer la réalité, celui du constructivisme est de la construire.

1.2. Les modes de raisonnement scientifique

La recherche scientifique implique la corrélation entre la théorie et la réalité. A cet égard, il est important de comprendre que la mise en place d'une théorie (recherche inductive) et la mise à l'essai d'une théorie (recherche déductive) sont essentielles pour la croissance de la science (*Dehbi et Angade, 2019*).

➤ **Le mode de raisonnement inductif** : c'est une démarche de pensée logique qui intègre des observations avec des informations expérientielles pour tirer une conclusion. On préconise donc le raisonnement inductif chaque fois que nous examinons un ensemble de données afin de tirer des résultats généralisées sur les connaissances à partir d'expériences passées (*Dehbi et Angade, 2019*).

La recherche inductive est utilisée lorsqu'il y a un manque de littérature existante sur le phénomène étudié. Ce mode peut être classé selon les trois étapes suivantes : Observation, application d'un modèle et développement d'une théorie (*Dehbi et Angade, 2019*).

➤ **Le mode de raisonnement déductif** : L'approche déductive dans la recherche commence par la théorie. Celle-ci est ensuite réduite à des hypothèses plus spécifiques qui peuvent être testées. Ces hypothèses seront par la suite observées dans le terrain de recherche ce qui nous permettent de les tester pour confirmer si les données de la théorie choisie les appuient ou les rejettent (*Dehbi et Angade, 2019*).

Section 2 : La posture épistémologique et l'approche méthodologique

Dans cette section nous allons présenter notre positionnement méthodologique, le cheminement de notre étude, ainsi que les outils de collecte et d'analyse des données.

2.1. Le positionnement épistémologique

Dans la présente recherche, nous avons adopté un positionnement constructiviste en vue de tirer des conclusions à partir de notre propre expérience et notre interaction avec les acteurs de notre contexte, ce qui nous aidera à comprendre l'état des lieux actuel et créer des nouveaux constats, actions et opportunités d'améliorations. Ce choix de posture «Le constructivisme » est justifié par notre intention de chercher les actions menées par les acteurs de l'organisation avec des techniques qui ne s'appliquent que sur des phénomènes dont l'analyse permet d'isoler avec exactitude (*Cherkaoui A., et Haouata S., 2017*).

En contrepartie nous avons raisonné d'une manière déductive, en suivant des principes de la littérature, du coup nous avons opté pour la philosophie DMAIC de résolution de problème en créant nos propres modèles de check-lists de la chasse aux gaspillages. Globalement, cette philosophie nous a permis de mener un chemin de recherche méthodologique qui nous aidera à exercer une certaine capacité analytique.

Sans oublier que l'objectif principal est d'identifier les différentes sources de perte dans le processus de fabrication du Dolyc 1g, pouvoir les classer en pensant tout le temps à notre problématique qui a pour but d'atteindre des résultats permettant de mettre en place des actions correctives et amélioratives afin d'optimiser le procès.

2.2. L'approche méthodologique

Notre méthodologie de recherche s'est inscrite dans une approche mixte, en nous permettant de traduire les connaissances d'une manière considérable et ce par une perceptive subjective. Suivant cette logique, notre travail sera donc centré sur l'analyse de notre propre diagnostic dans la mesure où nos besoins seront à base de techniques qualitatives telles que les entretiens mais aussi des données quantitatives telles que les cartes de contrôles et ce afin de se rapprocher de plus en plus de la réalité.

Cela va nous permettre d'être à la hauteur de nos idées tout en veillant à exprimer notre esprit analytique qui constitue le caractère principal de la méthodologie choisie. Cette même démarche méthodologique nous a permis d'élaborer un cheminement d'investigation qui se constitue en cinq étapes suivant la philosophie DMAIC (*voir partie théorique*), que nous préférons la détailler au fur et à mesure de l'énoncé des résultats.

2.3. Les outils de la collecte des données

Les méthodes de collecte de données sont variées et le choix de l'une d'entre-elles dépend essentiellement de la nature des objectifs et des hypothèses retenues pour chaque recherche. (*Gumuchian H., Marois C., 2000, p. 240*).

Dans le présent travail la recherche exploratoire repose sur une série d'outils de collecte des données correspondront aux observations, à la revue documentaire de l'entreprise et celle de la réglementation relative aux paramètres étudiés. Ainsi que des entretiens individuels avec plusieurs employés de Merinal pour pouvoir répondre aux différents questionnements concernant notre problématique, en résumé nous avons opté de mettre en œuvre des instruments et des techniques adéquats à la prospection.

2.3.1. La revue documentaire

Le système documentaire représente le dispositif par lequel les entreprises formalisent leur organisation. Il regroupe toutes les informations utiles au sein de l'entreprise, en rapport avec le secteur d'activité, cette revue répondra parfaitement à nos exigences en termes de fiabilité d'informations (*Barroso, Maranzana, Douverendelle, 2015*)

La revue du système documentaire de l'entreprise nous a permis de recueillir les informations nécessaires pour mener notre projet LMSS et vont servir de base pour les outils de la démarche DMAIC. Nous avons fait recours au système documentaire de l'entreprise pour :

- Ressortir les exigences réglementaires et les informations relatives au produit des : Dossier de l'autorisation de mise sur le marché du fournisseur de la matière première (AMM) ; ainsi que le dossier de lot Dolyc 1g (contenant les cartes de contrôle in procès IPC, les check-lists des étapes de production de ce médicament du début jusqu'à la fin en plus des dossiers de transfert, fabrication et conditionnement primaire et secondaire et celui du PF avec toutes les données nécessaires). Sans oublier la Revue Qualité Produit (RQP) des années 2020 et 2021.
- Comprendre le fonctionnement du procès, à l'aide d'une riche documentation de procédures, concernant différentes activités qui se déroulent dans notre processus telles que la procédure de contrôle qualité, vide de ligne et nettoyage, changement de format, transfert, audit interne etc...
- De surcroit, nous avons utilisé les documents de libération du PF de chaque dossier de lot fabriqué durant les années 2020 et 2021 (pour prendre suffisamment de données et fiabiliser notre étude) pour récolter les données inter-lots concernant les paramètres de l'analyse physico-chimique et microbiologique du PF.

Nous avons ciblé les paramètres choisis dans la revue qualité produit Dolyc 1g à savoir : La masse moyenne, la dureté, la friabilité, le dosage et la dissolution, une fois récoltés manuellement dans un tableau Excel nous lançons une étude de capabilité à l'aide du Minitab.

➤ Pour plus de précision nous avons opté de même pour les données intra-lots des IPC concernant les paramètres de compression (la masse moyenne, la dureté et l'épaisseur), à partir des trois lots choisis du premier trimestre de l'année 2022 en respectant la règle de l'échantillonnage appliquée au niveau LCQ (début, milieu et fin), donc nous avons choisi le premier lot, celui du milieu et le dernier lot entre janvier et Avril 2022.

➤ Utiliser les données récoltées à partir du bulletin d'analyse du PF et du dossier de fabrication pour construire le diagramme CTQ, celles de la RQP et du dossier de lot ont permis de formaliser un diagramme SIPOC.

2.3.2. L'observation

L'adoption d'une posture constructiviste implique de présenter nos points de vues et de les considérer comme contraintes, cette démarche est appliquée en s'appuyant sur l'outil qualitatif d'observation, qui nous permet d'identifier des opportunités d'amélioration possibles. Nous sélectionnerons seulement les pistes qui nous paraissent pertinentes par rapport à notre objectif. L'observation représente la base du « Gemba Walk » du LM (*voir partie théorique*). En effet, l'observation est un outil de collecte des données où le chercheur devient le témoin des comportements des individus et des pratiques au sein des groupes sur les lieux même où ils se déroulent, cette méthode directe dans le contexte qualitatif, vise l'information la plus complète possible sur une situation donnée (*Gumuchian H., Marois C., 2000, p. 244*).

Dans un premier temps, nous devons observer le flux physique des mouvements des opérateurs principalement : l'agent polyvalent du transfert, l'opérateur compression et l'opérateur conditionnement primaire. Cela dans le but de déterminer la pertinence de chaque mouvement afin de pouvoir en modifier, voire supprimer les déplacements inutiles. Ces derniers représentent l'un des sept Muda.

Les observations nous a permis d'appréhender une réalité vécue plutôt que d'en obtenir des échos éventuellement déformés au travers des représentations que les gens s'en font dans le but notamment, de faire bonne impression. Dans notre étude, nous avons eu recours à l'observation *non participative*. Cette dernière est une technique qui permet au chercheur de vivre avec la communauté observée, visualiser leurs comportements mais sans participation à leurs activités (pour rester en conformité avec les directives du référentiel BPF).

Les observations ont commencé le 06/03/2022 et ont duré pratiquement durant toute la durée de stage. Afin d'enregistrer les données, nous nous sommes munis d'un carnet sur lequel nous avons pris note nos observations, et d'un plan de la zone de production, fourni par la chargée documentation, sur lequel nous avons représenté le flux de déplacement de chaque opérateur.

Au même temps nous avons pris en compte le flux physique du transport de la marchandise à savoir la MP (prémix), le VRAC, le PF ainsi que les moyens généraux (consommables, futs, palettes et bins etc...) au sein de la zone de production. À l'issue de cette période d'observation durant laquelle l'état des lieux a été identifié, nous avons réalisé deux diagrammes de Spaghetti (*voir partie théorique*) : L'un représente le mouvement opérateur, le second résume le transport du produit dans la zone de production dite primaire.

Enfin notre choix repose sur l'évaluation des activités et des tâches effectuées durant le processus de production du Dolyc 1g, de l'approvisionnement de la matière première jusqu'à l'expédition du PF vers le stock. Dans la chasse aux gaspillages nous nous intéressons uniquement aux étapes réalisées dans la primaire englobant le transfert, la compression, les IPC et le conditionnement primaire (alvéolaire ou mise en blisters).

2.3.3. Les entretiens

Selon (*Baribeau et Royer, 2012*) « l'entretien peut être tenu comme une méthode de collecte d'informations, qui se situe dans une interaction entre un intervieweur et un interviewé, en vue de partager un savoir expert et de dégager une compréhension d'un phénomène ». Il existe trois principaux types d'entretien :

➤ **L'entretien non-directif** : l'enquêteur déclare le thème de l'entretien sans poser de questions. Il donne à l'enquêté la liberté d'organiser son discours comme il le désire, il doit donc adopter une posture neutre et accepter les propos des informateurs. L'avantage de ce type d'entretien, qu'il est accessible à plusieurs personnes car il ne nécessite pas un niveau de compétence particulier (*Tamim, 2020*).

➤ **L'entretien directif** : ce type se rapproche de la méthode du questionnaire. En effet, avant d'aller sur le terrain, le chercheur établit une série de questions précises qu'il va poser aux interviewés. Dans un souci de comparer et analyser les données, le chercheur va poser les mêmes questions à tous les enquêtés (*Tamim, 2020*)

➤ **L'entretien semi-directif** : ce type se caractérise par le fait qu'il laisse à l'interviewer assez d'espace pour donner son point de vue. L'enquêteur pose des questions et laisse l'enquêté répondre en toute liberté en l'encourageant à parler et à donner davantage plus d'information que possible sur la thématique de recherche (*Tamim, 2020*).

Nous avons donné l'importance aux entretiens, qui sont des outils d'investigation décisifs dans une recherche mixte, et ce en voulant apporter plus de fiabilité à nos informations grâce aux témoignages des membres présents constamment sur les lieux de notre stage.

Dans le cadre de notre étude, nous avons réalisé des entretiens avec divers collaborateurs, afin de récupérer le plus de données possibles concernant le processus de production du Dolyc 1g et pour pouvoir analyser et trouver des solutions aux problèmes identifiés. Dans ce propos, nous avons élaboré un guide d'entretien (*voir Annexe A, page 1-2/2*).

Les entretiens ont débuté le 03/04/2022 juste après la revue documentaire et les observations. Sachant que l'industrie pharmaceutique ne peut s'arrêter (elle fonctionne 24 heures/ 24 heures) nous avons alors décidé de mener nos entretiens sur les lieux afin de permettre aux intervenants de garder un œil sur l'avancement de leurs tâches.

Les entretiens entrepris étaient basés sur des questions ouvertes mais qui touchent à notre processus par conséquent nous nous s'inscrivant dans la typologie des entretiens *semi-directifs*, dans le but de laisser une certaine flexibilité afin de récolter le maximum d'informations de chaque personne interviewée. Les entretiens ont duré en moyenne entre 15 à 30 min, et ont concerné les personnes suivantes (*voir tableau VI*).

Tableau VI : Le personnel interrogé dans le cadre des entretiens menés

Personne interrogée	Date de l'entretien	La durée
Responsable Assurance Qualité (AQ)	Dirigeante du projet LMSS : Approbateur	
Chef service Validation	Codirigeant du projet LMSS : Vérificateur	
Chef service Audit	Membre du projet LMSS	
Chef service documentation	Membre du projet LMSS	
Superviseur production	Plusieurs reprises	2 h (au total)
Opérateur compression	Le 04/04/2022	4 h (avec observation)
Opérateur compression	Le 05/04/2022	2 h (avec observation)
Coordinateur d'assurance qualité	Le 06/04/2022	18 min
Coordinateur production 1	Le 12/04/2022	15 min
Coordinateur production 2	Le 18/04/2022	20 min
Opérateur Conditionnement primaire 1	Le 18/04/2022	3 h (avec observation)
Opérateur Conditionnement primaire 2	Le 19/04/2022	30 min
Responsable LCQ	Le 09/05/2022	15 min
Responsable production	Le 16/05/2022	45 min
Chargée des Affaires Réglementaires	Le 17/05/2022	10 min

Source : *élaboré par nous-même*

Pour récolter les informations, nous avons utilisé un formulaire électronique sur Google Forum. Dans le cas d'information supplémentaire, nous avons dû saisir les données manuellement à l'aide d'un bloc-notes.

Remarque : Les personnes concernées par les entretiens de la chasse aux gaspillages sont ceux soulignées en jaune, pour le reste des personnes sont celles qui ont participé aux brainstormings.

Afin de faire comprendre notre guide d'entretien, nous fournissons ces quelques explications :

- Introduction dans laquelle nous nous sommes présenté et expliqué l'objectif de notre étude ainsi nous avons donné quelques aperçus sur le Lean Management Six Sigma.
- Questions sur les informations qui disposent les employés sur l'amélioration continue et les outils qualité ainsi pour estimer leur degré d'implication dans ce genre de projet dans le future.
- Questions centrées sur les sources de gaspillage (les Muda) dans le processus de production du Dolyc 1g.

Une fois les entretiens réalisés, nous avons résumé les données concernant les causes des Muda dans un tableau avec une grille élaborée par nous-même, en indiquant leur fréquence d'apparition et leur degré de gravité (*voir chapitre résultats et discussion*). Ces données ont été utilisées pour confirmer l'efficacité des actions mises en place par la suite.

2.4. Outils d'analyse des données

L'analyse des données désigne l'ensemble des méthodes et des raisonnements utilisés pour analyser des données recueillies. Dans ce propos, L'analyse de nos données qualitatives (les résultats des entretiens et la revue documentaire) a été effectuée grâce aux outils du Lean notamment le digramme Pareto, et des grilles d'évaluation élaborées par nous-même. Nous avons recouru au Microsoft Excel version 2016 pour dessiner les graphiques radars de nos résultats d'audit 5S et des entretiens concernant la chasse aux gaspillages.

En contrepartie, les données quantitatives (les paramètres de contrôle récoltées des check-lists IPC et des dossiers PF) ont été analysées statistiquement en utilisant le logiciel Mintab version 2017. Ce logiciel représente un bon outil pour l'analyse des données chiffrées, et il propose une suite complète et performante d'outils et de solutions d'amélioration des procédés telle que l'étude de capacité que nous avons réalisé.

Chapitre II : Lieu de stage



Section 1 : Présentation des Laboratoires Merinal

Dans cette section nous allons présenter notre lieu de stage, l'ensemble des informations ci-dessous ont comme source le site master file et le manuel qualité de l'entreprise Merinal ainsi que le site web officiel (<https://merinal.com/>).

1.1. Historique

1969 : Pharmacie MELLAH

1996 - 1997 : Création de la société VAPROPHARM et des Laboratoires MERINAL

1999 : Lancement des travaux de réalisation de l'unité de production.

2002 : Lancement des opérations de production sous licence.

2004 : Lancement du premier générique MERINAL

2005 : validation du laboratoire physicochimique par le LNCPP

2007 : Autorisation de conditionnement des antibiotiques et début des activités d'exportation

2012 : Validation du laboratoire microbiologique par le LNCPP.

2015 : Enregistrement de la gamme générique (55 prestations) et lancement de nouveaux investissements

1.2. Renseignements généraux

Capital Social : 340.000.000 DA

Siege : Angle V29/V30 Zone Industrielle Oued S'mar, Alger.

Total Ressources Humaines : 760 personnes

Engagement de la direction : Engagement de la direction en matière de qualité et en matière d'Hygiène Sécurité Environnement.

Autorisation d'exploitation : conditionnement et fabrication (formes sèches non antibiotiques, antibiotiques non bêta lactamiques et conditionnement primaire de capsules molles)

Les valeurs de l'entreprise : d'après le site web « *Les femmes et hommes de MERINAL sont l'épine dorsale de l'entreprise. C'est pourquoi nous considérons qu'ils sont notre plus grande richesse. Nos collaborateurs sont l'âme et l'essence de notre laboratoire, et c'est en investissant en eux que nous réussissons à préserver nos valeurs fondatrices que sont l'éthique, la solidarité et la rigueur. Ces valeurs, nous nous efforçons chaque jour de leur donner corps afin d'atteindre nos objectifs de qualité et de satisfaction des besoins de nos partenaires du corps médical, pour une prise en charge efficace et sécurisée du patient algérien.* »

Remarque : Les laboratoires Merinal étendent leur présence vers l'international en exportant leurs produits vers 09 pays d'Afrique

1.3. Infrastructure

Les Laboratoires Merinal disposent de plusieurs locaux, chacun consacré à des usages particuliers ; par exemple bureaux, zone de stockage, salles d'archives, laboratoire de contrôle, zone de production, salles de réunion. La superficie de l'entreprise est de 9.500 m² dont 5000 m² sol bâtis.

1.4. Structure du système gestions de la qualité

1.4.1. Système qualité pharmaceutique

Les Laboratoires Merinal s'attellent à mettre en place un système de gestion de la qualité correctement conçu et disposant de moyens de contrôle adaptés incluant : le concept de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), de documentation , de contrôle qualité , de gestion des risques dans le but de fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi que l'on attend, répondant aux exigences et n'exposant les patients à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité et d'efficacité. Ce système bénéficie d'une documentation complète et dirigée avec efficacité ; Cette gestion de la qualité passe par la planification, la maîtrise et l'amélioration continue.

a. Assurance Qualité : Les Laboratoires Merinal se sont dotés d'une Direction Assurance Qualité chargée de prendre toutes les mesures nécessaires afin de s'assurer que tous les médicaments fabriqués ou conditionnés au sein des Laboratoires Merinal sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés dans le respect des BPF. Un système documentaire incluant les descriptions des processus de production et de contrôle a été mis en place est en amélioration continue.

b. Les Bonnes Pratiques de Fabrication : L'application correcte des BPF repose sur un système documentaire clair et accessible : manuel qualité, procédures, instructions, spécifications, enregistrements.

c. Contrôle de la qualité : Les Laboratoires Merinal sont équipés d'un Laboratoire de contrôle qualité (physico-chimie et microbiologie), validé par le Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques « LNCPP ». Des contrôles sont effectués en amont, en cours ainsi qu'en fin de processus. Le personnel du laboratoire possède la formation et l'expérience nécessaires afin de mener à bien les tâches qui lui incombent.

d. Revue Qualité des produits : Des revues qualité régulières et périodiques des produits fabriqués et / ou conditionnés par les Laboratoire Merinal sont menées et documentées chaque année dans le but de vérifier la répétabilité des procédés existants en prenant compte des revues précédentes.

e. Gestion des déviations

- Gestion des changements : Tout changement sur les conditions du processus de production (fabrication proprement dite, contrôle ou tout ce qui entre dans le processus de production) doit faire l'objet d'une évaluation d'impact sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.
- Gestion des non-conformités : Tous les résultats suspects qui ne sont pas conformes aux spécifications ou aux critères d'acceptation établis dans les dossiers d'enregistrement, dans les pharmacopées ; le produit jugé alors non conforme suite à un avis d'anomalie fera l'objet d'une mise en non-conformité, identifié avec des étiquettes rouges « non conforme » et placé dans une zone dédiée fermée à clés en attendant leur destruction.
- Gestion des anomalies : Toute anomalie détectée pouvant avoir un impact direct ou indirect doit faire l'objet d'un avis d'anomalie et transmis à l'Assurance Qualité pour traitement ; une investigation est menée en collaboration avec les services concernés et des actions correctives et / ou actions préventives (CAPA) appropriées sont identifiées et décidées en réponse aux investigations. L'efficacité de ces actions est surveillée et évaluée, conformément aux principes de gestion du risque qualité.

f. Gestion des Risques : un processus systématique d'évaluation, de maîtrise, de communication et de revue des risques qualité du médicament. Les Laboratoires Merinal s'attellent à évaluer le risque en se basant sur les connaissances scientifiques et l'expérience du procédé tout en gardant comme objectif la protection du patient.

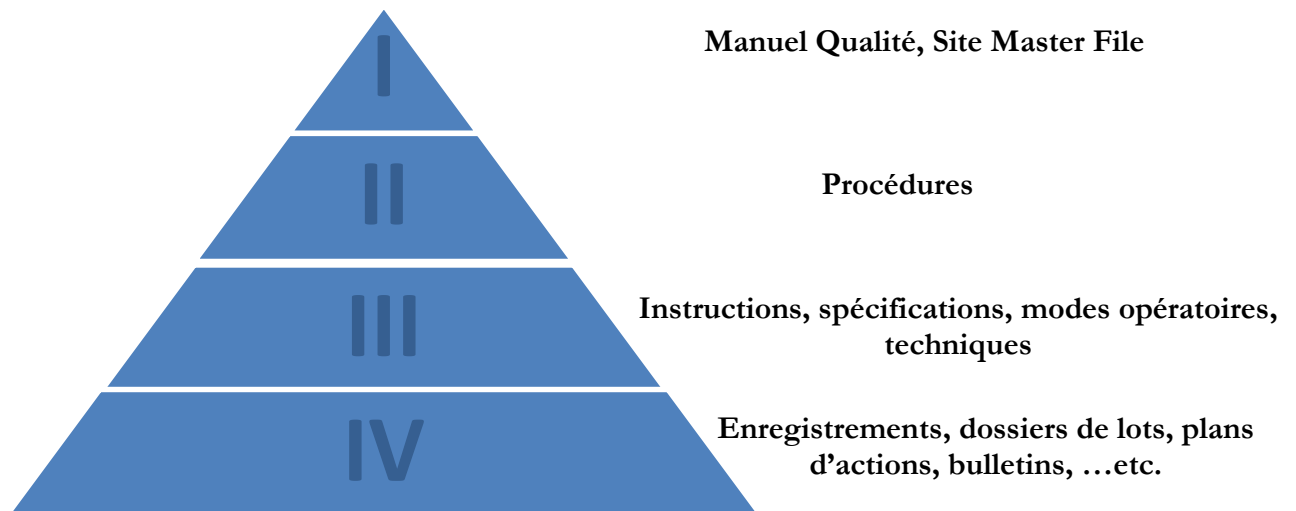
1.4.2. Personnel

Les Laboratoires Merinal accordent un très grand intérêt au recrutement et à la formation d'une main d'œuvre qualifiée et en nombre suffisant. Les raisons d'être des fonctions et responsabilités de chaque membre du personnel sont clairement définies dans leurs fiches de fonctions personnalisées ainsi que leurs fiche de postes .

Un récapitulatif des différents postes au sein de Merinal, est établi sous forme d'un organigramme décrivant clairement le lien entre les personnes et les postes à responsabilités (*Voir Annexe B, page 1/1*). Toute personne appelée à pénétrer en zone de production, laboratoire de contrôle ou zone de stockage (ensemble du personnel Merinal, y compris les stagiaires) doit suivre une formation adaptée en BPF et en HSE.

1.4.3. Documentation

Le système documentaire Merinal peut être représenté par une pyramide à (4) niveaux. Cette pyramide va du document le plus général, applicable à tous les services au sommet de la pyramide, aux documents les plus spécifiques de chaque service à sa base.



Niveau I : Politique générale

Niveau III : Manière de faire et résultats obtenus

Niveau II : Qui fait quoi, comment

Niveau IV : Traces de l'exécution

1.5. Production

La zone de production est placée sous la Direction d'une personne compétente ayant l'expérience suffisante en production et possédant un diplôme de pharmacie. Les opérations entrant dans le processus de fabrication et de conditionnement font l'objet de validations, trois lots de validation sont systématiquement produits avant de passer à la routine.

Les opérateurs se basent sur les procédures générales et les instructions afin de mener à bien leur travail ; ces documents sont à leur disposition afin qu'ils puissent les consulter à tout moment (*Figure 15*)

Le statut de chaque box doit être mentionné à tout moment de la production, exemple : local vide, local en cours de nettoyage, ...etc. Il est strictement interdit à toute personne étrangère à la production de pénétrer dans la zone de production sans être accompagnée d'un responsable, cette personne doit porter le badge « visiteur » fourni par l'accueil à l'entrée. Il est strictement interdit à tout opérateur de pénétrer dans un box où il n'est pas affecté.

Figure 15 : La zone de production



Source : *document interne Site Master File de Merinal.*

1.6. Contrôle Qualité

Les Laboratoires Merinal se sont dotés d'un laboratoire physico-chimique et microbiologique de contrôle qualité, agréé par le ANPP et placé sous la direction d'une personne possédant les connaissances et l'expérience nécessaires à cette lourde tâche. Les équipements du Laboratoire de Contrôle Qualité (LCQ) sont étalonnés et qualifiés régulièrement (*Figure 16*)

Des contrôles sont systématiquement effectués par le Laboratoire de Contrôle Qualité à la réception des matières premières, VRAC et AC, en cours de production. Des échantillons de MP et de PF sont conservés au niveau de l'échantillothèque ce qui permet un recontrôle ultérieur si nécessaire.

Figure 16 : Le matériel de contrôle



Source : *document interne Site Master File de Merinal.*

1.7. Auto inspection

Afin de s'assurer de l'efficacité du système qualité mis en place et d'y apporter les améliorations nécessaires ; des audits internes sont régulièrement programmés. En plus des audits internes, l'évaluation du système Assurance Qualité repose sur les rapports des différents audits externes (autorités sanitaires, partenaires).

Ainsi beaucoup de plans sont mis en place tels que : la maintenance préventive, la métrologie et étalonnages réguliers des machines, gestion des risques, gestion des déviations et gestion des déchets.

Section 2 : Présentation du Produit Dolyc 1g

Dans cette deuxième partie, nous nous intéressons au processus sur lequel la chasse aux gaspillages a été réalisée. Les données ci-dessous ont été récoltées de la revue qualité produit de l'année 2020.

2.1. Présentation générale du produit

Nom commercial	DOLYC 1g
DCI (Dénomination commune internationale)	Paracétamol
Forme pharmaceutique /présentation	Comprimé / boîte de 10
Durée de vie	3 ans
Classe Pharmaco-thérapeutique	Antalgique/Antipyrétique.
Dans quel cas utiliser ce médicament	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée /états fébriles. Traitement symptomatique de l'arthrose.
Fabricant	Laboratoires MERINAL

2.2. Description des étapes de fabrication

Un résumé des étapes de production du **DOLYC 1g** est illustré dans le tableau ci-dessous

Tableau VII : Un tableau récapitulatif des étapes de production

Etape de production	Equipement	Flux du processus de production	Documentation
Préparation	Tamis	Tamissage du prémix	<ul style="list-style-type: none"> • Dossier de lot pesée et transfert • Fiche d'identification de la salle • Fiche température, humidité • Fiche ΔP • Relevé de nettoyage complet fabrication Cabine de pesée/ tamiseur
	Balance	Pesée du bin	
Compression	Comprimeuse SEJONG	Paramètre : Masse moyenne : (1,08 – 1,14) g Masse individuelle : (1,05 – 1,17) g Epaisseur : (6,75 – 7,15 mm) Dureté : (≥4) Kp	<ul style="list-style-type: none"> • Dossier de lot compression • Fiche d'identification de la salle • Fiche température, humidité • Fiche ΔP • Relevé de nettoyage complet • Demande d'analyse fabrication – compression

Conditionnement	Blistéreuse	Mise en blister Embossage du N° de lot, date de fabrication et date de péremption	<ul style="list-style-type: none"> • Dossier de lot conditionnement • Fiche d'identification de la salle • Fiche température, humidité • Fiche ΔP • Relevé de vide de ligne conditionnement • Relevé de nettoyage conditionnement • Relevé de nettoyage partiel • Demande d'analyse conditionnement • Formulaire contrôle In-process conditionnement blisters • Contrôle d'étanchéité in-process
	Encartonneuse	Mise en étui Embossage du N° de lot, date de fabrication et date de péremption sur l'étui Introduction de la notice dans l'étui	
		Collage de la vignette sur l'étui	

Source : *document interne Revue Qualité Produit Dolyc 1g de l'année 2020*

Remarque

Prémix : Un mélange granulé des composés d'un médicament (principe actif et adjuvants) qui dans le cas du Dolyc 1g est considéré comme la matière première de la compression c'est ainsi que l'étape granulation est éliminée.

ΔP : Encore dite Delta P ou Différentiel de pression d'air.

A cause de divers évènements mondiaux, tels que la pandémie du Covid19 et la guerre ukrainienne, beaucoup de crises ont apparu notamment celle de la rupture du paracétamol, même chez les grandes multinationales. Merinal de son côté a réussi à se positionner sur le marché algérien comme source sûre et a continué à alimenter le marché avec ce médicament à usage très courant. D'où l'intérêt d'appliquer une démarche Lean Management Six Sigma et choisir plus précisément le processus de fabrication du Dolyc 1g.

Dans la présente étude, nous allons se limiter aux étapes réalisées dans la zone primaire de production de Merinal à savoir le transfert de la matière première et du VRAC, la compression, le contrôle in process (IPC) et le conditionnement primaire (mise en blistères), ce qui signifie que d'autres étapes peuvent faire l'objet d'extension de cette démarche comme l'approvisionnement, le contrôle qualité dans le laboratoire (LCQ), le conditionnement secondaire et le stock.

Chapitre III

Résultats et Discussion

Chapitre III : Résultats et Discussion

Ce chapitre représente le cœur de notre étude qui vise à implémenter cette philosophie au sein de Merinal, plus précisément dans le processus de fabrication du Dolyc 1g. Pour ce faire nous avons adopté une démarche DMAIC, cette dernière nous a permis d'organiser notre travail d'une manière méthodique.

Notre étude vise alors à identifier les sources de gaspillage, réduire les pertes et améliorer les performances du transfert, compression et conditionnement primaire du Dolyc 1g en recherchant les Muda cachés et en analysant les causes racines et enfin proposer des actions amélioratives.

Section 1 : Présentation des résultats

1.1. Phase « Définir »

Le but de cette première étape est de définir le périmètre du projet, les besoins des clients, le problème à solutionner et les objectifs à atteindre. Durant cette étape nous avons utilisé plusieurs outils. Comme le QQQCCP pour cadrer le problème à résoudre, puis nous avons rédigé une charte de projet ; ce document sert à clarifier les différents éléments du projet.

Dans une seconde partie nous avons opté pour un diagramme CTQ pour présenter les besoins et exigences des clients. Au même temps, le diagramme SIPOC nous a servi comme un outil de description du processus de fabrication du Dolyc 1g.

1.1.1. QQQCCP

Cette méthode nous a permis de mener une analyse générale de la situation d'une manière constructive, basée sur un questionnement logique de façon à tourner le problème dans tous les sens (*voir Tableau VIII*). Le problème choisi est celui des 8 Muda et la chasse aux gaspillages dans le but d'une amélioration continue et l'optimisation du processus de fabrication.

1.1.2. Charte de projet

Dans ce document nous avons préconisé une codification pour les projets d'excellence opérationnelle comme suit : LMSS signifiant un projet Lean Management Six Sigma, précédé par le numéro de projet dans la même année et suivi de l'année en cours où se déroule le projet. Dans notre cas c'est le : 01/LMSS/2022. Notre charte de projet contient les détails suivants : la définition du projet, les membres de l'équipe projet, le planning à suivre, les gains escomptés etc... La charte de projet est présentée en *Annexe C, page 1/1*.

Tableau VIII : L'application de l'outil QQQCCP

L'outil QQQCCP du projet 01/LMSS /2022		
Qui ?	Qui a initié le questionnaire ?	TOBBAL Salah Eddine (Stagiaire de ENSM)
	Qui est responsable du projet ?	BESTANDJI Maya (Directrice AQ de Merinal)
	Qui est directement concerné ?	Le personnel du département production
	Qui est impacté ?	Processus de fabrication du Dolyc 1g
Quoi ?	De quoi s'agit-il précisément ?	La chasse aux gaspillages (8 Muda)
	Quelle est la situation actuelle des gaspillages ?	Situation inconnue (1 ^{er} projet LMSS), néanmoins des taux de pertes critiques ont été relevés.
	Quelles sont les conséquences du projet ?	Amélioration des performances du processus
	Quels sont les risques du projet ?	La résistance aux éventuels changements
Où ?	L'endroit où se déroule le projet ?	La zone de production primaire de Merinal
	Sur quel produit ?	Dolyc 1g
	Dans quelles étapes de la production ?	Transfert, compression et conditionnement I
Quand ?	Depuis combien de temps le problème existe ?	Au fil des années de production
	De combien de temps dispose-t-on pour résoudre le problème ?	4 mois de stage
Comment ?	Comment se manifeste le problème ?	Sous forme d'activités de non-valeur ajoutée le plus souvent cachées (Les 8 Muda)
Combien ?	Combien coûte le problème à l'entreprise ?	Estimation des gaspillages inutiles entre 20 à 30% du taux de perte autorisé (5%)
	Combien de machines concernées ?	Comprimeuse (SEJONG) et Blistéreuse
	Combien de postes et employés concernés ?	Ceux de la zone primaire
Pourquoi	Dans quel but ?	Optimiser le processus
	Pourquoi est-ce un problème ?	Les 8 Muda représentent des pertes financières pour l'entreprise Merinal
	Quelles sont les causes ?	Manque de sensibilisation et de standardisation des tâches en termes d'échéances avec de larges limites des spécifications autorisées

Source : *élaboré par nous même*

1.1.3. Diagramme CTQ

Nous avons utilisé le dossier de lot et celui du PF pour extraire les données présentées dans *le Tableau IX* concernant les caractéristiques du produit et les exigences clients.

Tableau IX : Le diagramme CTQ

	Besoin	Exigence	Caractéristique	Spécification
Client	Un produit conforme en termes de qualité et de sécurité	Propriétés physiques	Aspect du comprimé	Comprimé blanc, oblong, biconvexe avec une rainure
			Masse Moyenne	1,11 g ± 5 % (1,05 – 1,17) g
			Uniformité de masse	La masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus de 10 % de la moyenne
			Dureté	N ≥ 4 Kp
			Épaisseur	6.75 – 7.15 mm
			Friabilité	≤ 1%
			Désagrégation	≤ 25 min
			Perte à la dessiccation	≤ 2,5 %
			Dissolution	≥ 75 % en 30 min
		Propriétés chimiques	Essai limite en 4-aminophenol	≤ 0,1%
			Dosage : Paracétamol	1,00 g ± 10 % (0,90 – 1,10) g / cp
		Propriétés microbiologiques	Dénombrement des germes aérobies totaux	≤ 10 ³ UFC/g
			Dénombrement des moisissures/levures totales	≤ 10 ² UFC/g
			Escherichia coli	Absence
		Conditionnement	Mise en blister	10 cp dans un seul blister étanche
Mise en étui	1 blister rempli + Notice + Vignette			
Entrepise	Rentabilité	Rendement par lot	Compression	97 – 101 %
			Conditionnement	97 – 101 %
		Perte par lot	En produit VRAC	≤ 5%
			En AC	≤ 5%

Source : élaboré par nous même

Remarque : Ses valeurs proviennent de base soit de la pharmacopée européenne ou de l'AMM, soit des documents internes pour ce qui est de rendement et pertes.

Les paramètres soulignés en jaune représentent les paramètres suivis dans la RQP de ce médicament pour évaluer le bon déroulement du procédé de production.

1.1.4. Digramme SIPOC

A l'aide du dossier de lot et du PF nous avons construit un diagramme SIPOC (*Annexe D, page I / I*), nous attirons l'attention que le produit en question subit deux étapes principales :

➤ **Compression :** Qui englobe le tamisage, la pesée et le transfert de la MP vers la compresseuse SEJONG mono-produit, une fois la MP livrée, l'opérateur démarre la production des comprimés et effectue lui-même des IPC chaque 30 min des paramètres physiques (masse individuelle, masse moyenne, dureté et épaisseur) réalisés dans le laboratoire IPC situé dans la zone primaire de la production.

➤ **Conditionnement** : Cette étape est réalisée séparément à cause des défauts de disponibilité des AC. Une fois programmée, elle commence dans la zone primaire où 2 opérateurs réalisent la mise en blister à l'aide d'une blistéreuse ; Les blisters contrôlés chaque 30 min (test d'étanchéité) passent directement à l'aide d'un tapis à la mise en étui dans la zone de conditionnement secondaire cette action est associée au vignetage et enfin la mise en carton après une série d'IPC de conformité visuelle.

➤ **Les contrôles du LCQ** : d'autres contrôles IPC des mêmes paramètres précédents sont réalisés par une autre entité ; le LCQ ; d'une façon inopinée. En plus des contrôles du PF des paramètres cités dans le diagramme CTQ.

Durant cette première phase nous avons cerné notre terrain d'étude, et nous avons éclairé le mode de fonctionnement de notre processus, afin de mener dans les règles de l'art les prochaines phases du projet.

1.2. Phase « Mesurer »

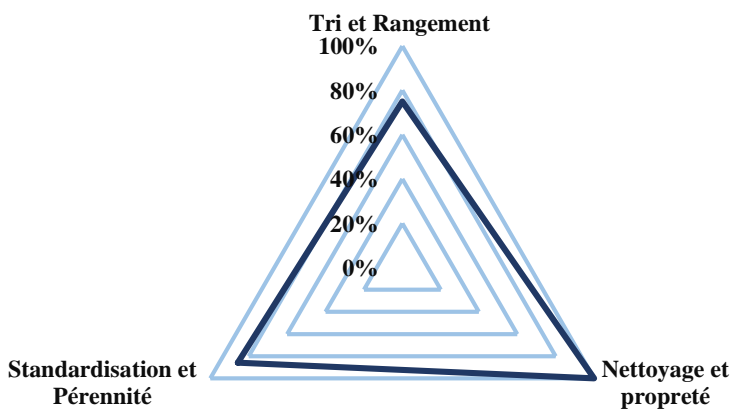
Après la phase définition nous abordons l'étape de mesure, durant cette dernière nous avons essayé de quantifier notre problème en utilisant différents outils tels que les observations, les entretiens, les check-lists et les cartes de contrôle.

1.2.1. Le niveau de la gestion visuelle

Dans un premier temps, en vue que le management visuel et l'outil 5S sont la base d'un projet LMSS, nous avons réalisé une check-list afin d'évaluer le niveau de gestion visuelle dans notre processus de fabrication (*voir Annexe E, page 1/2*)

Afin de faciliter la tâche nous avons décidé de fusionner entre le 1^{er} S (Trier et sélectionner) et le 2^{ème} S (ranger et ordonner) ainsi entre le 4^{ème} S (Standardiser et gérer) et le 5^{ème} S (Pérenniser), ensuite nous avons créé une grille d'évaluation (*voir Annexe E, Page 2/2*). Les pistes d'investigation ont été identifiées par nous-même durant les observations.

Une fois fini, nous avons récolté les résultats dans un tableau (*voir Tableau X*), et nous avons réalisé un graphique radar pour une meilleure visibilité des données (*voir Figure 17*). Nous avons constaté que l'état des lieux d'un point de vue gestion visuelle était en général très satisfaisant avec quelques écarts constatés liés au rangement et à l'ergonomie de travail.

Figure 17 : Le graphique radar des résultats 5S

Source : *élaboré par nous-même par Excel*

Tableau X : Les résultats de l'audit 5S-Management Visuel

Les 5S	Taux de conformités
Tri et Rangement	75%
Nettoyage et propreté	100%
Standardisation et Pérennité	86%

Source : *élaboré par nous-même*

1.2.2. La recherche des 8 Muda

Dans cette partie, nous nous sommes basés sur l'observation des sources de gaspillage, surcroît, nous avons mené des entretiens individuels avec 10 personnes de différents services qui ont un impact direct sur notre produit, en traitant les 8 Muda nous sommes tombés sur des notions de Muri et de Mura.

Après brainstorming avec les membres de l'équipe projet LMSS, et pour des raisons stratégiques, nous avons décidé de classer les sources de gaspillage en 3 parties :

- Les 2 Muda : la surproduction et le surstock ;
- Le Muda de la qualité (surqualité et la non-qualité) plus la variation dans la production (Six Sigma) ;
- Les 5 Muda restants : le surprocessing, les temps d'attente, transport et déplacements inutiles, la non exploitation et la surcharge de travail (Muri) ;

A. La recherche de la surproduction et le surstock

Dans le début de notre étude, nous avons constaté à travers la revue documentaire de l'entreprise Merinal, que la production suit un flux poussé basé sur les prévisions du marché ; nous avons donc contacté le service ordonnancement afin de construire une vision plus correcte de la situation.

En effet, le service commercial de Merinal reçoit les commandes clients d'une manière quotidienne ; néanmoins, à cause de l'instabilité du marché des médicaments dans le monde entier, surajoute la crise du Covid 19 et la crise économique actuelle avec la rupture de la MP de la majorité des médicaments (le paracétamol inclus).

Tous ces facteurs obligent l'entreprise Merinal à prendre une décision stratégique, celle de s'approvisionner en MP bien à l'avance et honorer les commandes clients en gardant un stock de sécurité de MP basé sur les prévisions de la consommation locale. Dans le cas du Dolyc, dont la molécule est la plus demandée dans le marché mondiale (en vue que Merinal exporte aussi vers des pays africains), la production est réalisée à l'aide d'un **PPH : Programme de Production Hebdomadaire**, en ce moment et à cause de la demande accrue en paracétamol, la commercialisation du PF se fait dans la semaine de production.

De notre part, nous avons expliqué en long et en large l'intérêt du juste à temps et les bénéfices du flux tiré en minimisant la surproduction et le surstock qui provoquent l'engagement de plus de ressources (espaces), la surexploitation des employés (pour manipuler la marchandise) et l'augmentation des risques de rebuts et des défauts cachés (assumer des risques financiers). Les responsables de l'entreprise ont eu la gentillesse de considérer notre point de vue et nous ont promis de voir la possibilité d'adopter ce mode de fonctionnement dans le futur. De notre côté nous avons décidé de laisser ces 2 Muda à côté durant les entretiens.

B. Le Muda de la qualité

En vue que nous sommes dans l'industrie pharmaceutique en prenant compte de l'impact sur la santé public, et après réflexion avec l'équipe projet, nous avons décidé que ce type de Muda, mise à part les rebuts et les retouches générés hors médicament lui-même, ne peut faire objet d'un entretien uniquement. Nous avons opté alors pour une étude plus approfondie des paramètres de compression (IPC) et du PF.

a. Les réclamations clients et les avis d'anomalies

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse de contenu à travers les enregistrements de notre processus, en utilisant les RQP Dolyc 1g des années 2021 et 2022 afin d'extraire l'ensemble des avis d'anomalies et les réclamations clients enregistrées durant ses années et voir si les écarts proviennent de la zone primaire de la production.

Une fois les données récoltées par ordre décroissant dans un tableau selon la fréquence d'apparition, nous avons réalisé une étude Pareto (*voir Annexe F, page 1/1*) afin de classer les principales sources de réclamation clients et d'avis d'anomalies. Dans les deux cas, les résultats indiquent que la totalité (100%) des réclamations clients et la majorité des avis d'anomalies enregistrées (85,2%) dans les deux années précédentes, concernant notre processus, proviennent à chaque fois de la zone de production secondaire et sont de classe 3 selon les BPF, problèmes de : boîtes, vignettes, notices, colis endommagés et le manque en approvisionnement des AC secondaires.

b. Les cartes de contrôle des paramètres de production

En seconde partie, nous avons récolté manuellement les données inter-lots des contrôles du PF de chaque lot des années 2020 et 2021, et des données intra-lots plus récentes mais cette fois-ci des IPC, à partir des trois lots choisis du premier trimestre de l'année 2022. Ensuite nous avons élaboré les cartes de contrôles des paramètres choisis par l'entreprise dans le RQP Dolyc 1g à l'aide du logiciel Minitab (*voir l'Annexe G, page 1-4/6*).

Les cartes de contrôle sont utilisées afin de vérifier que les données collectées ne sortent pas des limites de contrôle préétablies. Nous avons utilisé Minitab pour réaliser des cartes dites :

➤ **I-MR** : pour les données inter-lots des contrôles PF, donc une seule valeur représentative de chaque lot, en tous nous avons ciblé 118 lots ;

➤ **Xbar-S** : pour les données intra-lots des contrôles VRAC en IPC et donc en sous-groupes (3 lots), du coup nous avons plusieurs valeurs par lot (> 30 par lot) ;

Concernant les limites de contrôle, nous avons fourni au logiciel les limites préétablies dans la documentation. Dans le cas où, dans un paramètre donné, une des valeurs standards de contrôle (LCs, LCi, Xbar) n'est pas préétablie, le Minitab fixe des nouvelles valeurs dites « limites de surveillance » obligatoirement incluses dans l'intervalle des limites de contrôle (*Tableau XI*). Pour plus de précision, c'est recommandé d'adopter les nouvelles limites sans pour autant rejeter les produits hors tendance, néanmoins la situation commence à devenir alarmante, c'est là où les investigations commencent afin de prévenir des produits non conformes par la suite.

Tableau XI : Les limites de contrôle et les limites de surveillance

Paramètre de contrôle	Les limites de contrôle préétablies dans la documentation interne			Les limites de surveillance établies par le Minitab		
	\bar{X}	LCs	LCi	\bar{X}	LSs	LSi
Masse Moyenne g	1,11	1,17	1,05	1,11	1,14	1,08
Dureté kp	/	/	4	14,5	23,5	5,5
Friabilité %	/	1	/	0,2	0,35	0,05
Dosage g / cp	1	1,1	0,9	1	1,06	0,96
Dissolution %	/	/	75	99	102	95
Epaisseur mm	6,95	6,75	7,15	6,95	6,75	7,15
Masse IPC g	1,11	1,13	1,09	1,11	1,12	1,09

Source : *élaboré par nous même*

Interprétation générale

➤ **Précision des résultats** : En vue que le nombre des échantillons dépasse 100 (118), nous pouvons dire que les résultats obtenus obéissent à la loi normal, au même temps le logiciel Minitab nous a indiqué que c'était suffisant pour considérer les nouvelles valeurs ;

➤ **Conformité des résultats** : Nous étions surpris par les résultats obtenus, et bien que notre procès ne soit pas sous contrôle statistique, les informations récoltées des cartes de contrôle sont très satisfaisantes ; nous constatons qu'aucun point ne sort des limites de contrôle et que même dans le cas où le logiciel fixait des limites de surveillance, les points se rapprochaient d'une de ces limites sans pour autant les franchir.

Nous pouvons conclure que la fabrication du Dolyc 1g est parfaitement maîtrisée et stable, cela est dû probablement à la rigueur dans l'application des procédures, à l'expérience des employés de l'entreprise Merinal (une entreprise connue par son taux faible en turnover) mais aussi à cause des limites de contrôles ayant un intervalle large.

c. Les cartes de contrôle des taux de rentabilité

Enfin, nous avons aussi récolté des données inter-lots des années 2020 et 2021 portant sur les taux de rendement de la compression et du conditionnement, ainsi que les taux de pertes en VRAC et en AC imprimé (AC I).

Les cartes de contrôle obtenues (*Annexe G, page 5/6 et 6/6*), sont alarmantes car beaucoup de points tendent vers les limites de surveillance établies par Minitab et parfois les dépassent (*encerclés en jaune sur l'annexe G*). Après brainstorming, nous avons conclu avec l'équipe projet que ceci figure qu'au début des campagnes de production et c'est dû aux problèmes de réglage de la machine ou bien lors d'un changement d'un fournisseur de la MP et des AC.

A noter, qu'une seule valeur uniquement (*encerclée en rouge sur l'annexe G, page 6/6*) dans les quatre paramètres étudiés, plus précisément concernant le taux de perte en AC imprimé, dépasse la limite de contrôle préétablie de 5%, ce paramètre ne concerne pas notre étude en vue que c'est lié aussi au conditionnement secondaire. A ce stade, nous avons confirmé au moins la présence des sources de gaspillages dans le processus de fabrication du Dolyc 1g.

C. Déroulement des entretiens et la chasse aux gaspillages

Dans cette partie de l'étude nous nous sommes intéressés par la classification des Muda détectés durant notre stage, à travers l'observation, la revue documentaire et les entretiens ; c'est ainsi que nous avons attribué une notation pour chaque source selon le nombre de personnes interviewées ayant l'approuver (*indiqué Nbr dans le tableau XII*).

En vue que ces sources sont imbriquées et inter-liées entre elles, un gaspillage peut être classé plusieurs fois. Les entretiens ont déroulé individuellement en prenant soins d'expliquer les expressions liées à ce domaine et nous avons effectivement noté pas mal de sources de gaspillage que les responsables de Merinal ne les considèrent pas (*voir Tableau XII*).

Tableau XII : Les résultats des entretiens de la chasse aux gaspillages

Nom intervieweur : TOBBAL Salah Eddine (AQ) Zone : production / primaire Processus : Fabrication Dolyc 1g Codification document : Muda/01/LMSS/2022 Date de déroulement : entre Avril et Mai 2022		Type de Muda							
		surproduction	surstock	surprocessing	Attente	Déplacement	Transport	Qualité	Exploitation
Piste	Description du gaspillage								10/10
1	Taille de lot Dolyc 1g très importante	X	X	X		X	X		/
2	Un volume élevé de stock de la MP	X	X	X		X	X		/
3	Taux de perte important en VRAC et en AC						X		/
4	Stock-en-cours	X	X	X	X	X			5
5	Temps de changement de format très long			X	X	X			8
6	Temps de nettoyage total très long			X	X	X			8
7	Duplication de l'information avec beaucoup de paperasse	X	X	X					4
8	Demande d'exemplaire d'enregistrement très compliquée			X	X	X			4
9	Les IPC trop nombreux (chaque 30 min par deux services)			X		X	X		7
10	Archive des dossiers en format papier très important	X	X	X					/
11	Déplacement des opérateurs pour avoir du consommable			X	X	X			2
12	Cadence de la machine de compression ralentie				X			X	/
13	Manque de sensibilisation sur les principes de LMSS							X	6
14	Déplacement inutile des opérateurs pour des raisons inutiles					X	X		3
15	Remplir des fiches inutilement (non applicable)			X					2
16	Nombre de visiteurs élevé avec des micro-arrêts			X	X		X		5
17	Présence des rebuts						X		6
18	Attente pour s'approvisionner en MP ou en AC				X	X			5
19	Les pannes machines				X		X		4
20	Manque de formation des opérateurs nouveaux recrues							X	5
Total : 20		5	5	12	9	9	4	5	3

Source : *élaboré par nous même*

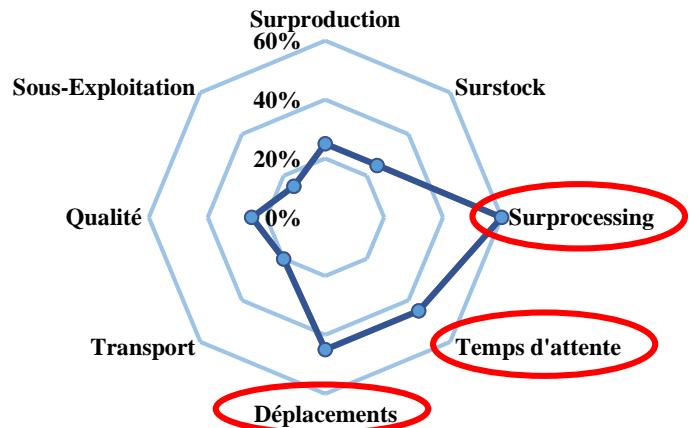
Remarque : le symbole « / » signifie que la source est détectée par nous-même.

Durant les entretiens avec les opérateurs : transfert, compression et conditionnement primaire nous avons dessiné, à l'aide d'un plan de la zone de production, les diagrammes spaghetti des déplacements de ces trois opérateurs ainsi que le transport de notre produit (MP et VRAC) ; les diagrammes sont présentés dans (*l'annexe I, page 1/2 et 2/2*). Les déplacements inutiles sont beaucoup plus liés à la recherche du consommable ou bien pour effectuer une demande d'enregistrement ou autre.

Le % de chaque famille de Muda est représenté dans le *Tableau XIII*, ainsi dans un graphique Radar (*Figure 15*). A partir de nos entretiens nous pouvons dire que les Muda les plus rencontrées sont ceux liés au surprocessing, temps d'attente et aux déplacements inutiles.

Type de Muda	Pourcentage %
Surproduction	25%
Surstock	25%
Surprocessing	60%
Temps d'attente	45%
Déplacements	45%
Transport	20%
Qualité	25%
Sous-Exploitation	15%
Source : <i>élaboré par nous même</i>	

Figure 18: Le pourcentage de chaque Muda



Source : *élaboré par nous-même par Excel*

1.3. Phase « Analyser »

Durant cette phase nous avons analysé les données récoltées dans la phase précédente, cette étape nous a permis d'extraire la capacité et la performance réelles de notre processus ainsi que les principales causes des Muda détectés. En effet, nous avons pu donner un sens plutôt quantifiable et palpable pour notre démarche qualitative afin de procéder avec toute objectivité à la proposition des actions d'amélioration.

1.3.1. L'étude de la capacité des paramètres de la production

C'est là où le concept Six Sigma prend le dessus, après avoir tracé les cartes de contrôle, nous avons effectué une étude de la capacité en utilisant toujours le logiciel Minitab. Le but est de vérifier la capacité de production à court terme qui ne peut apparaître qu'après interprétation des valeurs Cp et Cpk, et la performance à long terme en utilisant les valeurs de Pp et Ppk. Nous avons résumé les valeurs obtenues en *Annexe H (page 1-3 / 5)* dans le *Tableau XIV*.

Tableau XIV : Les résultats de l'analyse de la capacité des paramètres production

Paramètre de contrôle	Les indicateurs capacité		Les indicateurs performance	
	Cp	Cpk	Pp	Ppk
Masse Moyenne (PF)	6,28	6,10	5,24	5,09
Dureté (PF)	/	4,51	/	1,18
Friabilité (PF)	5,83	2,14	3,22	1,18
Dosage (PF)	2,39	2,34	2,03	1,99
Dissolution (PF)	/	6,6	/	5,66
Masse moyenne (IPC)	2,61	2,26	2,22	1,91
Dureté (IPC)	/	6,64	/	3,19
Epaisseur (IPC)	2,23	2,14	0,75	0,72

Source : *élaboré par nous même*

Remarque : Vert : excellent / Orange : bon / Jaune : à améliorer / Rouge : mauvais.

Selon le **tableau XIV**, la totalité des valeurs Cp et Cpk sont nettement supérieure à 1,67 (toutes les cases de la capacité colorées en vert), surajoute que le Cp est proche du Cpk, dans le cas des paramètres avec les deux LC sont préétablies, ceci signifie que le processus est maîtrisé et au même temps centré autour de la moyenne ciblée concernant la masse moyenne, le dosage et l'épaisseur. En contrepartie dans le cas des paramètres à une seule LC préétablie ; tel que la dureté, la friabilité et la dissolution ; soit les deux paramètres sont très éloignés soit le Cp n'est pas fourni par le Minitab, statistiquement parlant le processus est capable mais pas forcément centré, néanmoins ces résultats sont très satisfaisants et ceci est justifié par le fait que les données s'éloignent de la limite prédéfinie à savoir que l'autre limite n'est pas critique.

En ce qui concerne la performance à long terme, en quasi majorité, le processus est très performant dans les paramètres à deux LC préétablies (sauf épaisseur), les valeurs Pp et Ppk dépassent le 1,67 et ils sont presque égaux donc le centrage est respecté. La même interprétation comme celle de la capacité, concernant les paramètres à une seule LC connue, les données du Pp dépassent le 1,67, mais le Ppk est bas d'une façon critique ($< 1,33$) ce qui signifie que le procédé n'est pas centré avec le temps, mais en réalité les résultats sont parfaitement satisfaisant c'est juste que les valeurs s'éloignent de la LC fixée.

Sauf dans le cas de l'épaisseur, nous avons constaté des indicateurs Pp et Ppk très mauvais (< 1), colorés en rouge, le processus, statistiquement parlant, n'est pas très performant et ceci est dû probablement soit à la qualité des poinçons et des matrices de la comprimeuse, soit à la précision de l'outil de mesure au millimètre près, nous recommandons dorénavant de prendre ce paramètre en compte dans les prochaines RQP et suivre son comportement sur plusieurs lots.

1.3.2. L'étude de la capacité des paramètres de la rentabilité

De la même manière, nous avons analysé les données de la capacité et de la performance en utilisant les taux de rendement et de pertes, le **Tableau XV** présente les valeurs obtenues.

Tableau XV : Les résultats de l'analyse de la capacité des paramètres de rentabilité

Paramètre rentabilité	Les indicateurs capacité		Les indicateurs performance	
	Cp	Cpk	Pp	Ppk
Rendement compression	2,43	2,42	1,95	1,85
Rendement conditionnement	1,71	1,35	1,32	1,04
Pertes en VRAC	4,94	0,48	2,38	0,23
Perte en AC imprimé (AC I)	1,43	0,83	1,11	0,64

Source : *élaboré par nous même*

➤ **Rendement dans la compression** : toutes les valeurs : Cp et Cpk ainsi que Pp et Ppk sont supérieures à 1,67 en plus que les paramètres sont respectivement très proches, ceci signifie que le procédé de la compression est très stable, parfaitement capable et performant ;

➤ **Rendement conditionnement** : Le $C_p > 1,67$ et le C_{pk} est $> 1,33$; statistiquement parlant le processus est capable mais manque de centrage, ceci reste très satisfaisant vu que les valeurs s'éloignent de la LC_i du rendement (*Annexe H, page 4/5*). En contrepartie, le processus n'est pas très performant en rendement dans l'étape de conditionnement, vu que le P_p et le P_{pk} sont $< 1,33$, ce qui consolide notre diagnostic que le processus renferme des sources de gaspillage potentielles cachées dans la phase de conditionnement ;

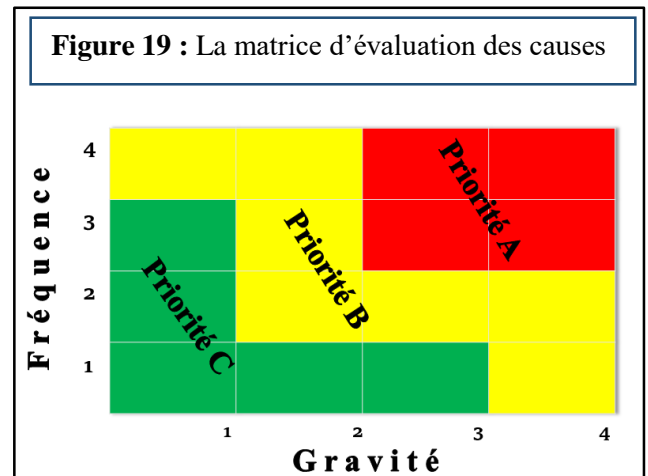
➤ **Pertes en VRAC** : Le processus est très capable et performant en terme du taux de pertes en VRAC, vu que les C_p et P_p sont respectivement $> 1,67$; n'empêchent que les valeurs du C_{pk} et P_{pk} soient très mauvaises < 1 , ceci reste excellent vu que les résultats obtenus sont autours de la LC_i est donc notre processus note moins de pertes en VRAC ;

➤ **Pertes en AC I** : Encore une fois nos suspicions issues de l'interprétation des cartes de contrôles sont confirmées, l'indicateur C_p est $< 1,67$ et se rapproche du $1,33$; la capacité reste bonne mais peut s'améliorer encore plus, par contre le processus n'est pas performant avec le temps, l'entreprise note des pertes importantes en AC I (*Annexe H, page 5/5*).

1.3.3. L'analyse des causes des gaspillages

Après l'identification des gaspillages dans la phase mesure, nous avons utilisé le diagramme Ichikawa (5M) et l'outil 5 pourquoi (5P) pour ressortir les causes potentielles de chaque Muda détecté. Une fois les causes identifiées, nous avons créé une grille de criticité inspirée de la méthode de l'analyse des risques basée sur la fréquence d'apparition et la gravité de chaque cause (*Tableau XVI*). Une fois notée, chaque cause est placée dans la matrice d'évaluation afin de prioriser les solutions à adopter par la suite (*Figure 19*).

Fréquence d'apparition (Fq)		Gravité de la cause (G)	
1	Apparition très rare	1	Cause sans effet
2	Apparition occasionnelle	2	Effet moins grave
3	Apparition fréquente	3	Effet grave
4	Apparition très fréquente	4	Effet très grave



Source : élaboré par nous-même par PowerPoint

En vue que c'est difficile de présenter les 2 diagrammes pour chaque problème ; nous avons préféré assembler toutes les causes, de toutes les sources de gaspillage détectées dans toutes les étapes précédentes (*Tableau XVII* ; Fq : Fréquence d'apparition, G : Gravité, C : Criticité = Fq*G, P : Priorité).

Tableau XVII : L'analyse des causes des Muda détectés

M	N°	Description de la cause	Evaluation			
			Fq	G	C	P
Méthode	1	Adoption d'un flux poussé dans la fabrication	4	3	12	
	2	Adoption d'un flux discontinu dans le même lot	4	3	12	
	3	Manque de standardisation en termes d'échéances des tâches	3	3	9	
	4	Production d'une documentation inutile	3	2	6	
	5	Absence des moyens technologiques de communication	2	2	4	
	6	Le déroulement des visites par les externes n'est pas bien cadré	4	2	8	
	7	Absence de procédure des temps autorisés d'arrêt machine	4	3	12	
	8	Limites de contrôle et de rentabilité très élargies	4	2	8	
	9	Mauvaise coordination et discordance de l'information	1	4	4	
	10	Absence de la culture LMSS dans l'entreprise (il y'a que les BPF)	4	3	12	
	11	Documentation de contrôle qualité inadaptée avec notre produit	4	3	12	
Matériel	12	La machine SEJONG ne fonctionne pas avec sa cadence réelle	4	2	8	
	13	Présence des pannes machine	1	3	3	
	14	Absence de matériel de contrôle dans la salle de compression	4	2	8	
	15	Mauvaise qualité des équipements de protection individuelle	2	2	4	
Matière	16	Variabilité dans les formats des AC	2	3	6	
	17	MP de mauvaise qualité (prémix très humide ou plutôt trop sec)	1	4	4	
	18	Consommable de mauvaise qualité	1	2	2	
	19	Manque d'approvisionnement en MP ou en AC	2	3	6	
Milieu	20	Mauvais emplacement du consommable	4	2	8	
	21	Mauvaise ergonomie du poste de travail	3	3	9	
	22	Mauvais emplacement du stock en cours	3	3	9	
	23	Le non-respect de la gestion visuelle	2	2	4	
	24	Mauvaises conditions de travail	1	3	3	
Main d'œuvre	25	Manque de formation du personnel de la production	2	3	6	
	26	Absence de sensibilisation de tous les employés à-propos LMSS	4	3	12	
	27	Absence d'une personne chargée des projets LMSS	4	3	12	
	28	Manque de motivation	2	2	4	
	29	Erreur de manipulation	1	3	3	
	30	Non-respect des consignes et des procédures	1	4	4	

Source : *élaboré par nous même*

1.4. Phase « Innover »

Dans cette phase, nous nous sommes basés sur les résultats des entretiens, les brainstormings avec les membres de l'équipe projet et parfois sur notre propre vision des choses, le but est d'apporter les améliorations nécessaires à la fabrication du Dolyc 1g dans la zone primaire, nous avons donc procédé à l'éradication de chaque cause citée ci-dessus c'est ainsi que nous avons proposé nos recommandations dans *Tableau XVIII*. Parfois nous combinons les causes pour s'en sortir avec les mêmes améliorations en gardant la priorité la plus élevée.

Tableau XVIII : Le plan d'actions corrective et préventive et les recommandations d'amélioration

Plan d'actions CAPA					
Préparé par	TOBBAL Salah Eddine	Vérfié par	BELEDJHEM Laden	Approuvé par	BESTANDJI Maya
Fonction	Stagiaire ENSM	Fonction	Chef service validation	Fonction	Directrice AQ
Référence	01/LMSS/2022	Date d'ouverture	01/07/2022	Documents Annexes	Mémoire fin d'étude
Version	V1	Date de révision	30/09/2022		
P	Défaillance (Cause)	Actions correctives	Actions préventives	Responsabilité	Echéances
A	Adoption d'un flux poussé dans la fabrication.	Revoir le mode de production (PPH) et adopter un flux tiré basé sur les commandes clients.	Garder un minimum de stock de sécurité de la MP.	Service ordonnancement	1 mois
	Adoption d'un flux discontinu dans le même lot.	Adopter un flux continu dans les étapes de la fabrication d'un même lot et programmer les lots du même produit dans la même compagne.	Avoir la quantité suffisante d'AC et du consommable pour la compagne ; Eviter les coupures entre les étapes.	Département production	1 mois
	Manque de standardisation en termes d'échéances des taches (délais de réalisation).	Actualiser les procédures en prenant compte de préciser le temps exact de la réalisation des tâches ; Assembler les activités qui prennent beaucoup de temps : Changement de format et nettoyage.	S'assurer qu'un coordinateur AQ et un coordinateur production supervisent séparément le bon déroulement des deux activités au même temps.	Département AQ Département Production	15 jours
	Absence de procédure de temps autorisé d'arrêt machine.	Produire une procédure qui détermine les temps autorisés d'arrêt machine et interdire strictement les arrêts non justifiés.	Sensibiliser les opérateurs aux risques des micro-arrêts.	Département AQ	15 jours
	Procédure de contrôle qualité inadaptée avec le produit ; Limites de contrôle et de rentabilité très élargies.	Réaliser une procédure adaptée avec la stabilité du produit et réduire la Fq des IPC dans le cas du Dolyc 1g (chaque 2 h au lieu chaque 30min / 1h) ; Réduire les intervalles des LC des paramètres du Dolyc 1g, et adopter des limites de surveillance plus strictes pour éviter toute déviation.	Lancer un lot de validation pour vérifier la conformité de cette action et garder les contrôles inopinés du LCQ ; Lancer des investigations sur les rebuts produit (VRAC et poudre) et étudier la possibilité de recyclage.	Service validation AQ	1 mois

	Absence de la culture LMSS dans l'entreprise (il y'a que les BPF) ;	Organiser des formations et des séances de sensibilisation concernant la culture LMSS et la chasse aux gaspillages.	Eviter la résistance aux changements des employés à l'aide du management participatif et les brainstormings.	Service audit et formation AQ	Demi-journée par 6 mois
	Mauvaises ergonomie des postes et des conditions de travail ; Manque de motivation ; Mauvaise qualité des équipements de protection individuelle (EPI).	Réaliser une enquête de satisfaction du personnel afin d'être à la hauteur de leurs attentes ; Fournir plus d'effort pour motiver le personnel ; Fournir des EPI de bonne qualité, des chaises plus confortables etc...	Eviter un turnover des employés ayant une expérience considérable.	Département HSE et DRH	2 mois
	Mauvais emplacement du stock en cours (VRAC)	Placer le stock en cours (juste après compression) plus proche de la salle de conditionnement I.	Eviter de mélanger la MP avec le VRAC.	Département production	1 mois
	Absence d'une personne chargée des projets LMSS	Créer le poste d'un chargé des projets LMSS dans toute l'entreprise.	Assurer que les projets LMSS visent une excellence opérationnelle.	Département AQ et DRH	1 mois
B	Documentation inutile (comme par exemple les check-lists des paramètres épaisseur et dureté puisque le rapport de l'outil de mesure est suffisant pour la traçabilité des IPC).	Adopter le principe zéro papier et créer une documentation appropriée pour chaque produit, dans le cas du Dolyc 1g : Dossier de fabrication : éliminer les check-lists des paramètres épaisseur et dureté (la présence du rapport de l'outil de mesure suffit), éliminer la check-list de la masse individuelle (celle de la masse moyenne et les petits tickets suffisent) ; Dossier de lot : supprimer la check-list du nettoyage partiel (ça doit être une habitude non pas une consigne), combiner les fiches de prélèvements température et humidité avec Delta P et réduire la Fq à 2h au lieu 1h,	Prévenir les erreurs de documentation à travers la sensibilisation aux changements ; supprimer la demande de silicagel et toute paperasse non applicable inutile.	Service documentation Service audit et formation De l'AQ	3 semaines

Absence d'outils technologiques de communication ; Mauvaise coordination et discordance de l'information.	Fournir les outils technologiques nécessaires pour la communication et la réalisation des demandes (approvisionnement, enregistrement, Analyse). Récouter les données de contrôle sous format numérique (via Excel),	Former l'ensemble du personnel à l'utilisation des outils technologiques de communication (Emailing) ; Sensibiliser le personnel à propos des erreurs de discordance d'information.	Service audit formation et MG	2 mois
Le déroulement des visites par les externes n'est pas bien cadré.	Cadrer les visites des personnes externes à non-valeur ajoutée (nombre et déroulement) et interdire toute intervention intitule (manipulation produit et les micro-arrêts lors des passages).	Assurer l'application rigoureuse des BPF par les externes (il y a beaucoup d'écarts par exemple : les téléphones ...)	Service audit et Formation AQ	15 jours
La comprimeuse ne fonctionne pas avec sa cadence réelle.	Augmenter la cadence machine de 74400 cp/h à 90000 cp/h.	Lancer un lot de validation pour vérifier la conformité des résultats.	Service Validation AQ	15 jours
Absence de matériel de contrôle dans la salle de compression.	Equiper la salle de compression par des outils de contrôle IPC in situ pour éviter les déplacements ; Equiper la SEJONG par un Check master.	Attribuer la tâche des contrôles IPC à une partie indépendante de la production (Analyste LCQ).	Département AQ	2 mois
AC, MP et Consommable d'une qualité variable à chaque fois ; Manque d'approvisionnement.	Sélectionner les meilleurs fournisseurs de MP qui existent sur le marché et éviter la variabilité dans les produits utilisés surtout AC.	Lancer un lot de validation après chaque changement de fournisseur ; Eviter la rupture de stock en MP et AC.	Département Marketing Et AQ	1 mois
Le non-respect de la gestion visuelle	Appliquer l'outil 5S- Management Visuel.	Programmer des audits annuels et apporter des améliorations continues.	Service audit et formation AQ	Une semaine
Mauvais emplacement du consommable.	Placer le consommable nécessaire à la production près des salles de fabrication et conditionnement (sachets, étiquettes rouges, scotch rouge etc...)	Sensibiliser le personnel à propos des gaspillages éventuels	Département production	15 jours
Manque de formation du personnel de la production ; Non-respect des consignes et les erreurs de manipulation. Présence des pannes machine	Lancer des plans de formation trimestriels pour l'ensemble du personnel de la direction technique afin d'actualiser les connaissances qualité ; Pérenniser la maintenance préventive.	Ecouter les avis des employés et impliquer chacun dans les activités d'amélioration ; Former les opérateurs à la maintenance basique des machines au fil du temps.	Département production et AQ	Demi-journée par trimestre

Source : élaboré par nous même

1.5. Phase « Contrôler »

La dernière phase de notre projet consiste à vérifier l'efficacité des actions mises en place. Par faute de temps, nous ne sommes pas arrivés jusqu'au là, nous avons fixé juste le délai de contrôle à partir du mois de septembre dans l'optique de laisser plus de temps aux différents services afin de s'organiser et travailler sur nos recommandations.

Section 2 : Discussion des résultats

2.1. Interprétation générale des résultats

A partir des résultats que nous avons présenté dans la partie précédente, l'application de la démarche LMSS, sur le processus de fabrication du Dolyc 1g dans la zone primaire, nous a permis de réaliser un état des lieux et d'apporter un maximum de recommandations dans le but d'optimiser le système de production au niveau de Merinal. Ainsi on pourra à ce stade de travail en-tirer des petites conclusions pour notre partie pratique.

Tout d'abord et à travers cette étude, nous avons mis en exergue que le processus en question est relativement maîtrisé et que les résultats sont statistiquement stables. En effet, bien que Merinal soit une entreprise jeune, ses managers et employés expérimentés tiennent avec beaucoup d'importance à la culture qualité. Durant notre stage, nous avons considérablement remarqué le sens de rigueur, de professionnalisme et d'écoute de la part de tous les collaborateurs de cette industrie, ce qui a joué favorablement sur la qualité des résultats obtenus.

Dans ce propos, la réalisation des cartes de contrôle démontre que tous les données relatives aux paramètres de compression sont incluses dans les limites de spécification prédéfinies. De plus, l'analyse de la capacité et de la performance pour ces paramètres témoigne que le processus est parfaitement capable de fournir des produits conformes et stables (C_p et P_p largement supérieure à 1.67).

Pour la phase de conditionnement primaire du même médicament, la mise en place du projet Lean Management Six Sigma a permis de mettre en évidence un problème de perte dans les articles de conditionnement. Les cartes de contrôles montrent que les pertes pour ces articles étaient parfois supérieures à la limite de contrôle, fixée par l'entreprise à 5%, surtout pour les lots de démarrage des campagnes de production. La performance processus inférieure à 1.33 prouve aussi que le processus est à peine capable, sur le long terme, d'atteindre les objectifs fixés. Après l'analyse approfondie du problème, plusieurs étiologies étaient incriminées, à savoir le manque de sensibilisation concernant la culture LMSS au sein de l'entreprise ainsi que le défaut récurrent de réglage machine, dans ce propos on suggère de standardiser les réglages des équipements pour chaque produit afin d'éviter les gaspillages en terme d'AC et minimiser les temps d'attente liés aux changements de format.

Dans un deuxième volet, la chasse aux gaspillages dans le processus de fabrication du Dolyc 1g, du transfert de la MP jusqu'au conditionnement primaire, nous a révélé beaucoup de Muda cachés majoritairement ceux liés aux surprocessing, les temps d'attente et les déplacements inutiles des opérateurs.

La recherche des causes racines de ces gaspillages avait pour objectif de mettre en place des actions correctives efficaces et durables qui vont permettre d'éliminer définitivement le problème. Après un brainstorming et afin d'éviter l'occurrence du problème, nous avons aussi mis en place des actions préventives notamment dans le cadre de la formation continue et des séances de sensibilisation (Les causes identifiées, les actions correctives et préventives mises en place, ont été approuvées par la directrice assurance qualité de l'entreprise).

Au terme de notre travail, nous avons pu montrer l'importance de l'application du LMSS en suivant une démarche DMAIC et ainsi que les différents outils qualité pour l'amélioration continue du SQP. L'adoption des concepts du TPS permettra d'améliorer les postes de travail et d'éliminer les sources de gaspillage

Comme dans tout projet, nous avons rencontré de nombreuses difficultés. Celles-ci se sont traduites, en premier lieu par un manque de temps notamment en raison du contexte sanitaire dans lequel nous vivons, la seconde difficulté porte sur l'engagement des équipes, leur adhésion au projet et la réticence aux changements. Une dernière difficulté qui est plutôt considérée comme une contrainte réglementaire était l'interdiction de prendre des photos dans la zone de production.

En fin de cette interprétation, nous nous indiquons que nous n'avons pas trouvé des travaux qui ont abordé exactement le même problème de la chasse aux gaspillages en suivant une démarche DMAIC sur un processus de fabrication. De ce fait, nous n'avons pas pu discuter nos résultats par rapport aux résultats antérieurs, néanmoins nous avons décidé d'utiliser les résultats des études qui se rapprochent avec la nôtre (*voir revue de littérature*) dans l'estimation de l'impact et du gain potentiel que la présente étude pourra apporter dans un futur proche.

2.2. Estimation des gains potentiels

En prenant compte de l'un des principes fondamentaux de la philosophie LMSS : la réduction des coûts et l'optimisation des systèmes de production, nous pouvons estimer que l'implémentation de cette démarche pour la première fois au sein de Merinal aura un impact positif et un retour d'investissement assez remarquable. En effet, nous avons choisi non seulement d'agir sur le niveau opérationnel, mais nous avons ciblé un produit pilote dont le lot de production dépasse les 3000 kg à la fois.

La démarche LMSS une fois appliquée correctement est susceptible de réduire les coûts de production jusqu'à 20 %, c'est le cas de l'étude menée par *Al-Shourah, Al-Tarawneh et Alzu'bi, 2018*. De même pour le travail de *Carleysmith, Dufton et Altria, 2009* concernant leur expérience d'appliquer le LMSS dans la multinationale GSK, cette philosophie a permis de gagner près de 300 millions d'euros par an en éliminant les tâches de non-valeur ajoutée.

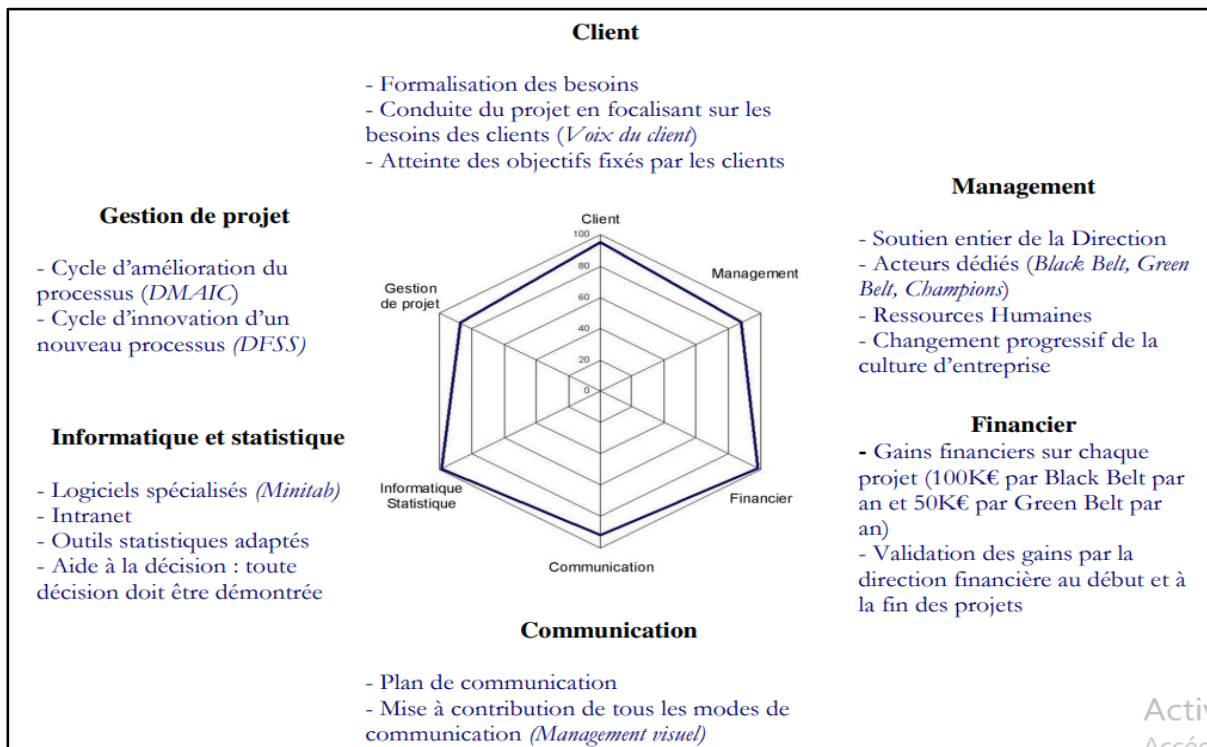
Notre étude présente alors des résultats promoteurs, si cette méthodologie sera adaptée et généralisée dans toute la zone de production.

D'un point de vue managérial, ce travail porte sur la réduction des sources de gaspillages comme les déplacements inutiles des opérateurs (voir *l'annexe I* où nous avons imaginé le nouveau diagramme spaghetti après amélioration), c'est ainsi que nous avons essayé d'alléger la charge au travail afin d'augmenter la motivation du personnel, en diminuant par exemple la fréquence des IPC et des tâches que nous jugeons exorbitantes.

Concernant la réduction des stocks et de la surproduction, *Nenni, Giustiniano et Pirolo, 2014*, ont confirmé dans leur étude qui consistait à « la mise en œuvre d'une approche Lean pour une gestion allégée », que cette méthode a permis de réduire les délais de livraison, les temps d'attente et les stocks en cours en adoptant un flux de production tiré et continu.

En contrepartie, d'autres travaux comme *Fanny, 2009* ont abordé les points clés de succès de cette démarche au sein d'une firme pharmaceutique. Selon cette étude, La mise en place d'une démarche LMSS semble indispensable pour mener efficacement l'amélioration de la performance des industries pharmaceutiques. Cependant, pour obtenir les résultats escomptés, *Fanny, 2009* rajoute « *il faut savoir s'approprier de cette méthodologie, la développer, et l'adapter à l'entreprise* ». Le LMSS ne doit pas être traité donc comme une simple boîte à outils permettant des améliorations temporaires mais doit être intégré en tant que culture. Ceci implique un investissement de l'entreprise et l'engagement de tous ses employés.

Figure 20 : Les facteurs clefs de succès d'une démarche LMSS



Source : (Fanny O., 2009 : *Approche Lean : méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique* ». Thèse, Faculté Grenoble Joseph Fourier, 122 p.)

2.3. Limites de l'étude

Notre étude quoique elle présente une liste exhaustive des Muda que nous pouvons rencontrer au sein de notre lieu de stage, mais cette étude reste limitée dans la zone primaire de production d'un médicament en forme de comprimé. Nous attirons l'attention que le Dolyc 1g est naturellement un produit stable vu les propriétés physico-chimiques de son prémix et que les résultats ne peuvent être applicables directement sur les autres produits. Dans cette optique et en s'inspirant de l'application de la VSM, tous les produits dont les mêmes caractéristiques de forme et de stabilité, doivent être classés en familles, afin de pouvoir les étudier ensemble.

2.4. Perspectives

Les résultats de cette modeste étude peuvent constituer une base d'un travail à poursuivre et à améliorer au sein de l'entreprise. Effectivement, une analyse plus approfondie et plus poussée touchant d'autres produits ou bien d'autres étapes du même processus est fortement recommandée, tel que le contrôle qualité dans le LCQ et le conditionnement secondaire etc...

Raison de plus que certaines activités de grand intérêt comme le nettoyage total, le vide de ligne et le changement de format peuvent faire objet d'un autre chantier LMSS basé sur d'autres outils tel que le SMED, le TPM et le gage R et R. L'outil VSM peut être utilisé pour une meilleure visibilité du déroulement du processus de production en abordant d'autres concepts très intéressants tel que le Takt Time et le TRS (Taux de Rendement Synthétique). Nous recommandons aussi d'élargir les chantiers LMSS vers d'autres processus tel que la supply chain, la gestion des stocks et même dans les bureaux (le fameux 5 S).

Au-delà du LMSS, nous recommandons d'étudier la réconciliation des pertes du produit (à savoir que sur un lot de 3000kg l'entreprise enregistre près de 35kg de perte en moyenne) et ce afin de savoir les formes de perte (poudre de prémix, VRAC ou même PF). Ainsi l'entreprise pourra revoir la possibilité de recycler la quantité perdue ou même la valoriser en changeant de destination comme par exemple : des produits à usage vétérinaire (impossible dans le cas du paracétamol qui est une molécule toxique chez les animaux).

Conclusion Générale

Conclusion générale

L'industrie pharmaceutique reste un secteur en pleine mutation grâce aux innovations technologiques et aux progrès thérapeutiques, les établissements doivent donc adopter des systèmes de management de la qualité qui leur conviennent (SQP), non seulement pour être conformes aux exigences clients mais également pour s'améliorer continuellement. En effet, ce secteur est strictement encadré et doit se soumettre à de multiples obligations réglementaires et respecter des règles et des instructions incontournables. L'industrie pharmaceutique est considérée comme l'une des plus rigoureuses au monde, du coup les projets d'optimisation font maintenant partie de la culture des entreprises, constituant de précieux moyens d'y parvenir.

Dans ce contexte, les laboratoires pharmaceutiques adoptent de plus en plus la philosophie du Lean Management Six Sigma afin d'atteindre l'excellence opérationnelle, tant au niveau de la qualité et de la sécurité que des coûts. L'intérêt de cette méthode est qu'elle associe l'efficacité et l'efficience, permettant d'obtenir d'importants gains en performance et en rentabilité.

Dans ce présent travail nous avons mis en place, dans une industrie pharmaceutique algérienne, un projet LMSS suivant la démarche DMAIC. Dans un premier temps, ce projet nous a permis de visionner comment les outils de cette philosophie peuvent être appliqués au sein de la production pharmaceutique dans le but de tendre vers un même objectif : la réduction de la variabilité et des tâches de non-valeur ajoutée tout en améliorant l'organisation et surtout les conditions de travail. L'implémentation du LMSS nous a aidé de repérer les Muda d'un processus de fabrication ainsi que les taux de perte des AC, au final une recherche des causes racines nous a permis de mettre en place des actions convenables pour remédier à ce problème. Ce projet a permis aussi de finaliser chaque étape du DMAIC de manière rationnelle et méthodique, grâce à l'emploi d'outils dédiés.

Ces deux approches LM et SS s'imposent en fait comme un ensemble de concepts, guidant les exploitations vers une meilleure compétitivité. De là, la mise en place d'outils du LMSS s'avère concluante, permettant ainsi aux entreprises de s'orienter vers une réelle préoccupation, celle de l'optimisation. L'ensemble des forces de l'entreprise seront rassemblées afin d'obtenir le meilleur de chacun dans un but unique : améliorer le rendement. Au-delà des gains engendrés, l'élaboration d'un objectif clair et réaliste permet au personnel de renforcer leur motivation au quotidien.

D'un autre côté et malgré les contraintes liées aux BPF, le déploiement d'un projet LMSS ne s'y oppose pas. Au contraire, il participe à l'amélioration en mettant en valeur le besoin du client, la qualité et le coût du médicament. Néanmoins, les outils utilisés dans ce type de projet doivent être adaptés à l'environnement, le risque étant de se perdre dans la masse d'outils disponibles et des informations existantes et de mal évaluer le problème ciblé.

Références Bibliographiques

Bibliographie

Ouvrages

- 1/ **Bédry P., 2009** : « Les basiques du Lean Manufacturing : Dans les PMI et ateliers technologiques », éditions d'Organisation par Groupe Eyrolles, 209 p.
- 2/ **Duret D., Pillet M., 2005** : « Qualité en production De l'ISO 9000 à Six Sigma », Troisième édition, éditions d'Organisation par Groupe Eyrolles, 403 p.
- 3/ **Fontanille et al., 2010** : Fontanille O., Chassende-Baroz E., Cheffontaines C., Fremy O., 2010 : « Pratique du Lean : Réduire les pertes en conception, production et industrialisation », édition par Dunod, Paris, 189 p.
- 4/ **Gumuchian H., Marois C., 2000** : Chapitre 5 « Les principales méthodes de collecte de données », In « Initiation à la recherche en géographie : Aménagement, développement territorial, environnement », édition par presses de l'université de Montréal, Collection : Thématique Sciences sociales, 425 p.
- 5/ **Gratacap A. et Médan P., 2009** : « Management de la production : Concepts • méthodes • cas », 3^{ème} édition, édition par Dunod, Paris, 445 p.
- 6/ **Hohmann C., 2006** : « Guide pratique des 5S : Pour les managers et les encadrants », éditions d'Organisation par Groupe Eyrolles, Paris, 287 p.
- 7/ **Hohmann C., 2009** : « Techniques de productivité, comment gagner des points de performance : Pour les managers et les encadrants », éditions d'Organisation par Groupe Eyrolles, Paris, 243 p.
- 8/ **Hohmann C., 2012** : « Lean Management Outils | Méthodes | Retours d'expériences | Questions/réponse » Paris, édition par Groupe Eyrolles, 419 p.
- 9/ **Levacher E., 2006** : « PHI 41 Pharmacotechnie industrielle », 2^{ème} édition par IMT éditions, France, 673 p.
- 10/ **Mougin Y., 2004** : « Processus : les outils d'optimisation de la performance », éditions d'Organisation par Groupe Eyrolles, Paris, 225 p.
- 11/ **Pezziardi P., 2010** : « Lean Management Mieux, plus vite, avec les mêmes personnes », Paris, édition par Groupe Eyrolles, 165 p.
- 12/ **Pillet M., 2004** : « Six Sigma : comment l'appliquer », 2^{ème} édition par Groupe Eyrolles, 481 p.
- 13/ **Stien C., 2011** : « Manager sans gaspillage : Approche du Lean Management », Création AFNOR, 83 p.
- 14/ **Volck N., 2009** : « Déployer et exploiter Lean Six Sigma », édition par Groupe Eyrolles, 103 p.

Articles et Rapports de colloques

- 15/ **Al-Shourah A., Al-Tarawneh R., Alzu'bi F., 2018** : « The Integration of Lean Management and Six Sigma Strategies to Improve the Performance of Production in Industrial Pharmaceutical », Revue « International Journal of Business and Management », Vol. 13, N° 8, published by Canadian Center of Science and Education, p. 207-216.
- 16/ **Ayu P., Dana S., Humiras H., 2020** : « Innovation of quality improvement to reduce weld defect through six sigma methods in the fabrication process of power plant component », Revue « IOP Conference Series: Materials Science and Engineering », Jakarta, 8 p.
- 17/ **Baribeau C., et Royer C., 2012** : « L'entretien individuel en recherche qualitative : usages et modes de présentation dans la Revue des sciences de l'éducation », Revue « Revue des sciences de l'éducation », Vol.38, N°1, p. 23-45.
- 18/ **Ben Aissa H., 2001** : « Quelle méthodologie de recherche appropriée pour une construction de la recherche en gestion ? », Xième Conférence de l'Association Internationale de Management Stratégique, Ecole des Mines de Paris, 13-14-15 juin 2001, 27 p.
- 19/ **Briand P., 2019** : « Pratiques de Fabrication applicables aux excipients pharmaceutiques à usage humain, mise en place de la ligne directrice européenne 2015/C 95/02 au sein d'un groupe international », Revue «Sciences du VivantBonnes », 50 p.

Références bibliographiques

- 20/ Byrne B., McDermott O., et Noonan J., 2021** : « Applying Lean Six Sigma Methodology to a Pharmaceutical Manufacturing Facility: A Case Study », Revue « Processes », 24 p.
- 21/ Carleysmith S., Dufton A., et Altria K., 2009** : « Implementing Lean Sigma in Pharmaceutical Research and Development: A Review by Practitioners », Revue « R&D Management » UK, Vol. 39, Issue 1, p. 95-106.
- 22/ Cherkaoui A., et Haouata S., 2016** : « Éléments de réflexion sur les positionnements épistémologiques et méthodologiques en sciences de gestion », « Revue Interdisciplinaire », Vol. 1, N° 2, 17 p.
- 23/ Dehbi S., Angade K., 2019** : « Du positionnement épistémologique à la méthodologie de recherche : Quelle démarche pour la recherche en sciences de gestions ? », Revue « Économie, Gestion et Société », N°20 août 2019, ISSN : 2458-6250, 16 p.
- 24/ Elbermawy M., Al Manhaway A., Ibrahim H., 2014** : « Implementation of Lean six sigma For Improving Supply Chain processes in a Pharmaceutical Industry », Revue « International Journal of Scientific & Engineering Research » Vol. 5, p. 519-529.
- 25/ Fisette D., 2014** : « Franz Brentano et le positivisme d'Auguste Comte », Revue « open edition journals » pp. 85-128.
- 26/ Hamza F. et Rebib 2021** : « Application du Lean Management dans l'industrie pharmaceutique : Cas du groupe SAIDAL », Revue « Advanced Research In Economic And Business Strategy Journal » Vol. 02, N° 01, p. 04-24.
- 27/ Nenni M., Giustiniano L., Pirolo L., 2014** : « Improvement of Manufacturing Operations through a Lean Management Approach: A Case Study in the Pharmaceutical Industry », Revue «International Journal of Engineering Business Management Special Issue Innovations in Pharmaceutical Industry », disponible sur open access p. 1-6.
- 28/ Pokharkar D., Jadhav V., Gholve S., et Kadam V., 2010** : « Six Sigma : Golden Opportunity for Pharmaceutical Industry », Revue « International Journal of PharmTech Research », India, Vol. 2, N° 2, p. 1160-1164.
- 29/ Tamim, 2020** : «Le questionnaire et l'entretien comme instruments de recherche dans les sciences humaines et sociales », « Revue Linguistique et Référentiels Interculturels », vol. 1, n° 1, ISSN : 2658-920652, p. 52-57.
- 30/ Saighi H., 2012** : « Amélioration du processus d'exploitation des Revues Qualité produits », Site UTC, www.utc.fr/master-qualite, puis "Travaux" "Qualité-Management", réf n°239.
- 31/ Sebastiani J., 2018** : « La revue annuelle qualité produit : un outil de gestion et d'amélioration de la qualité », Revue « HAL », AMU PHARM - Aix-Marseille Université - Faculté de pharmacie, 89 p.

Mémoires et Thèses

- 32/ Barroso L., Maranzana N., Douverendelle F., 2015** : « Proposition d'un modèle de simplification d'un système documentaire. Application au sein de Turbomeca », Revue « HAL open science » Nancy, France, Id : hal-01149754.
- 33/ Belorgey M., 2020** : « Déploiement et pérennisation de la méthode SMED sur une ligne de conditionnement », Thèse d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, présentée et soutenue publiquement le 12 juin 2020, Université Clermont Auvergne UFR de pharmacie 92 p.
- 34/ Benhaddi F., 2021** : « La gestion des risques qualité au niveau des systèmes de production et de distribution des eaux a usage pharmaceutique : cas de L'eau purifiée », Thèse pour l'Obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie, Maroc, 156 p.
- 35/ Bousaaid T., 2018** : « Outils qualité et commerciales permettent d'améliorer les performances productives et économiques au sein de l'industrie pharmaceutique », Thèse pour L'obtention du diplôme de Doctorat En Pharmacie, Maroc, 94 p.
- 36/ Chkirida B., 2020** : « Le système de management qualité en industrie pharmaceutique, cas d'un établissement pharmaceutique industriel marocain » Thèse présentée pour l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie, Maroc, 93 p.

Références bibliographiques

- 37/ Desirant, J., 2017** : « Déploiement d'une nouvelle méthodologie « In Process Control » sur des lignes de répartition et conditionnement », Thèse Présentée est soutenue pour L'obtention du diplôme de Doctorat En Pharmacie, Université DE LORRAINE, 81 p.
- 38/ El Mghili H., 2021** : « La mise en place du système lean management dans une ligne de production » Thèse pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie », Maroc, 141 p.
- 39/ Fanny O., 2009** : « Approche Lean : méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique ». Thèse présentée en vue d'obtenir un diplôme d'état de docteur en pharmacie, Faculté Grenoble Joseph Fourier, publié sur HAL, 122 p.
- 40/ Gerard A., 2018** : « Criticité et enjeux des contrôles en cours de production : application à un site de production d'anesthésiques injectables », Thèse présentée en vue d'obtenir un diplôme d'état de docteur en pharmacie. Faculté de Marseille, 82 p.
- 41/ Guiraud F., 2020** : « Management des connaissances au sein d'un site de production pharmaceutique, stratégies, outils et valeur ajoutée dans l'amélioration des procédés », Thèse présentée en vue d'obtenir une diplôme d'état de docteur en pharmacie, U.F.R., 67 p.
- 42/ Jeddi A., 2012** : « Application du Lean Manufacturing dans l'industrie pharmaceutique : Notre expérience à Sanofi Paris » Thèse pour diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Mohamed V, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat-Maroc, 94 p.
- 43/ Jourdant J., 2018** : « L'optimisation de la gestion de la libération des lots au sein d'une usine de production de Principes Actifs pour l'industrie pharmaceutique », Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie, Faculté de Pharmacie Limoges, 110 p.
- 44/ Kergoat A., 2016** : « Application d'une démarche DMAIC dans le cadre d'une problématique de compression» Thèse pour diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Toulouse III Paul Sabatier Faculté des sciences pharmaceutiques, France, 94 p.
- 45/ Metrot C., 2021** : « Présentation de la méthodologie du Lean Six Sigma et déploiement de la démarche sur un site de production pharmaceutique pour résoudre un problème de dosage d'une pommade », Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie, Université de Limoges, 142 p.
- 46/ Martin V., 2017** : « Réorganisation d'une unité de production hospitalière de chimiothérapies par une méthode Lean Six Sigma », Thèse pour diplôme d'état de docteur en pharmacie dans l'université Grenoble Alpes, 407 p.
- 47/ Mingarine Y. L., 2018** : « Le Lean Management appliqué à l'optimisation d'un atelier de production : Cas pratique», Thèse pour diplôme d'état de docteur en pharmacie, université Aix Marseille, 79 p.
- 48/ Nehari S., 2021** : « Gestion des déviations qualité en production pharmaceutique, un enjeu pour l'amélioration continue », Thèse pour diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de ROUEN NORMANDIE UFR SANTE, 95 p.
- 49/ Perrin R., 2018** : «Réduction des déchets identifiés par le Lean Management. Application des méthodes et outils à l'industrie pharmaceutique », Thèse pour diplôme d'état de docteur en pharmacie, l'université Grenoble Alpes 113 p.
- 50/ Sehli T., 2018** : « Optimisation et Modernisation des processus de ventes : Le cas des laboratoires SAIPH » Thèse pour l'obtention du Diplôme de master professionnel. Université Virtuelle, Tunis, 66 p.
- 51/ Souillard M., 2019** : « Résolution de problème selon la philosophie Lean Six Sigma : étude de cas appliquée à la viscosité d'une solution à usage externe », Thèse pour diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de bordeaux, disponible sur HAL, 102 p.
- 52/ Susman C., 2017** : « Amélioration des rendements par réduction des freintes au sein d'une entreprise régie par les exigences du marché japonais » Thèse pour diplôme d'état de docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie de Rouen, 160 p.
- 53/ Vives P., 2019** : « Optimisation du processus de revue des dossiers de lot au sein du service mirage : un exemple d'amélioration continue », 90 p.

Guides et normes

54/ Guide BPF, 2020 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), «Guide de bonnes pratiques de fabrication,» Journal officiel de la République française, Paris, 2020, 404 p.

55/ Chavanon, et al., 2014 : les auteurs Chavanon L., Cheng X., Genoud F., Ghliiss O., Moerpratiwi D., 2014 : « Guide de mise en place d'une démarche Six Sigma application pratique et théorique », Étude de cas d'une démarche Six Sigma 37 p.

56/ Norme ISO 9000 : 2015 : Norme Internationale « Systèmes de management de la qualité — Principes essentiels et vocabulaire Quality management systems Fundamentals and vocabulary », 51 p.

Webographie

57/ Christophe R. 2015 : « Magazine Culture Lean », Numéro 1, Aout 2015, disponible sur URL « <http://CultureLean.com> », consulté le 01/05/2022 à 22h.

58/ Site web officiel de ICH : disponible sur URL « <https://www.ich.org/pressrelease/press-release-ich-assembly-hybrid-meeting-athens-may-2022> », Press Release : ICH Assembly Hybrid Meeting in Athens, May 2022 ; consulté le 01 juin 2022 à 10h.

59/ Site web officiel de ISO : disponible sur URL <https://www.iso.org/fr/home.html>, consulté le 15/05/2022 à 20h

60/ Site Web officiel de ONS : disponible sur URL <https://www.ons.dz/>, consulté le 02/06/ 2022 à 23h.

Sources d'articles et thèses

www.arlap.hypotheses.org

www.revues.imist.ma

www.researchgate.net

www.mdpi.com

www.academia.edu

www.scribd.com

www.onlinelibrary.wiley.com

www.hal.archives-ouvertes.fr

www.techniques-ingenieur.fr

www.scholar.google.com

www.cairn.info

www.asjp.cerist.dz

Sources de livres format électronique

www.fr.booksc.org

www.books.openedition.org

Site de traduction

www.deepl.com/fr/translator

www.systran.net/fr

Annexes

Annexe A : Guide d'entretien	Page 2/2
Annexe B : Organigramme de l'entreprise Merinal	Page 1/1
Annexe C : Charte de projet LMSS	Page 1/1
Annexe D : Diagramme SIPOC	Page 1/1
Annexe E : Check-list 5S-Management Visuel	Page 2/2
Annexe F : Les digrammes Pareto	Page 1/1
Annexe G : Les cartes de contrôle	Page 6/6
Les cartes de contrôle inter-lots	Page 1/6 et 2/6
Les cartes de contrôle intra-lots	Page 3/6 et 4/6
Les cartes de contrôle des taux de rentabilité	Page 5/6 et 6/6
Annexe H : Les histogrammes de capabilité	Page 5/5
Les histogrammes de capabilité inter-lots	Page 1/5 et 2/5
Les histogrammes de capabilité intra-lots	Page 3/5
Les histogrammes de capabilité des taux de rentabilité	Page 4/5 et 5/5
Annexe I : Les digrammes spaghetti	Page 2/2
Les digrammes spaghetti opérateur	Page 1/2
Les digrammes spaghetti produit	Page 2/2

Annexe A : Guide d'entretien

Section 01 : Présentation du but de l'étude

Bonjour à vous, Je suis TOBBAL Salah Eddine, étudiant en management par la qualité à l'Ecole Nationale Supérieure de Management –Koléa-. Dans le cadre de mon étude concernant l'excellence opérationnelle au sein de l'entreprise Merinal, Je souhaite prendre un peu de votre temps afin de réaliser un entretien individuel avec vous, en tant que stagiaire à l'entreprise. Le but de l'étude est de contribuer à promouvoir l'application des principes du Lean Six Sigma au processus de fabrication de Dolyc 1g, afin d'améliorer ses performances et limiter les gaspillages. Je tiens à vous informer qu'il n'existe pas de bonne ou mauvaise réponse. L'entretien durera habituellement entre 15 à 30 minutes, et l'identité de l'interviewé ne sera pas mentionnée dans l'étude. Je vous remercie à l'avance pour votre contribution.

Section 2 : Questions générales autour de la thématique choisie

Vous occupez quel poste en ce moment ?

Parlez-moi de votre poste ?

Avez-vous déjà entendu parler du Lean management ou bien du Six Sigma ?

- Oui
- Non

Que dites-vous sur l'utilité de cette démarche ici à Merinal ?

- Une démarche nécessaire
- Une démarche utile
- Une démarche non prioritaire à l'heure actuelle
- Une démarche inutile
- Autre :

Avez-vous une idée sur les outils utilisés ?

Si oui avez-vous des exemples ?

Pensez-vous que la mise en place d'une démarche Lean Six Sigma aidera à l'amélioration des processus de fabrication ?

- Oui
- Non

Seriez-vous personnellement engagé pour la mise en œuvre du Lean Six Sigma ?

- Oui
- Non

Quels sont à votre avis les obstacles de la mise en place d'une démarche Lean Six Sigma au sein de Merinal ? (vous pouvez lister trois)

D'après votre expérience, quels sont les problèmes critiques liés au processus de fabrication du Dolyc ?

Quelles sont les causes de ces problèmes ?

Quelles sont les conséquences de ces problèmes (le risque) ?

Avez-vous une solution à proposer pour ces problèmes ?

Avez-vous une question ou quelque chose à rajouter ?

Annexe A : Guide d'entretien

Section 3 : Questions cibles concernant les sept Muda + 1

Une introduction verbale concernant les sources de gaspillages en industrie qui sont classées en 7 catégories + 1 dites : les 7 Mudas+1.

Pensez-vous que le processus de fabrication du Dolyc 1g, et durant toutes les étapes de fabrication dans la zone primaire, montre-t-il une les sources suivantes liées au Muda ?

Les gaspillages de surproduction

- Oui
- Non

Si oui, citez-les ?

Les gaspillages de surstock

- Oui
- Non

Si oui, citez-les ?

Les gaspillages de Surprocessing

- Oui
- Non

Si oui, citez-les ?

Les gaspillages de temps d'attente

- Oui
- Non

Si oui, citez-les ?

Les gaspillages de mouvements inutiles des opérateurs

- Oui
- Non

Si oui, citez-les ?

Les gaspillages de transport inutile des objets et des produits ?

- Oui
- Non

Si oui, citez-les ?

Les gaspillages de non qualité ?

- Oui
- Non

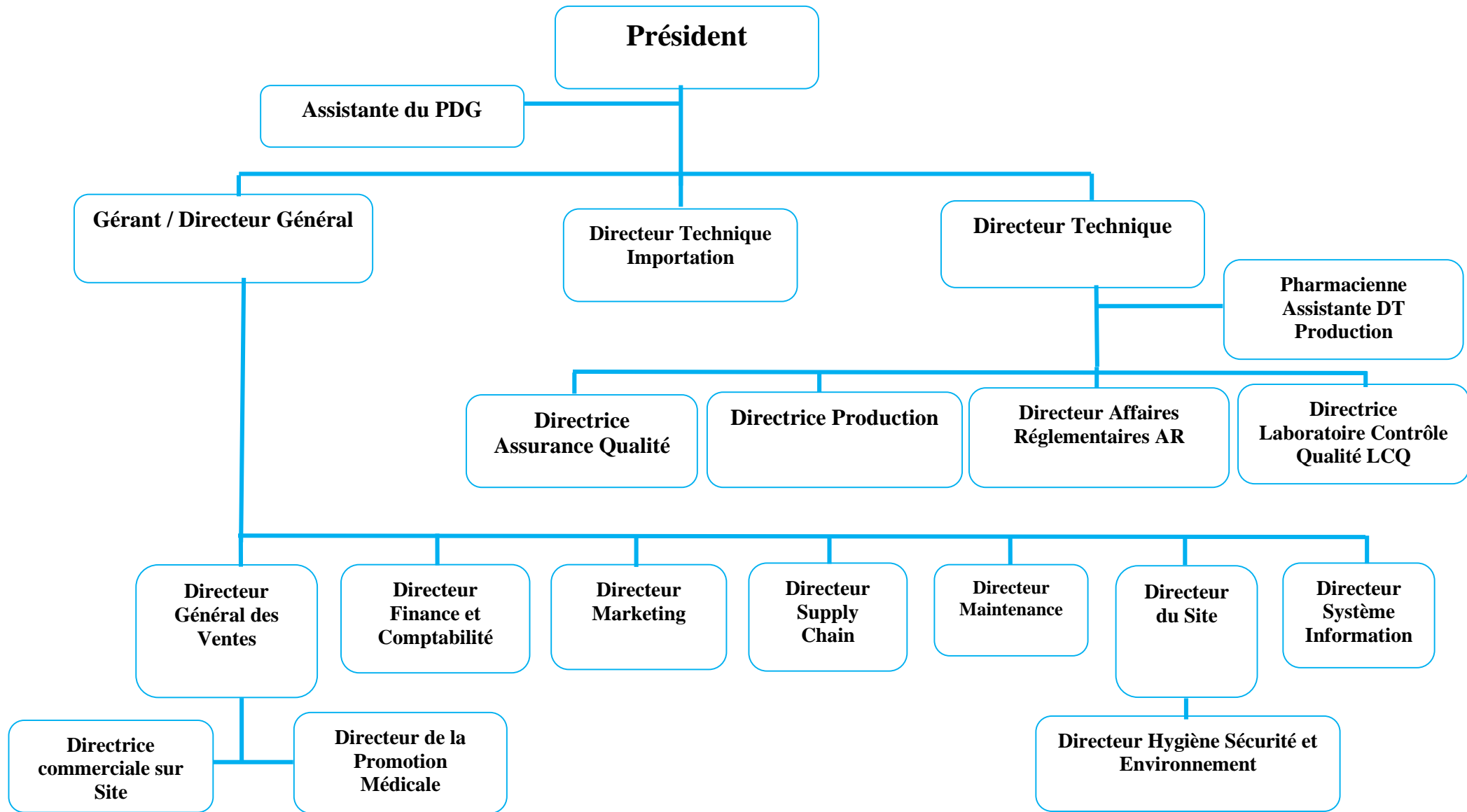
Si oui, citez-les ?

Les gaspillages liés à l'exploitation des ressources humaines ?


- Oui
- Non

Si oui citez-les ?

Annexe B : Organigramme de l'entreprise Merinal



Annexe C : Charte de projet LMSS

	Charte de Projet Lean Six Sigma		Référence 01/LMSS/2022
Département	Assurance qualité	Produit	Dolyc 1g
Date d'ouverture	01/03/2022	Date de clôture	01/10/2022

Elément	Description		
Processus	<ul style="list-style-type: none"> Fabrication du Dolyc 1g. 		
Périmètre	<ul style="list-style-type: none"> La zone primaire de la production. 		
Description du projet	<ul style="list-style-type: none"> Implémentation d'un projet Lean Management Six Sigma pour la première fois au sein de Merinal. 		
Problématique	<ul style="list-style-type: none"> La chasse aux gaspillages ; 		
Objectif	<ul style="list-style-type: none"> Savoir l'état des lieux ; Détecter les sources de gaspillage ; Optimiser la fabrication du produit ; Instaurer une nouvelle culture de l'amélioration continue. 		
Performances visées et gains escomptés	<ul style="list-style-type: none"> Adopter la démarche Lean Six Sigma ; Réduire la variabilité procès ; Réduire les pertes ; Assurer l'excellence opérationnelle ; Arriver à un niveau 6 sigmas ; Réduire les temps de non-valeur-ajoutée ; Produire un produit conforme à 100% ; Assurer un gain financier et la motivation du personnel. 		
Indicateurs de performance	<ul style="list-style-type: none"> Les paramètres de contrôle qualité produit IPC et PF ; Les taux de pertes et de rentabilité de chaque lot ; Le degré de la motivation du personnel ; Les taux de conformité avec les BPF, procédures internes et les Check-lists LMSS. 		
Ressources nécessaires	<ul style="list-style-type: none"> Autorisation d'accès à la zone primaire ; Les Enregistrements du Dolyc 1g (dossier de lot, RQP, dossier du PF) ; La documentation associée à la production de la forme sèche ; Logiciel Minitab. 		
Membres de l'équipe projet	Responsable projet	BESTANDJI Maya	
	Co-responsable projet	BELEDJHEM Laden	
	Chargé de projet	TOBBAL Salah Eddine	
	Membre de l'équipe projet	KHELIFA OUI Amina	
	Membre de l'équipe projet	KAHAR Sarra	
	Conseiller	HELLAL Sofiane	
Planification du projet			
Etapes DMAIC	Outils et livrables	Début	Clôture
Définir	QOQCCP, Charte projet, CTQ, SIPOC.	01/03/2022	15/03/2022
Mesurer	Cartes de contrôles, check-list 5S, résultats des entretiens.	15/03/2022	15/05/2022
Analyser	Etude de la capabilité, Analyse des causes (Les 5M et 5P)	15/05/2022	15/06/2022
Innover	Plan d'actions CAPA.	15/06/2022	15/09/2022
Contrôler	Récapitulatif du projet.	15/09/2022	01/10/2022

Annexe D : Diagramme SIPOC




S	I	P	O	C
Suppliers : Fournisseurs	Inputs : Données d'entrée	Process	Outputs : Données de sortie	Customers : Clients
<p>Toute sorte de Fournisseurs externes et de partenaires étrangers ;</p> <p>En interne, les différents départements fournissent le nécessaire à la production (AQ, Marketing, LCQ, Stock etc...)</p>	<p>La MP (prémix) ;</p> <p>Les AC ;</p> <p>La documentation de Lot ;</p> <p>Les équipements et le consommable ;</p> <p>Les ressources humaines ;</p> <p>Le PPH ;</p> <p>Exigences réglementaires et celles de l'AMM ;</p>	<pre> graph TD A([Approvisionnement MP]) --> B[Tamisage / Pesée MP] B --> C[Compression] C --> D[Les IPC dans la primaire] D --> E[Conditionnement I] E --> F[Les IPC dans la secondaire] F --> G[Conditionnement II] G --> H{Analyse du PF dans le LCQ} H --> I([Libération et stockage du PF]) </pre>	<p>Le PF conforme ;</p> <p>Enregistrements du lot : dossier de lot, dossier de PF avec le bulletin d'analyse LCQ et le certificat de libération, le dossier VRAC ;</p> <p>Les registres de : passation de consignes, avis d'anomalies, pannes machines etc...</p>	<p>En interne : le stock des PF ;</p> <p>Les entreprises de distribution, les grossistes et les officines ;</p>

Annexe E : Check-list 5S-Management Visuel

Check-list 5S-Management Visuel	Date de déroulement : 03/04/2022 Nom Auditeur : TOBBAL Salah Eddine (AQ) Zone : production / primaire Processus : Fabrication Dolyc 1g Codification document : 5S/01/LMSS/2022			
	Les éléments à vérifier	Notation		Si NC Ecarts Si C RAS
	C	NC		
Tri et Rangement (1^{er} S et 2^{ème} S)				
Identification des salles avec des affiches ;	■			
Débarrassage de l'intitulé dans les salles ;	■			
Rangement du matériel, pièces et documents nécessaires à proximité ;		■	-Le consommable tel que les étiquettes rouges et les sachets en plastiques est très loin des boxes de compression et conditionnement ;	
Identification du produit (fûts) avec des étiquettes visibles ;	■			
Mise à disposition d'une bonne ergonomie du Poste de Travail ;		■	-Les opérateurs souffrent d'un mal au dos à cause des chaises non confortables ; -Equipements de protection individuelle non conformes (chaussures qui puent) ; -Beaucoup de mouvements inutiles ;	
Organisation des salles de production avec accès facile aux objets ;	■			
Absence d'obstacles ;		■	-Présence des palettes et des futs dans les couloirs ;	
Identification des articles dont la qualité n'est pas confirmée ;	■			
Marquage des emplacements des objets ;	■			
Repérage visible de bon fonctionnement des installations ;	■			
Présence et respect de l'état de référence des objets ;	■			
Affichage des règles et les consignes de sécurité ;	■			
Total : 12	9	3	Taux conformité : 75%	
Nettoyage et propreté (3^{ème} S)				
Séparation et évacuation des rebuts (identifiés et triés quotidiennement) ;	■			
Présence de matériel de nettoyage et de désinfection en bon état ;	■			
État et propreté des installations, matériels et machines ;	■			
État, propreté des salles, des postes de travail et des couloirs	■			
Absence de fuites (eau, air, cire ...) ;	■			
Absence d'objets cassés ou en mauvais états	■			
Total : 6	6	0	Taux conformité : 100%	
Rigueur, Standardisation et Pérennité (4^{ème} S et 5^{ème} S)				
Présence d'un plan de nettoyage (procédure de nettoyage et vide de ligne) ;	■			
Respect des plans de nettoyage et des consignes d'une manière générale ;	■			
Présence et respect des 5S-Management visuel au fil du temps ;	■		<i>Le concept 5S est inclus dans les BPF</i>	
Absence de situation à risque de sécurité avec propreté des EPI ;	■			
Présence des standards et plans d'actions des différentes tâches (check-lists) ;		■	-Les procédures ne standardisent pas les activités en termes d'échéances ;	
Présence des bonnes habitudes ;	■			
Suivi périodique de la conformité à travers les audits.	■			
Total : 7	6	1	Taux conformité : 85,7%	

Annexe E : Check-list 5S-Management Visuel

La grille d'évaluation utilisée

Notation	Etat des lieux
> 75%	
75% > Total > 50%	
< 50%	

Remarque

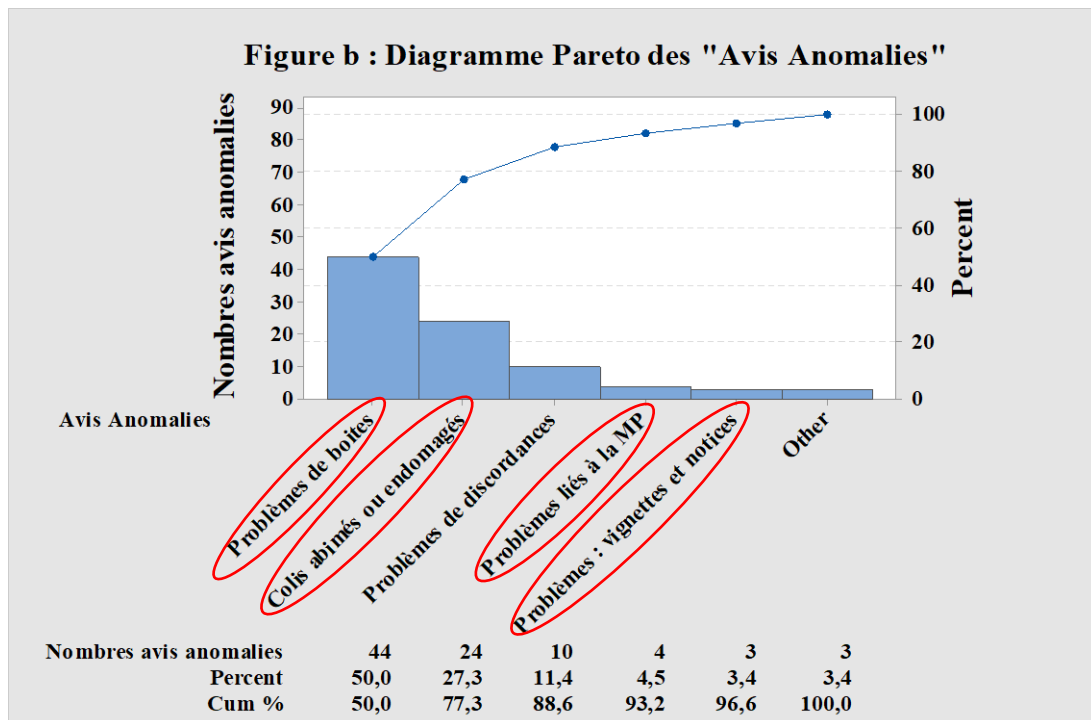
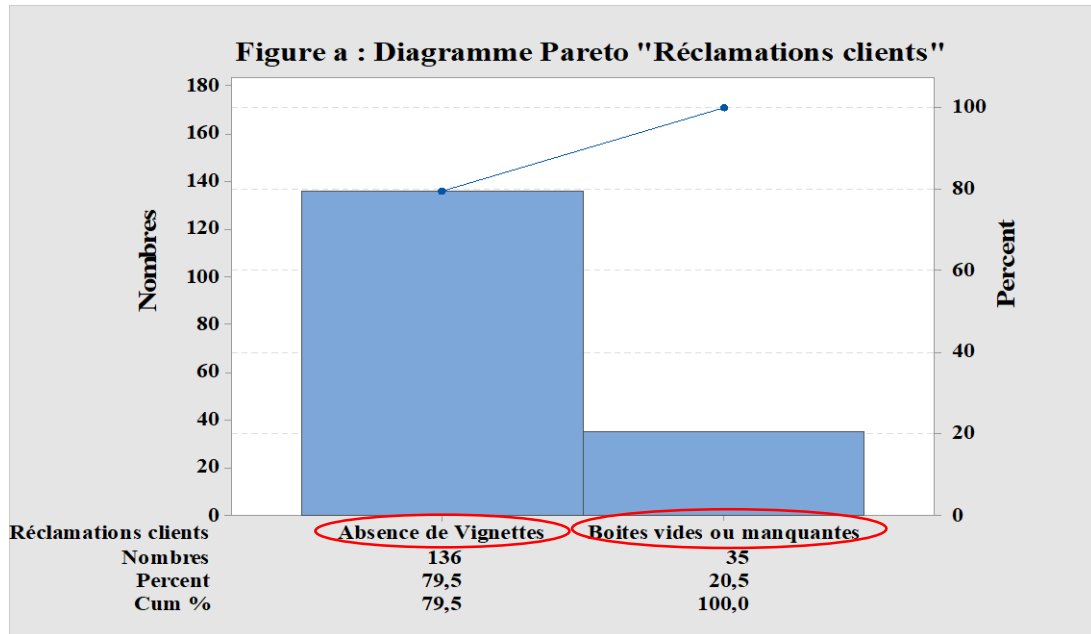
C : Conforme

NC : Non Conforme

RAS : Rien A Signaler

EPI : Equipements de Protection Individuelle

Annexe F : Les digrammes Pareto

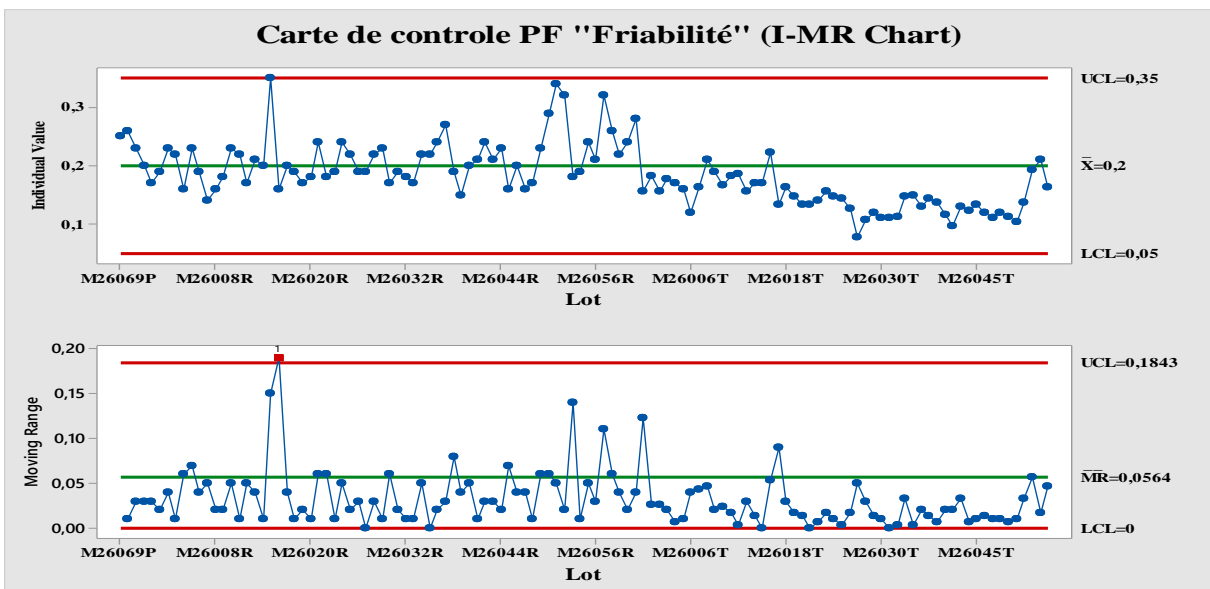
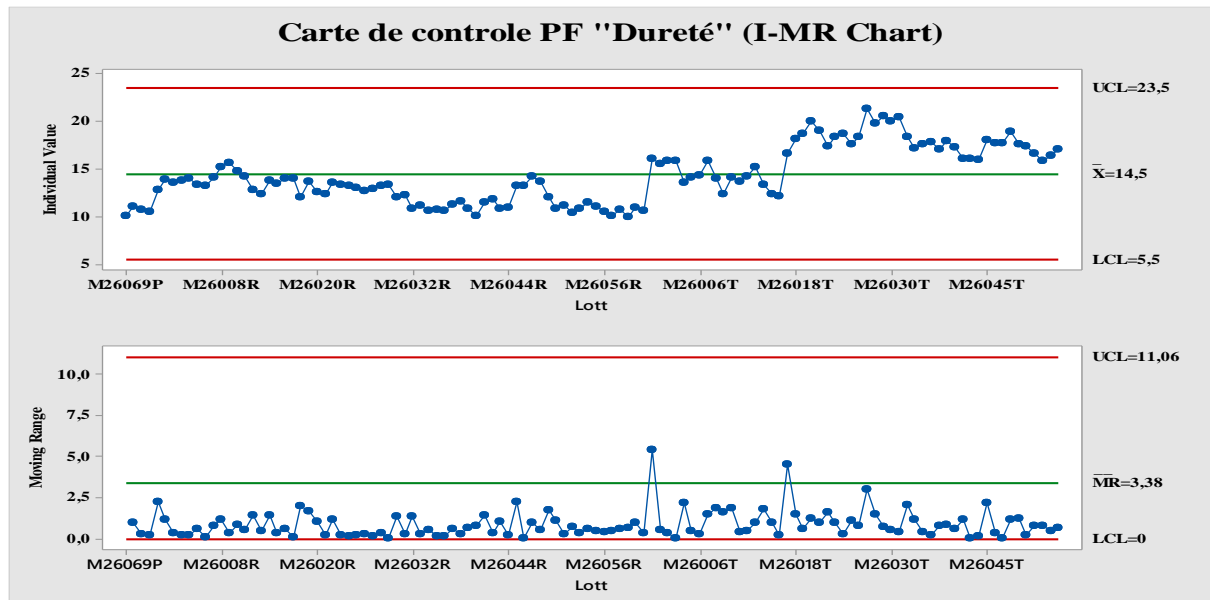
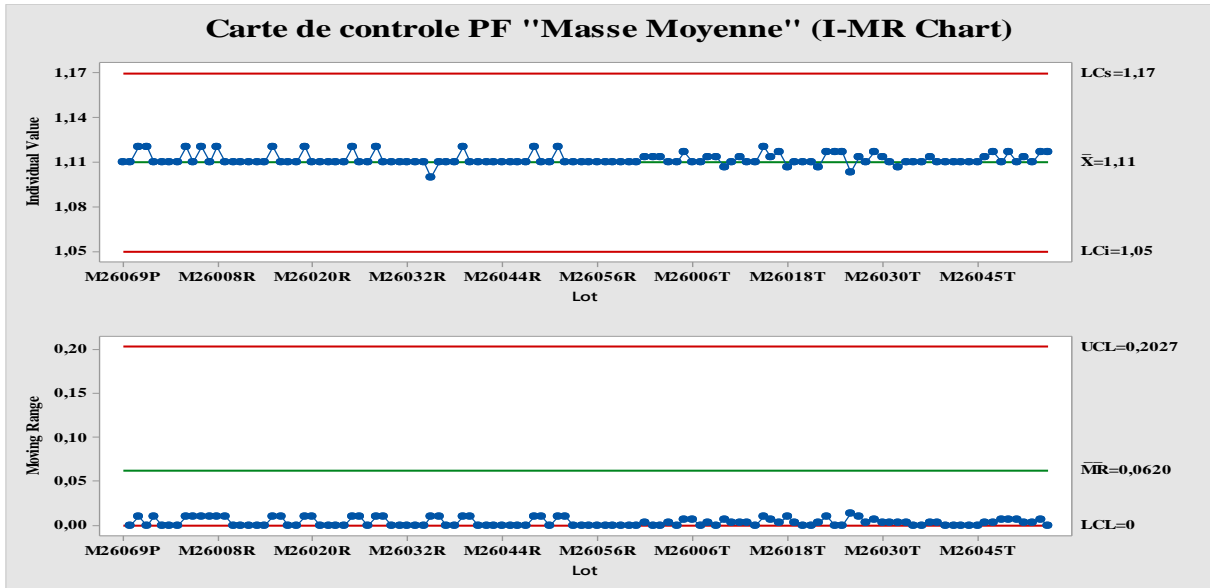


Remarque

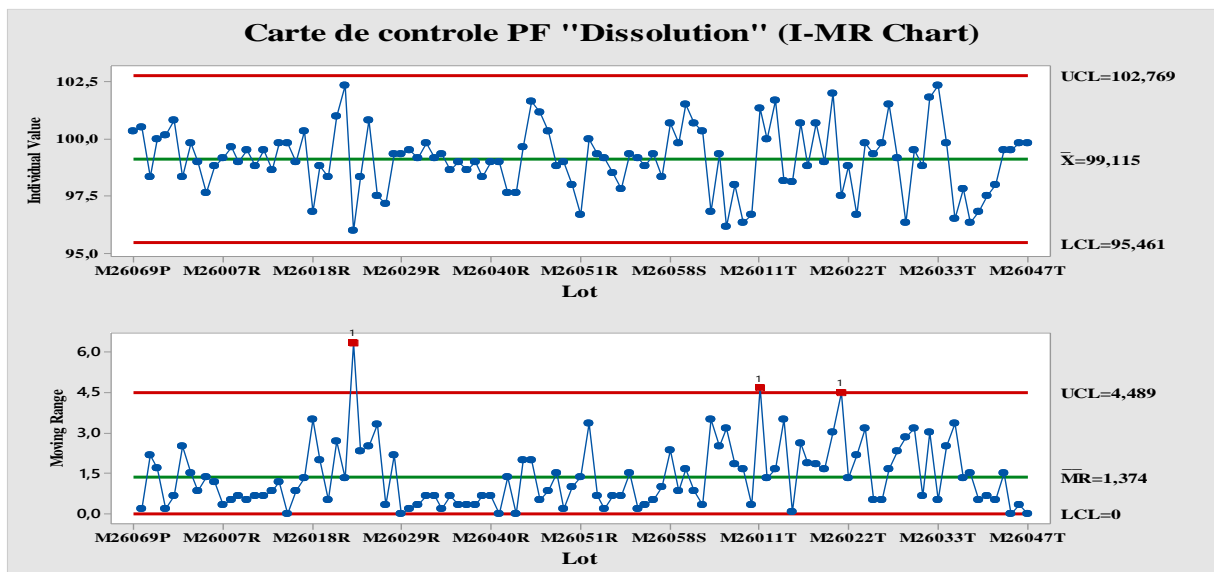
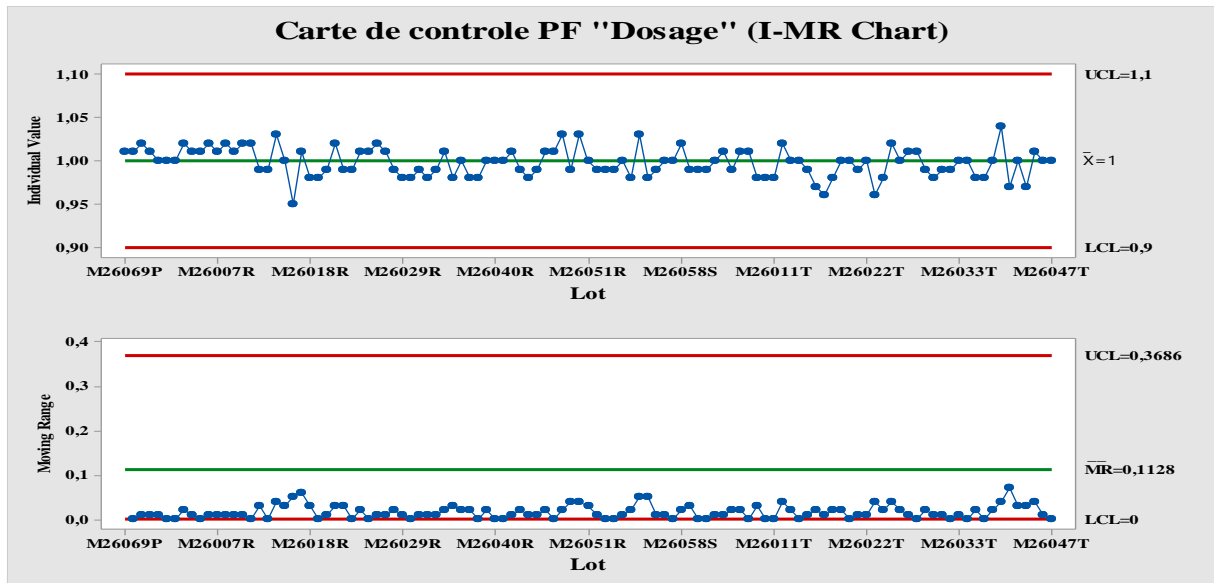
La source des données présentées : Document interne RQP Dolyc 1g des lots fabriqués en 2020 et des dossiers PF des lots fabriqués en 2021.

Les graphiques sont élaborés par nous-même à l'aide de Minitab

Annexe G : Les cartes de contrôle inter-lots



Annexe G : Les cartes de contrôle inter-lots

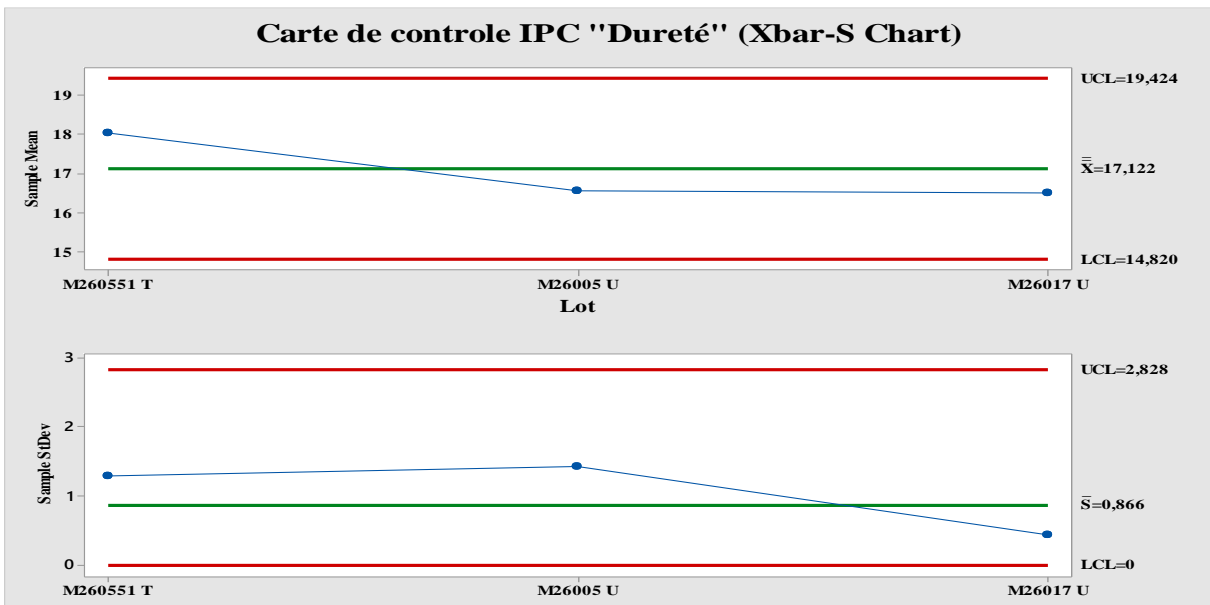
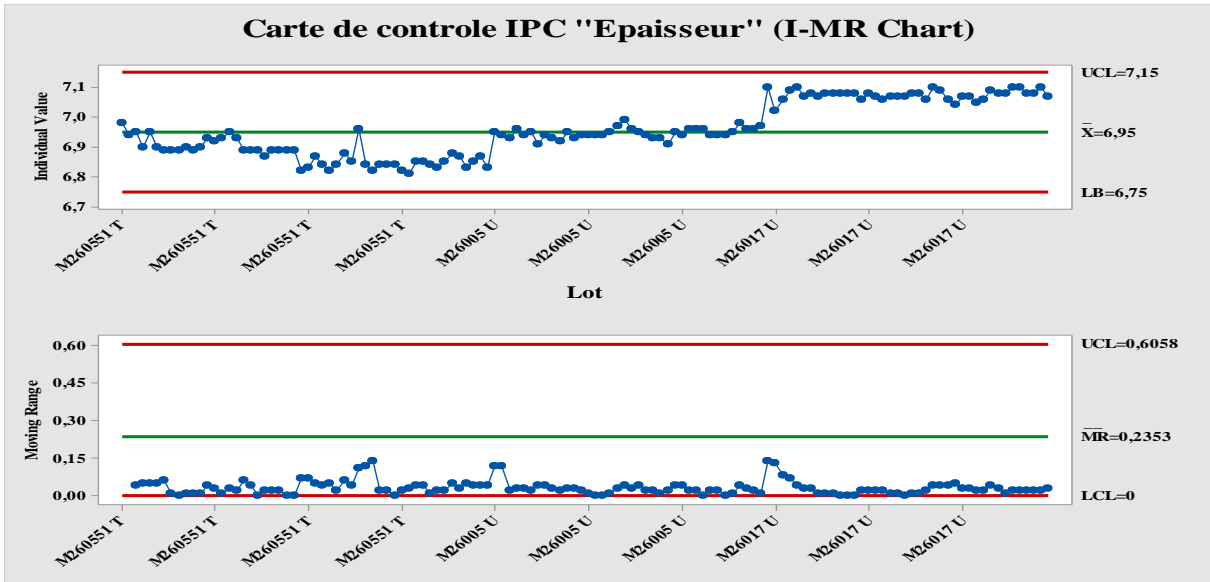
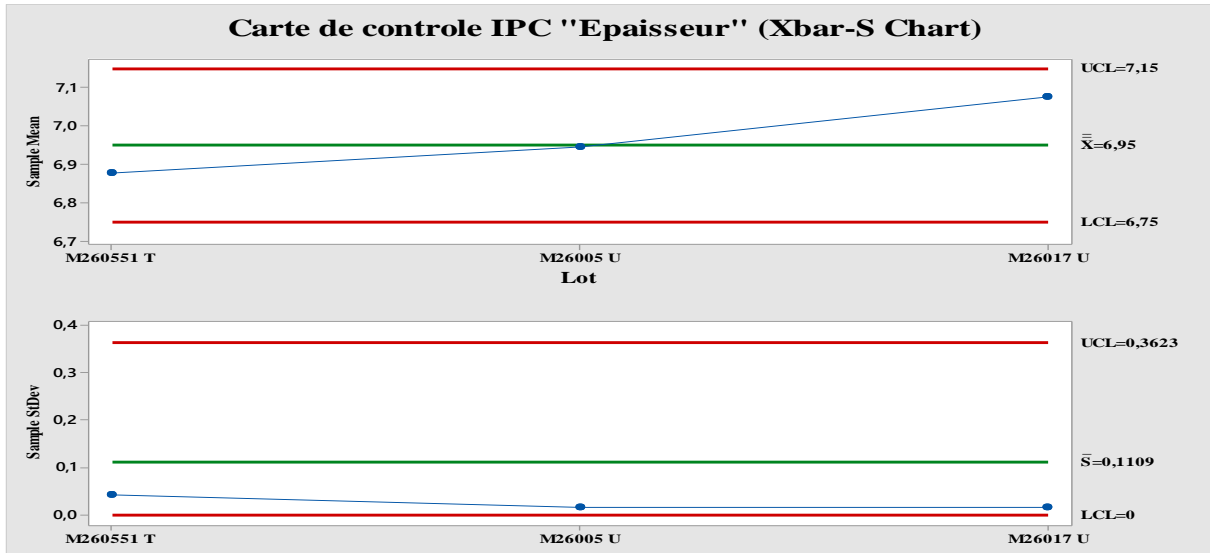


Remarque

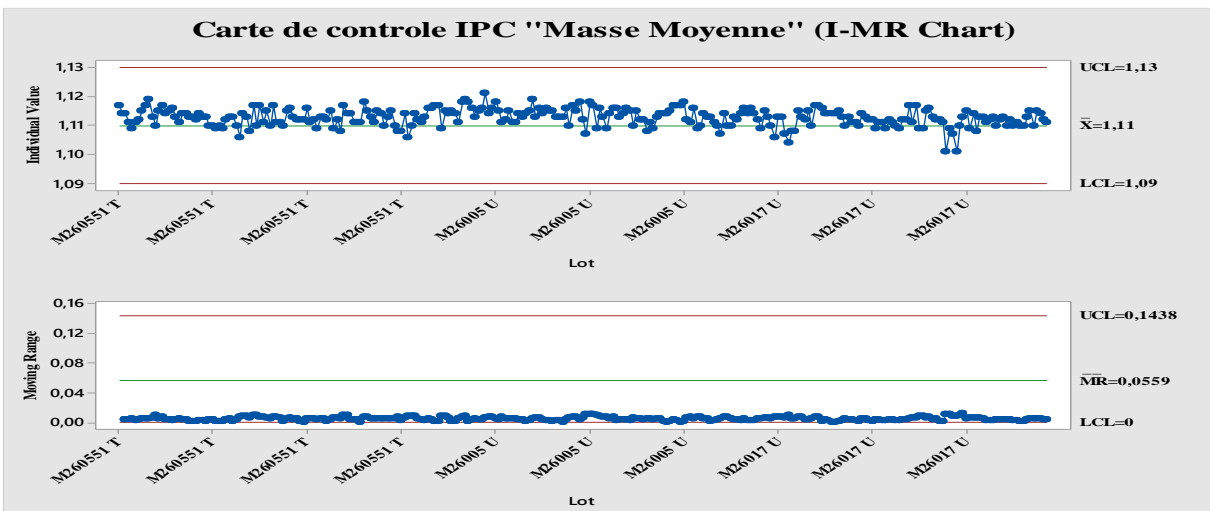
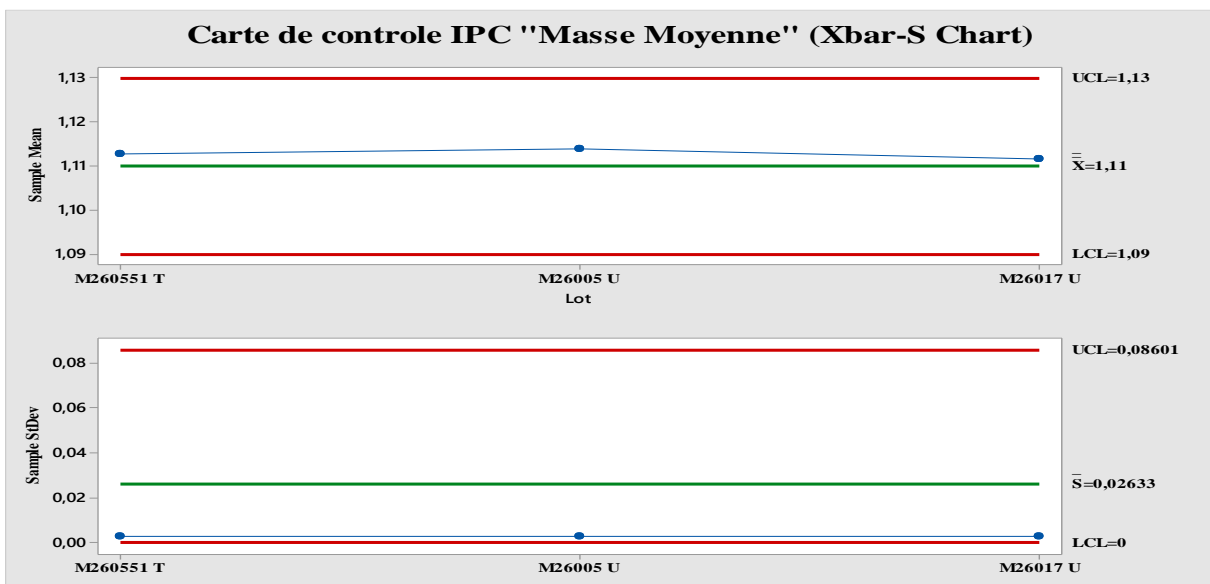
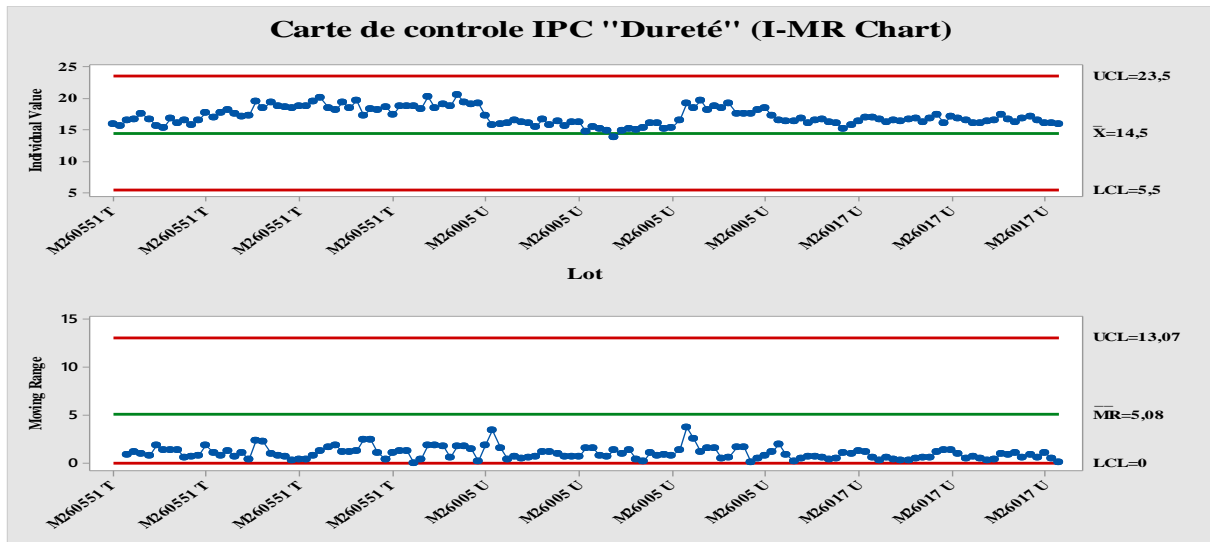
La source des données présentées : Document interne RQP Dolyc 1g des lots fabriqués en 2020 et des dossiers PF des lots fabriqués en 2021.

Les graphiques sont élaborés par nous-même à l'aide de Minitab

Annexe G : Les cartes de contrôle intra-lots



Annexe G : Les cartes de contrôle intra-lots

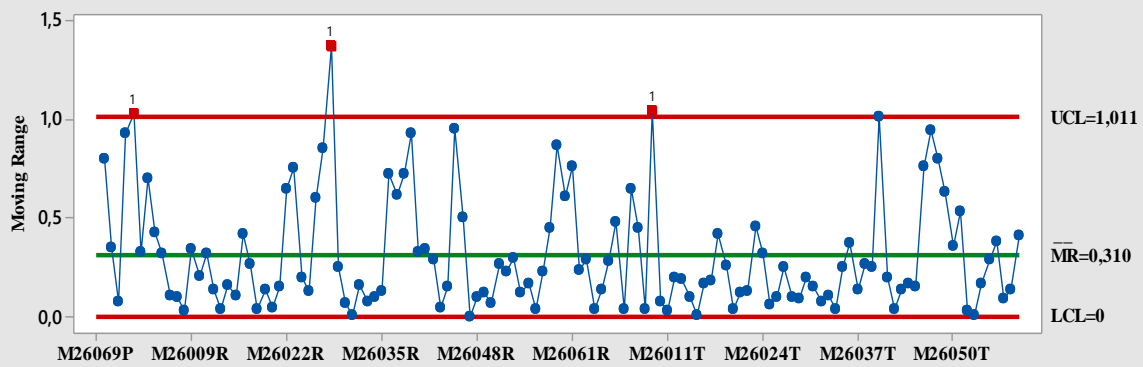
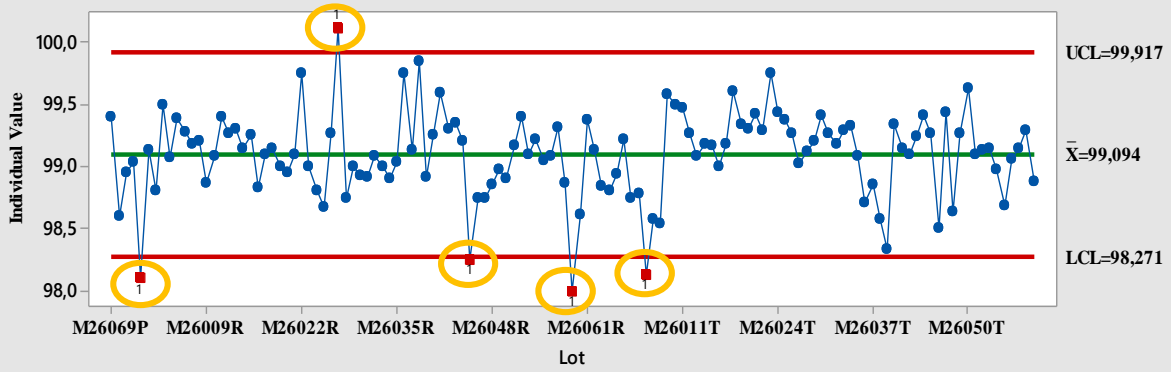


Remarque

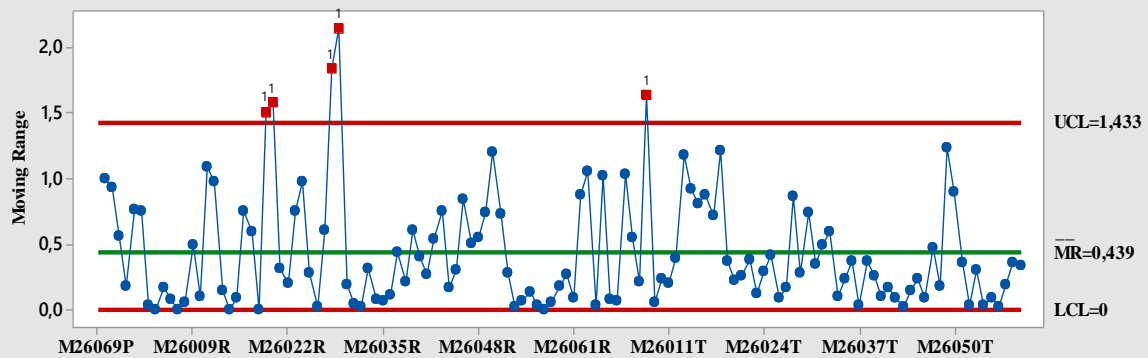
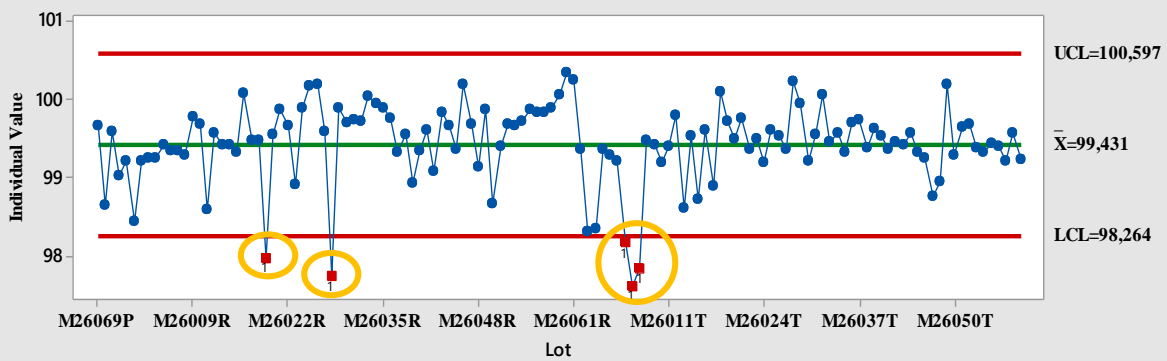
La source des données : les dossiers de lot des trois lots choisis du premier trimestre de l'année 2022 ;
Les graphiques sont élaborés par nous-même à l'aide de Minitab.

Annexe G : Les cartes de contrôle des taux de rentabilité

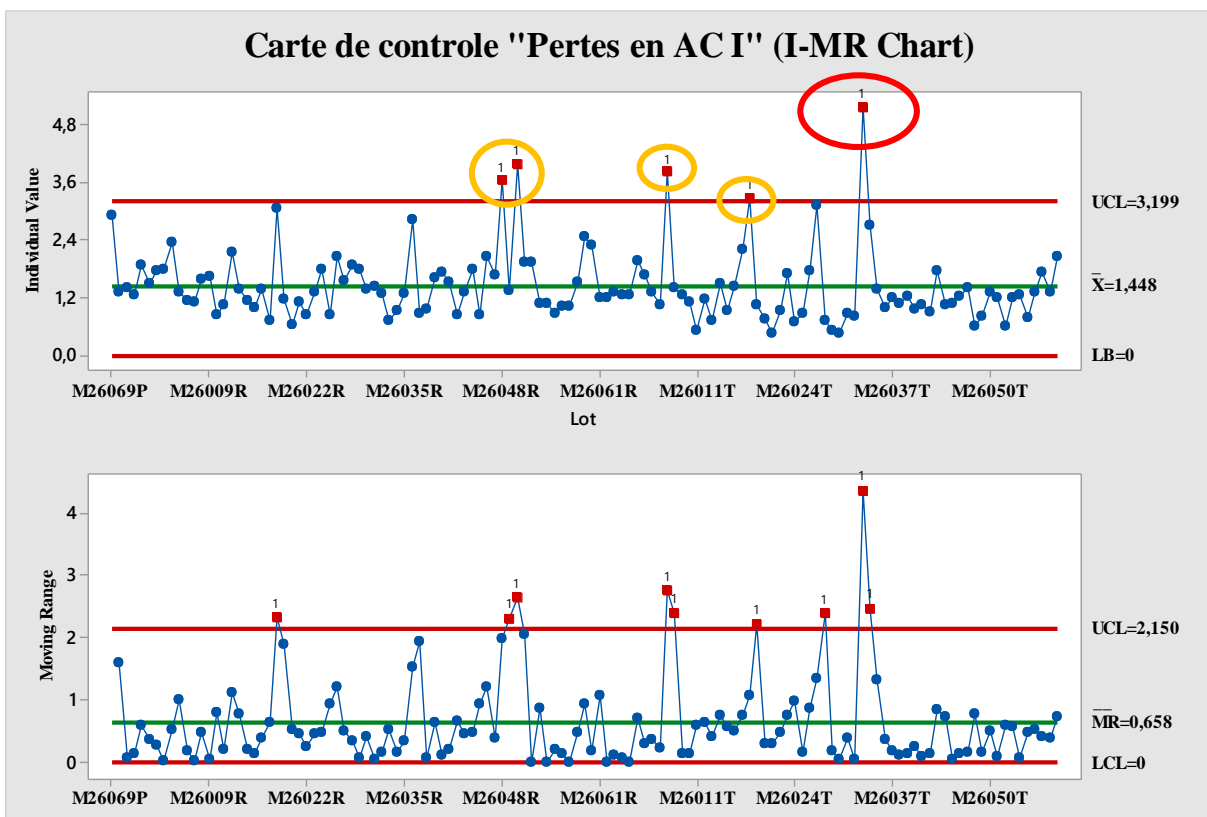
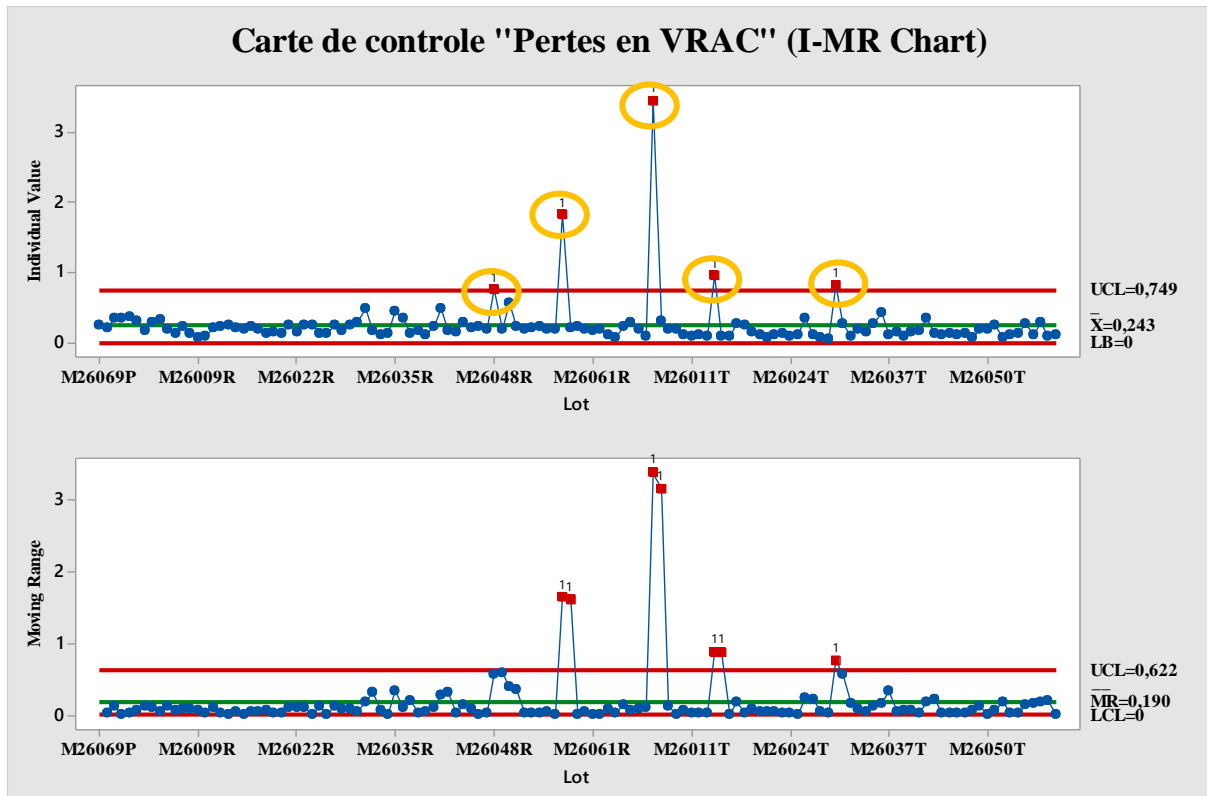
Carte de controle "Rendement Compression" (I-MR Chart)



Carte de controle "Rendement Conditionnement" (I-MR Chart)



Annexe G : Les cartes de contrôle des taux de rentabilité



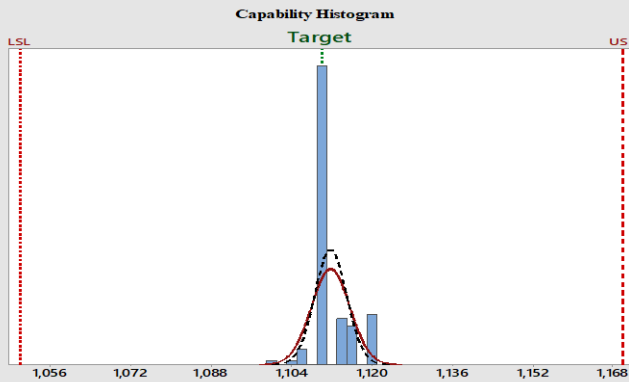
Remarque

La source des données présentées : Document interne RQP Dolyc 1g des lots fabriqués en 2020 et des dossiers PF des lots fabriqués en 2021.

Les graphiques sont élaborés par nous-même à l'aide de Minitab

Annexe H : Les histogrammes de capacité inter-lots

Analyse de la capacité PF "Masse Moyenne"

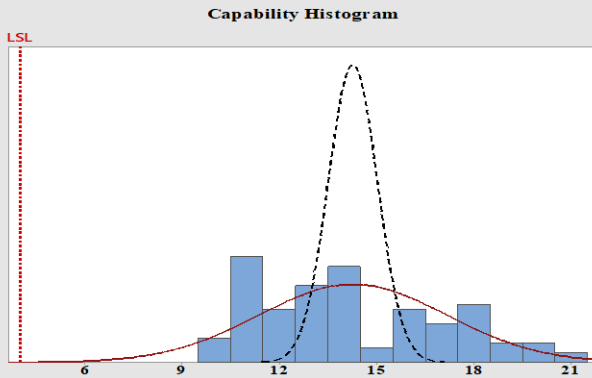


Process Characterization	
Total N	118
Subgroup size	1
Mean	1,1118
Standard deviation (overall)	0,0038171
Standard deviation (within)	0,0031824

Capability Statistics	
Actual (overall)	
Pp	5,24
Ppk	5,09
% Out of spec (observed)	0,00
% Out of spec (expected)	0,00
Potential (within)	
Cp	6,28
Cpk	6,10
% Out of spec (expected)	0,00

— Actual (overall) capability is what the customer experiences.
 - - - Potential (within) capability is what could be achieved if process shifts and drifts were eliminated.

Analyse de la capacité PF "Dureté"

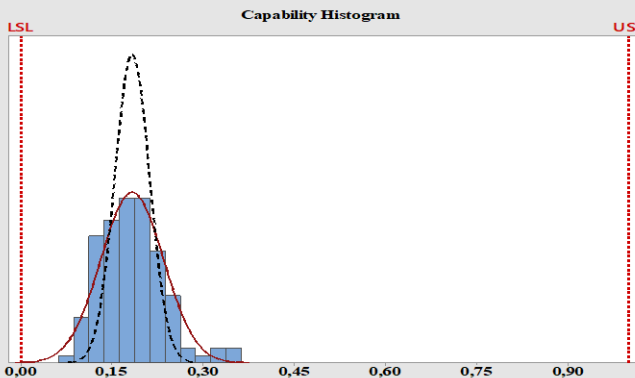


Process Characterization	
Total N	118
Subgroup size	1
Mean	14,267
Standard deviation (overall)	2,8931
Standard deviation (within)	0,75882

Capability Statistics	
Actual (overall)	
Pp	*
Ppk	1,18
% Out of spec (observed)	0,00
% Out of spec (expected)	0,02
Potential (within)	
Cp	*
Cpk	4,51

— Actual (overall) capability is what the customer experiences.
 - - - Potential (within) capability is what could be achieved if process shifts and drifts were eliminated.

Analyse de la capacité PF "Friabilité"

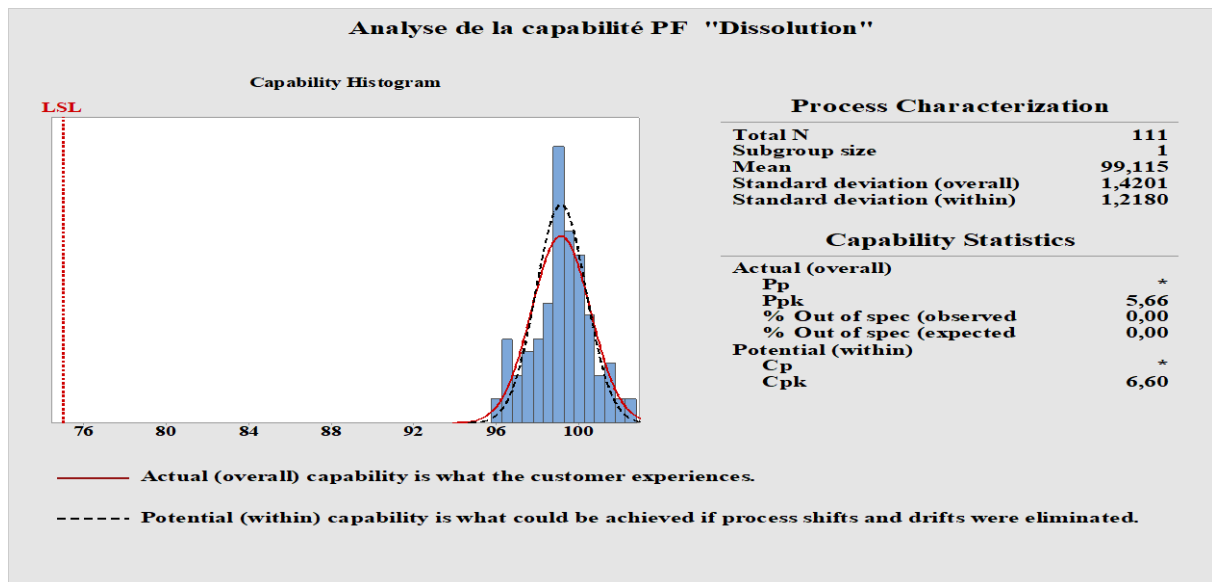
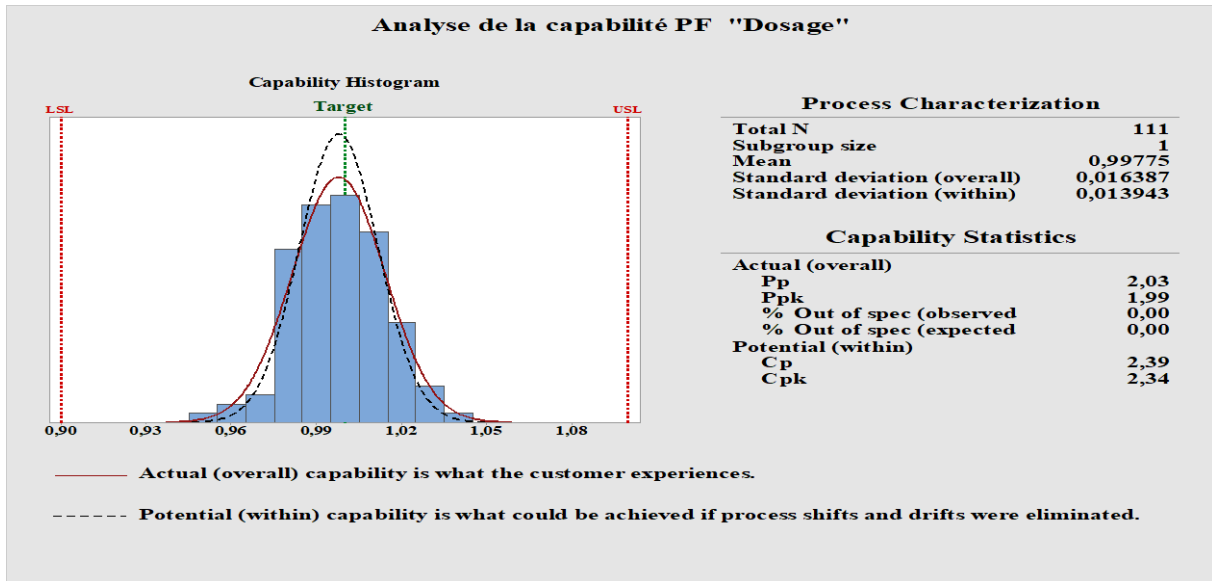


Process Characterization	
Total N	118
Subgroup size	1
Mean	0,18364
Standard deviation (overall)	0,051704
Standard deviation (within)	0,028591

Capability Statistics	
Actual (overall)	
Pp	3,22
Ppk	1,18
% Out of spec (observed)	0,00
% Out of spec (expected)	0,02
Potential (within)	
Cp	5,83
Cpk	2,14

— Actual (overall) capability is what the customer experiences.
 - - - Potential (within) capability is what could be achieved if process shifts and drifts were eliminated.

Annexe H : Les histogrammes de capacité inter-lots

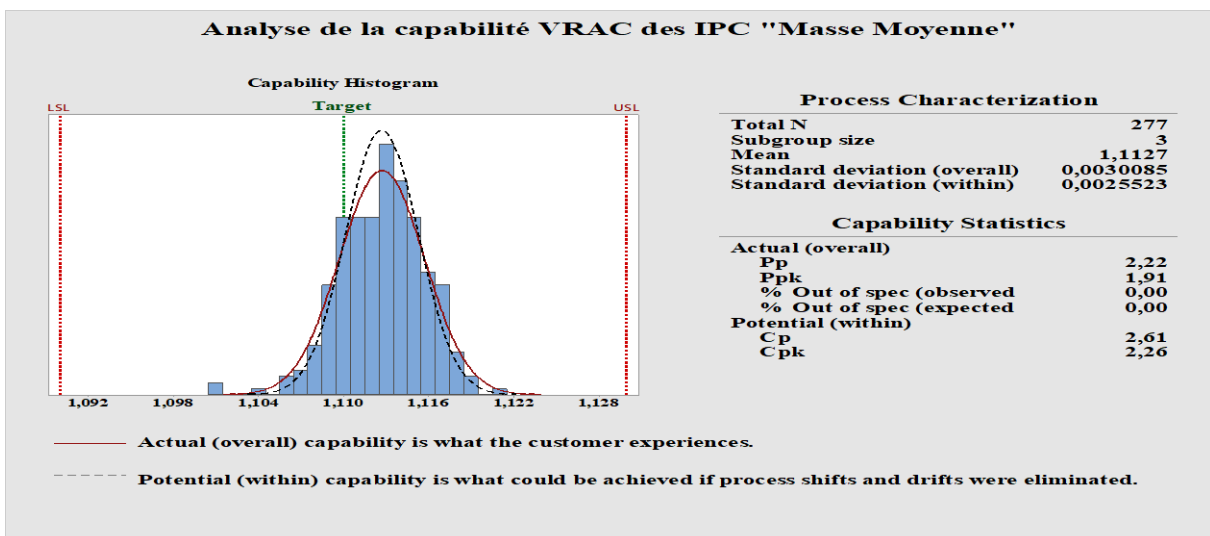
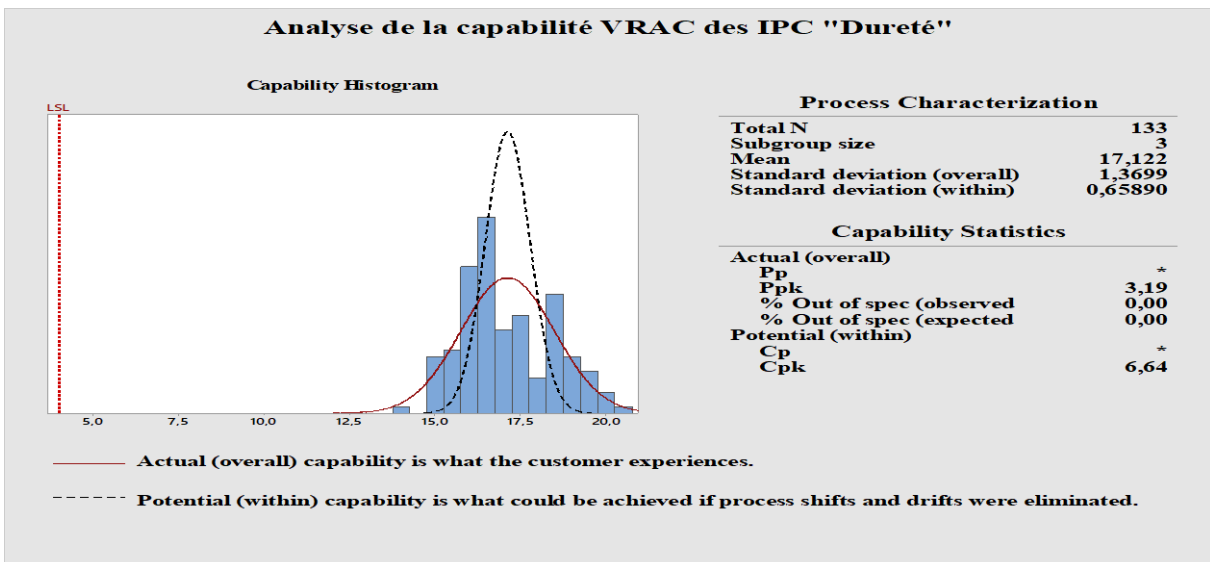
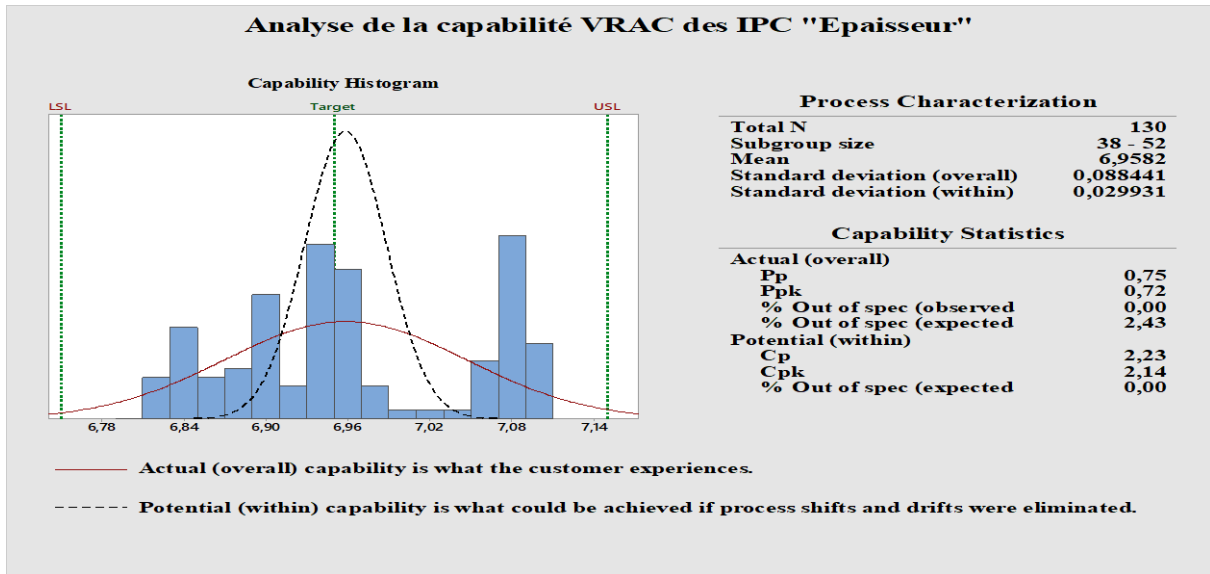


Remarque

La source des données présentées : Document interne RQP Dolyc 1g des lots fabriqués en 2020 et des dossiers de PF des lots fabriqués en 2021

Les graphiques sont élaborés par nous-même à l'aide de Minitab

Annexe H : Les histogrammes de capacité intra-lots

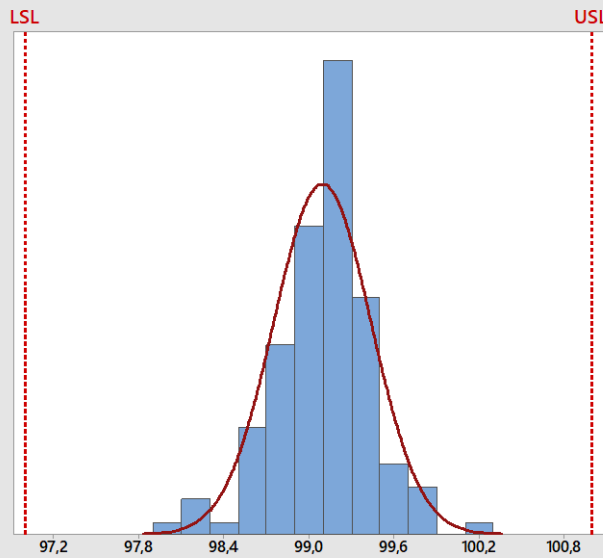


Remarque

La source des données : les dossiers de lot de trois lots choisis du premier trimestre de l'année 2022.
 Les graphiques sont élaborés par nous-même à l'aide de Minitab.

Annexe H : Les histogrammes de capacité des taux de rentabilité

Analyse de la capacité "Taux rendement compression"



Process Characterization

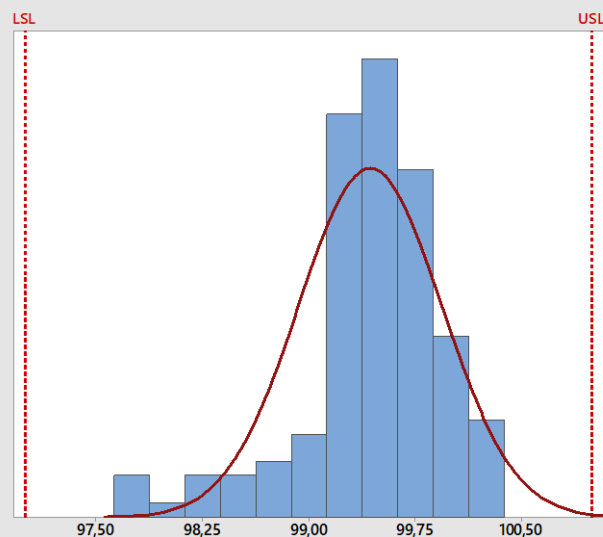
Total N	127
Subgroup size	1
Mean	99,094
Standard deviation (overall)	0,34257
Standard deviation (within)	0,27440

Capability Statistics

Actual (overall)	
Pp	1,95
Ppk	1,85
% Out of spec (observed)	0,00
% Out of spec (expected)	0,00
Potential (within)	
Cp	2,43
Cpk	2,32

Analyse de la capacité "Taux rendement conditionnement"

Capability Histogram



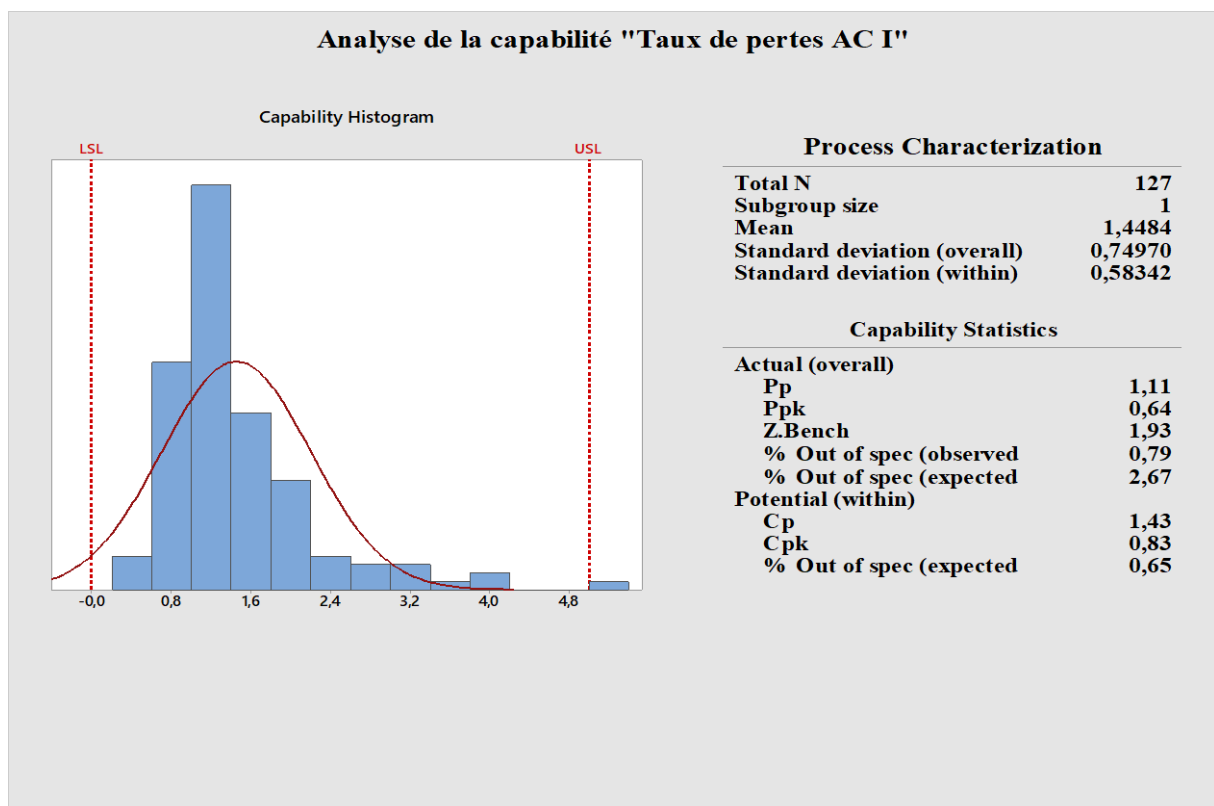
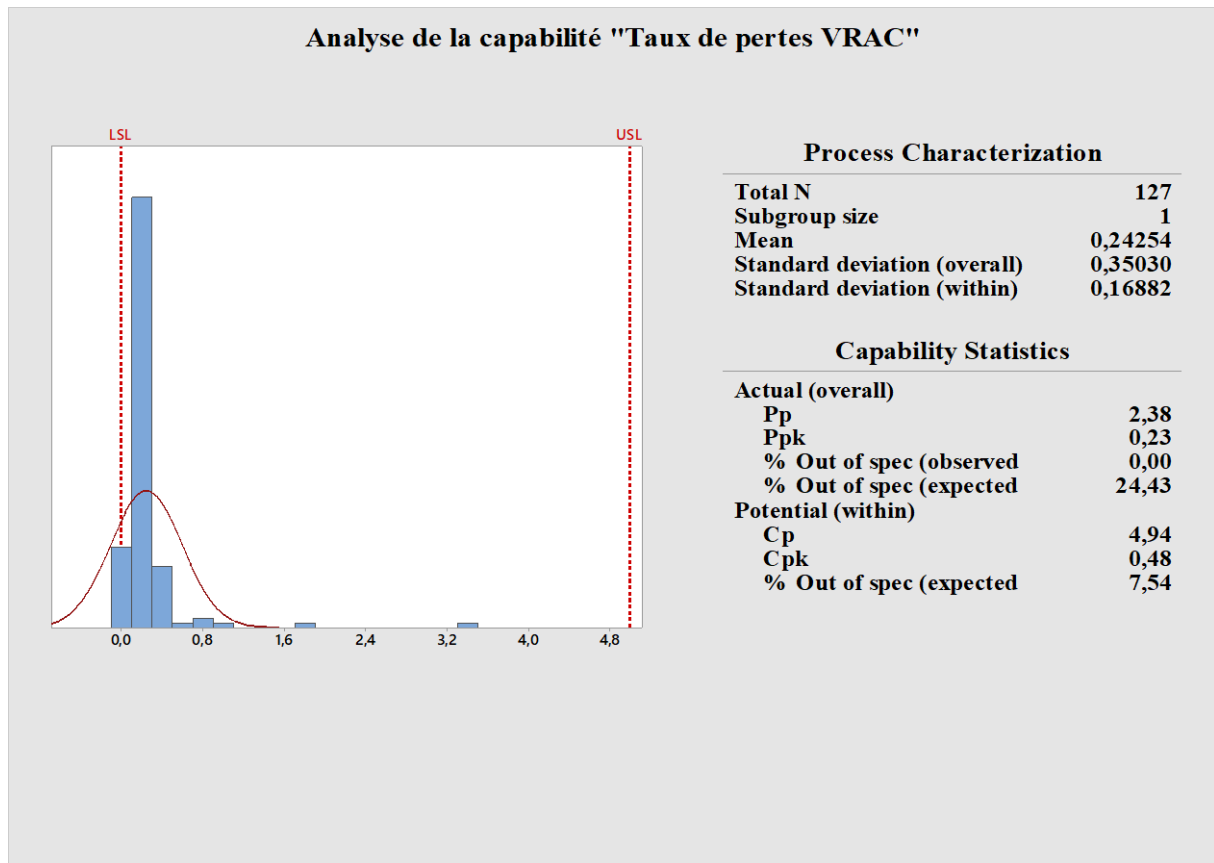
Process Characterization

Total N	127
Subgroup size	1
Mean	99,431
Standard deviation (overall)	0,50489
Standard deviation (within)	0,38887

Capability Statistics

Actual (overall)	
Pp	1,32
Ppk	1,04
% Out of spec (observed)	0,00
% Out of spec (expected)	0,09
Potential (within)	
Cp	1,71
Cpk	1,35
% Out of spec (expected)	0,00

Annexe H : Les histogrammes de capacité des taux de rentabilité



Remarque

La source des données présentées : Document interne RQP Dolyc 1g des lots fabriqués en 2020 et des dossiers de PF des lots fabriqués en 2021

Les graphiques sont élaborés par nous-même à l'aide de Minitab

Annexe I : Les digrammes spaghetti produit

Figure : Diagramme spaghetti du transport produit avant

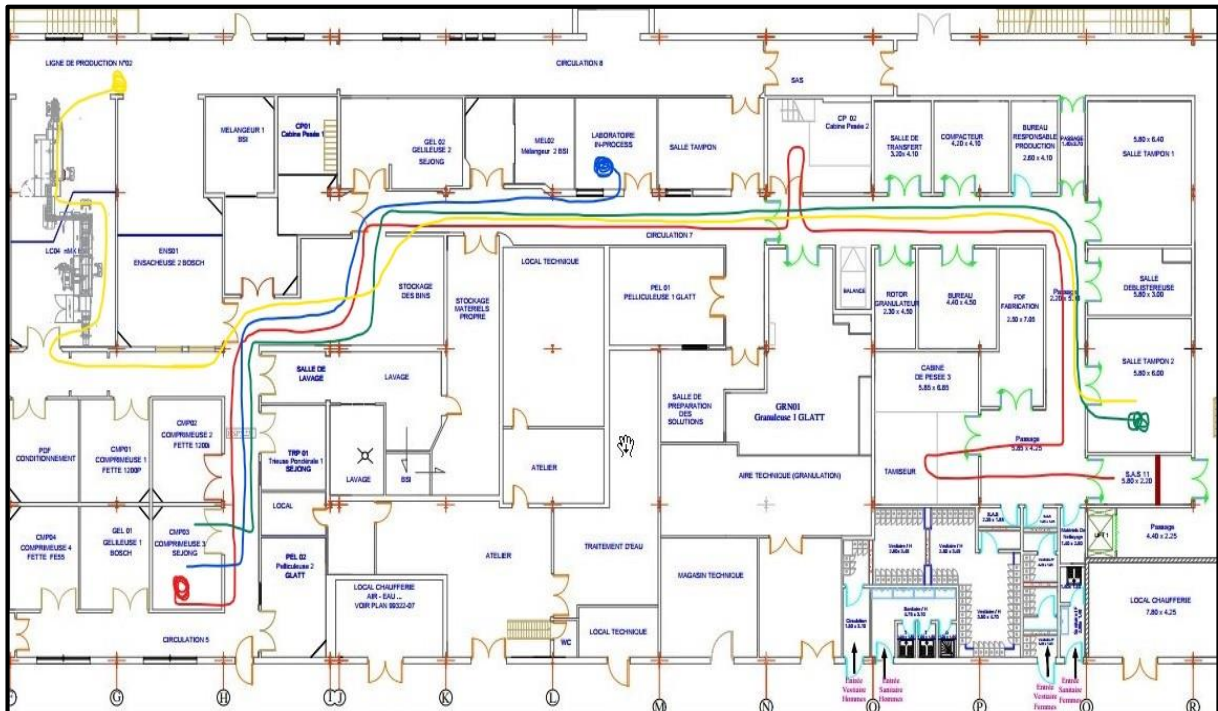
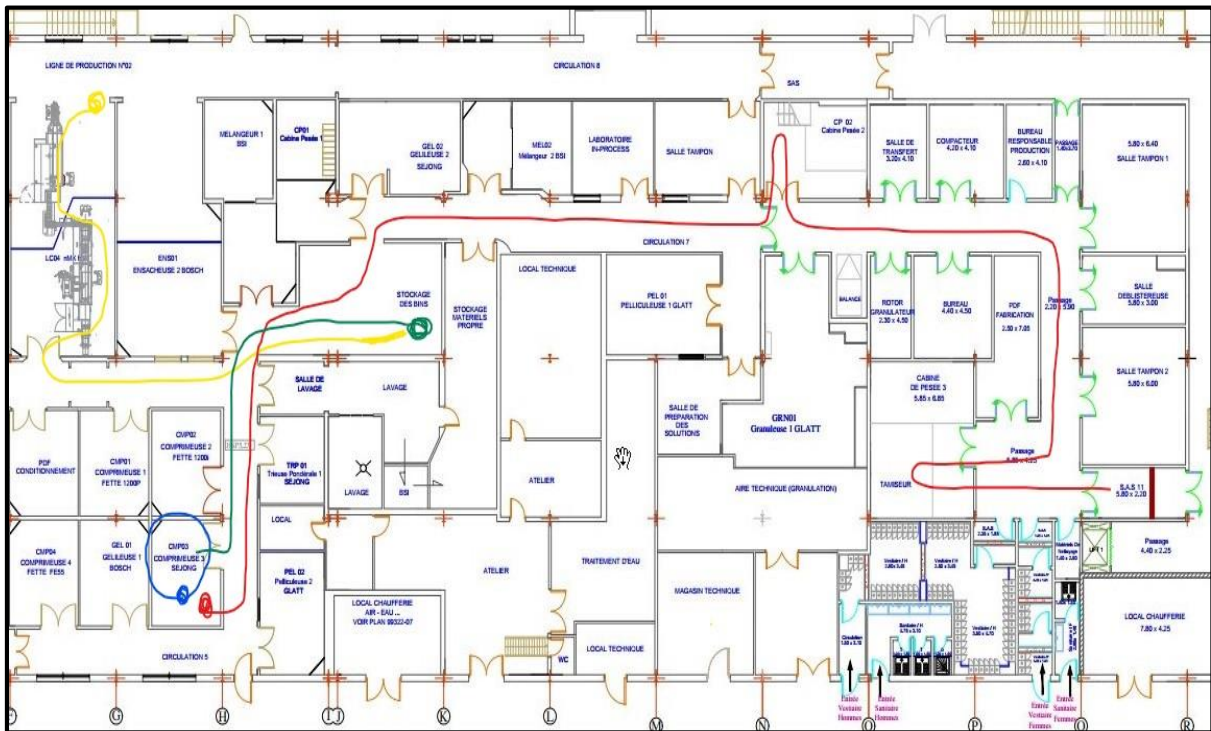


Figure : Diagramme spaghetti du transport produit après



Source : élaboré par nous même

- : MP (prémix paracétamol)
- : VRAC en plein compression
- : VRAC après compression, stock en cours en attendant le conditionnement
- : VRAC destiné au conditionnement

Glossaire

Glossaire

Des notions supplémentaires liées au domaine du Lean Management Six Sigma (Sources : Fontanille et al., 2010, p. 175 / Volck N., 2009, p. 97)

6 Sigma : Cette expression est employée pour décrire un système d'amélioration continue qui a deux caractéristiques principales. D'une part, l'organisation du kaizen s'appuie sur une structure de projets et sur une organisation « matricielle » de l'amélioration animée par des spécialistes. D'autre part, 6 Sigma utilise de façon approfondie les lois statistiques pour éliminer la variabilité des résultats obtenus. 6 Sigma fait référence à la formule mathématique de la capabilité qui utilise le rapport entre l'écart type d'un phénomène mesurable et sa tolérance, c'est le résultat d'un calcul statistique représentant un niveau de qualité de 3.4 défauts par million d'opportunités (soit un rendement théorique de 99,9997 %).

Andon : L'andon est le panneau d'affichage électronique de l'état de la production. On y trouve soit des informations sur les incidents qualité et sur les pannes soit le niveau d'avancement instantané de la production. Il permet aux supports et à l'encadrement de ne pas perdre de temps pour repérer les machines en situation anormale.

Auto-maintenance : L'auto-maintenance est l'une des pratiques recommandées par TPM. Elle a pour objectif la fiabilisation de l'équipement en utilisant l'opérateur dans la surveillance et l'entretien de sa machine. Elle impose de décrire avec minutie l'ensemble des activités de nettoyage, d'inspection, de lubrification et de petits entretiens sous la forme de programmes systématiques.

Autonomation : L'autonomation est un principe de conception des moyens de production qui permet à l'opérateur de se dégager d'une partie des opérations sans valeur ajoutée : la machine devient capable de contrôler elle-même sa qualité et de s'arrêter lorsqu'elle détecte une pièce mauvaise.

Carte de contrôle : outil graphique utilisé pour piloter les changements qui interviennent au sein d'un processus, en distinguant les variations inhérentes au processus des variations qui résultent d'une modification du processus (causes spéciales, impact souvent significatif)

Chantier lean : Un chantier lean est une activité d'amélioration menée sous la forme d'un projet utilisant toutes les compétences de l'entreprise pour remettre à plat les conditions de réalisation et de planification d'une partie des fabrications. Le chantier se définit par un périmètre physique, un périmètre produits/process et une équipe projet. La préparation méthodique et détaillée du chantier permet de garantir l'atteinte d'objectifs de réduction drastiques des pertes.

FIFO : Cette abréviation désigne un mode de fonctionnement des flux physique, dans lequel chaque pièce passe sur l'opération suivante dans son ordre d'arrivée dans la file d'attente. FIFO signifie first-in first-out (premier entré, premier sorti).

Flux poussé : Le flux poussé est un mode de pilotage des flux de production. La décision de transférer les pièces au procès aval appartient au processus amont, qui « pousse » ses pièces une fois faites. En général, ce mode de fonctionnement se traduit par un manque de contrôle des en-cours et des ordres de passages.

Flux tiré : Le flux tiré est un type de pilotage des flux de production. Son principe est de ne pas déclencher de production ni de mouvement de pièce tant que le client (ou le process aval) n'a pas signalé une consommation.

Lead time, temps de passage, temps de défilement : Le lead time est le temps qui s'écoule entre deux points de contrôle du flux de production, par exemple (et en général) entre l'arrivée des matières premières sur le quai de réception et le départ des produits finis vers le client.

Ligne : La ligne désigne un type d'implantation dans lequel les équipements d'une gamme de fabrication sont disposés à proximité les uns des autres, en ligne droite, ou en U. Le nombre d'opérateurs sur la ligne est un standard fixe. La ligne compense les variations de la demande par du stock et par l'ajustement du temps d'ouverture.

Taux de rendement synthétique (TRS) : Le taux de rendement synthétique mesure la performance des équipements, ou des ensembles d'équipements. Il se calcule comme le rapport entre le temps utile (qu'il aurait fallu dépenser dans des conditions nominales pour réaliser la même production) et le temps d'ouverture.

TPM : TPM est un système de management centré sur le maintien des performances de l'usine, et en particulier de ses équipements. TPM propose d'organiser les activités des exploitants autour de quelques grands principes, dont les principaux sont la mesure et la réduction des pertes majeures de productivité (le TRS), l'auto-maintenance, la maintenance préventive, et la formation.

Valeur ajoutée : Les activités à valeur ajoutée sont celles pour lesquelles le client serait prêt à payer. Au sens strict, ce sont les activités qui ajoutent de la valeur au produit. En fabrication, ce sont les opérations qui transforment la matière, (par opposition aux activités à « non-valeur ajoutée » : temps d'attente, de recherche, pannes informatiques...)

VSM : Le value stream mapping (VSM) ou cartographie du flux de la valeur, ou encore MIFA (material and information flow analysis) est une représentation formalisée des flux de matière et des flux d'information dans l'usine ou entre sites. Il fait partie des activités de diagnostic et de préparation des chantiers lean.

Glossaire

Des notions supplémentaires liées à la qualité dans le secteur pharmaceutique (Source : Guide BPF, 2020)

Action corrective : Action visant à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une situation indésirable.

Action préventive : Action visant à éliminer la cause d'une potentielle non-conformité ou d'une autre situation potentielle indésirable. L'action préventive est entreprise pour empêcher l'occurrence tandis que l'action corrective est entreprise pour empêcher la récurrence.

Article de conditionnement : Tout matériel destiné à protéger l'intermédiaire ou la substance active pendant le stockage ou le transport.

Assurance qualité (AQ) : L'ensemble de toutes les dispositions prises avec les objectifs de s'assurer que toutes les substances actives sont de la qualité requise pour leur usage prévu, et que des systèmes qualité sont maintenus.

Campagne de fabrication : fabrication d'une série de lots d'un même produit en séquence, pendant une période de temps donnée, suivie d'un respect strict des mesures de contrôle préétablies avant de passer à un autre produit. L'utilisation du même équipement pour différents produits est possible, à condition de prendre des mesures de contrôle appropriées

Contrôle de la qualité (CQ) : Vérification ou contrôle de la conformité aux spécifications.

Critique : Décrit une étape de procédé, une condition du procédé, une exigence de contrôle, ou tout autre paramètre ou point pertinents qui doivent être maîtrisés à l'intérieur de critères prédéterminés pour garantir que la substance active est conforme à ses spécifications.

Dossier de spécifications du produit : dossier contenant, ou faisant référence à des fichiers contenant, les spécifications, instructions et autres informations nécessaires à la fabrication d'un médicament expérimental et à la certification des lots.

Ecart : Déviation par rapport à une instruction approuvée ou à un standard établi.

Fabrication : Toutes les opérations de réception des matières, de production, de conditionnement, de reconditionnement, d'étiquetage, de ré étiquetage, de contrôle de la qualité, de libération, de stockage, de distribution des substances actives ainsi les contrôles associés.

Indicateurs de performance : Valeurs mesurables utilisées pour quantifier des objectives qualités illustrant la performance d'une organisation, d'un processus ou d'un système. Dans certaines régions, le terme «mesures des performances» peut aussi être utilisé.

Lot : Quantité spécifiée de matière produite par un procédé ou une série de procédés, de telle sorte qu'elle soit homogène à l'intérieur de limites spécifiées. En cas de production continue, un lot peut correspondre à une fraction définie de la production. La taille du lot peut être définie soit par une quantité fixée, soit par la quantité produite pendant un intervalle de temps fixé.

Management des risques qualité : Un processus systématique pour l'évaluation, le contrôle, la communication et la révision des risques relatifs à la qualité d'un médicament, tout au long de son cycle de vie. (ICH Q9)

Matière : Terme général utilisé pour désigner les matières premières (matières premières de départ, réactifs, solvants), les adjuvants de procédé, les intermédiaires, les substances actives, les articles de conditionnement et d'étiquetage.

Matière première : Terme général utilisé pour désigner les matières premières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des intermédiaires ou des substances actives. .

Numéro de lot : Combinaison unique de chiffres, de lettres et / ou de symboles qui identifie un lot et à partir de laquelle la traçabilité de la production et de la distribution peut être établie.

OOS ou valeurs Out of Spécification : En dehors de la spécification ; correspond aux limites réglementaires, calculé à partir de la valeur cible. Un produit OOS est un produit non conforme.

OOT ou valeurs Out of Trend : En dehors de la tendance ; correspond aux limites du procédé normal. Au-delà de ces limites, on considère que le processus a dérivé, et donc des actions sont à prendre pour arrêter cette dérive puisque les probabilités de produire des produits non conformes ont augmenté.

Procédure : Description documentée des opérations à réaliser, des précautions à prendre et des mesures à appliquer, directement ou indirectement liées à la fabrication d'un intermédiaire ou d'une substance active.

Production : Toutes les opérations mises en œuvre dans la préparation d'une substance active, depuis la réception des matières, en passant par le procédé et jusqu'au conditionnement de la substance active.

Protocole de validation : Plan écrit précisant comment la validation doit être conduite et définissant les critères d'acceptation. Par exemple, le protocole pour un procédé de fabrication identifie les équipements du procédé, les limites des paramètres critiques ou les limites opératoires critiques, les caractéristiques du produit, l'échantillonnage, les données de contrôle à collecter, le nombre de lots de validation, et les résultats acceptables pour les contrôles.

Zone : une « zone » est un espace. Un ensemble spécifique de locaux dans un bâtiment, associé à la fabrication d'un seul produit ou de produits multiple et possédant un système de traitement de l'air commun, est considéré comme une seule zone.