



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

**En vue de l'obtention d'un Master Professionnel
En « Management par la Qualité »**

**Amélioration du contrôle de la contamination croisée en industrie
pharmaceutique par l'approche Lean six sigma
Cas : unité de production industrie EL KENDI**

Soutenu le 14/06/2023

Elaboré par :
OUAISSA Lilya

Membres du jury

Président :
Dr. TOUMI Djamila

Examineur :
Dr. BELIMANE Wissam

Encadrant :
Dr. ZEROUTI Messaoud

Année Universitaire : 2022/2023

Dédicaces

À la mémoire de celui qui est le plus cher à mon cœur,

À la lumière de mes jours ma très chère mère,

À toute ma famille, mes proches et mes amis.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre soutien inconditionnel, vos encouragements et votre confiance qui ont été une source de motivation pour donner le meilleur de moi-même.

OUAISSA Lilya.

Remerciement

Louange à Allah, le Tout-Puissant, le Miséricordieux, qui m'a accordé la force, la patience, la volonté et le courage nécessaires pour mener à bien ce modeste travail. Sans Lui, rien de tout cela n'aurait été possible.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à Dr. ZEROUTI Messaoud pour avoir accepté d'encadrer et d'orienter ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour l'opportunité qui m'a été offerte d'effectuer mon stage et d'élaborer mon mémoire de fin d'études au sein de l'entreprise El KENDI. Cette expérience a été extrêmement enrichissante et formatrice.

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance à Monsieur BELAKCEM Mourad, mon directeur de stage, pour son encadrement, pour sa disponibilité et surtout pour ses précieux conseils et encouragements.

Je souhaite également exprimer mes remerciements à toute l'équipe du département de validation de l'industrie El KENDI. J'aimerais remercier individuellement chaque membre de l'équipe pour leur bienveillance, leur aimable aide et leur précieuse contribution à la réussite de mon stage.

J'adresse mes sincères remerciements à mes enseignants pour leur partage de connaissances et leur disponibilité.

Liste des Tableaux

Tableau 1: Les questions du QQQQCCP.....	20
Tableau 2 : Tableau représentatif des brainstorming réalisés	31
Tableau 3 : Tableau représentatifs des profils des interviewés et le déroulement des entretiens	39
Tableau 4: Résumé les questions de l'outils QQQQCCP.....	40
Tableau 5 :Critique pour la qualité CTQ.....	41
Tableau 6 : Diagramme SIPOC de processus.	43
Tableau 7: Plan d'action relatif à l'amélioration de contrôle de la contamination croisée.	55
Tableau 8:Classification des salles blanches selon BPF.	80
Tableau 9 : Classification des salles blanches selon la norme ISO 14644.....	80
Tableau 10 : Le taux de brassage de la salle blanche.....	80

Liste des Figures

Figure 1 : Temple de Toyota les principes de Lean	14
Figure 2 : Niveau Six sigma	15
Figure 3 : Complémentarité Lean et Six sigma	16
Figure 4 : La méthode DMAIC	19
Figure 5 : Les cartes de contrôle	22
Figure 6 Diagramme d'Ishikawa.	24
Figure 7: Les 5 Pourquoi	25
Figure 8: Instrument LASER III Aérosol Particule Counter 350 L	32
Figure 9 : EL KENDI PHARMACEUTICAL MANUFACTURING COMPANY.....	35
Figure 10 : Carte de contrôle I-MR des valeurs de OQ pour les particules $\geq 0.5\mu\text{m}$	45
Figure 11 : Carte de contrôle I-MR des valeurs de OQ pour les particules $\geq 5\mu\text{m}$	46
Figure 12: Carte de contrôle I-MR des valeurs de PQ pour les particules $\geq 0,5 \mu\text{m}$	47
Figure 13: Carte de contrôle I-MR des valeurs de PQ pour les particules $\geq 5 \mu\text{m}$	47
Figure 14 : Capabilité process de PQ pour les particules $\geq 0.5 \mu\text{m}$	48
Figure 15: Capabilité process de PQ pour les particules $\geq 5 \mu\text{m}$	49
Figure 16: Carte de contrôle I-MR pour les particules $\geq 0.5 \mu\text{m}$	50
Figure 17: Carte de contrôle I-MR pour les particules $\geq 5\mu\text{m}$	50
Figure 18: Capabilité process pour les particules $\geq 0.5 \mu\text{m}$	51
Figure 19: Capabilité process pour les particules $\geq 5 \mu\text{m}$	52
Figure 20 : Diagramme d'Ishikawa	53
Figure 21 : L'arbre des causes	54
Figure 22: L'arbre des causes	54
Figure 23 : Organigramme de l'entreprise EL KENDI pharmaceutical manufacturing company	76
Figure 24: Résultats de comptage particulaire des salles blanches	82

Liste des Abréviations

6M : Main-d'œuvre, Milieu, Méthode, Matières premières, Moyens, Mesure.

AMDEC : Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité.

AQ : Assurance qualité.

BPF : Bonnes pratiques de fabrication.

CAPA : Action Corrective et Action Préventive.

cGMP: Current Good Manufacturing Practices.

Cp : capacité globale du processus

Cpk : capacité globale en fonction de la dispersion

CTA : Centrale de traitement d'air.

CTQ : critiques pour la qualité

DCI : Dénominations Communes Internationales.

DMADV: Define, Measure, Analyze, Design et Verify.

DMAIC : Définir, mesurer, analyser, innover, contrôler.

EMA : L'Agence européenne des médicaments.

FDA: Food and Drug Administration.

HEPA: High Efficiency Particulate Air.

HVAC : Heating, Ventilation, and Air Conditioning, ou Chauffage, Ventilation et Climatisation.

I-MR: Individual-Moving Range.

ISO : Organisation internationale de normalisation.

JIT: Just a temps.

LSI/LSL : limite de spécification inférieur.

LSS/USL : limite de spécification supérieur.

META : Moyen-Orient, la Turquie et l'Afrique du Nord.

OQ : Qualification opérationnel.

OSD : Oral Solid Dosage.

PDCA: Plan, Do, Check, et Act.

PQ : Qualification de la performance.

QOOQCCP : Qui ? Quoi ? Où ? Quand Combien ? Comment ? Pourquoi ?

SIPOC: Supplier, Input, Process, Output, Customer.

SOP : Procédures Opérationnelles Standard.

TPM : Maintenance Productive Totale,

TPS: Toyota Production System.

TQM : Total quality management, gestion de la qualité totale.

TRS : Taux de rendement synthétique.

UE: Union Européenne.

VOC : la voix du client.

VSM : la cartographie de la chaîne de valeur.

Table des Matières

Dédicaces	I
Remerciement	II
Liste des Tableaux	III
Liste des Figures	IV
Liste des Abréviations	V
Table des Matières	VII
Résumé	IX
Abstract	X
ملخص	XI
Introduction Générale	1
1. Contexte et intérêt de thème	2
2. Objectif de l'étude	3
3. Problématique.....	3
4. Méthode.....	3
5. Plan de mémoire	4
Chapitre 01 : CADRE THEORIQUE	5
Section 01 : La revue de littérature	6
Section 02 : Cadre conceptuel.....	12
Fondements théoriques du Lean Six Sigma	12
2.1. La Philosophie Lean	12
2.2. La Méthode Six Sigma.....	14
2.3. Démarche Lean Six Sigma.....	16
2.3.1 Définition et origines de la démarche	16
2.3.2 Principes de base du Lean Six Sigma.....	17
2.3.3 Démarche DMAIC pour le déploiement de Lean six sigma	18
2.4. Contrôle de la contamination croisée dans les unités de production pharmaceutique 27	
Section 01 : Cadre Méthodologique.....	30
1. Approche qualitative	30
2. Approche quantitative	32
2.1 Méthodes et outils de la collecte des données.....	32
2.2 Méthode de traitement des données	33

Section 02 : Présentation de l'entreprise d'accueil	34
A. Groupe MS pharma.....	34
B. Entreprise EL KENDI.....	34
Section 01 : Présentation et analyse des résultats	39
1. Entretiens.....	39
2. Phase Définir	40
3. Phase Mesurer	44
4. Phase Analyser	52
5. Phase Innover (améliorer)	55
Section 02 : Discussion	57
Conclusion.....	61
Bibliographie.....	64

Résumé

Les industries pharmaceutiques sont confrontées à un environnement compétitif, l'adoption d'une démarche d'amélioration continue est une nécessité. Par ailleurs les autorités réglementaires imposent des contrôles stricts sur la production de médicaments afin d'assurer leurs sécurité, qualité et l'efficacité.

L'objectif principal de cette étude est d'appliquer la méthode Lean Six Sigma basée sur la démarche DMAIC pour améliorer le contrôle de la contamination croisée dans les salles de production de l'industrie pharmaceutique EL KENDI. La méthodologie utilisée combine des approches qualitatives à travers l'analyse documentaire et les entretiens semi-directives, et quantitative par constitution d'une base de données secondaire, en complément, on mène une mesure de paramètre d'étude, la concentration des particules dans les salles de production. Afin de compléter notre analyse ces données ont été traité à l'aide de logiciel Minitab.

Les principaux résultats ont permis d'évaluer la capabilité de process, et d'identifier les éventuelles causes de la contamination croisée, citons : la performance du système HVAC¹, les flux de personnel et de matériel, la fréquence de nettoyage. Ainsi que de proposer des actions correctives et préventives visant à renforcer le contrôle de la contamination croisée dans le but de se conformer aux exigences réglementaires.

Mots clés : Industrie pharmaceutique, Lean six sigma, DMAIC, Contamination croisée, Amélioration continue.

¹ HVAC : HVAC désigne le système de gestion de l'environnement intérieur d'un bâtiment, comprenant le chauffage, la ventilation et la climatisation.

Abstract

Pharmaceutical industries are facing a competitive environment, making the adoption of a continuous improvement approach a necessity. Furthermore, regulatory authorities impose strict controls on drug production to ensure their safety, quality, and effectiveness.

The main objective of this study is to apply the Lean Six Sigma methodology based on the DMAIC approach to improve cross-contamination control in the production areas of the EL KENDI pharmaceutical manufacturing company. The methodology used combines qualitative approaches through documentary analysis and semi-structured interviews, and quantitative approaches through the construction of a secondary database. In addition, a measurement of the study parameter, the concentration of particles in the production areas, was conducted. To complete our analysis, these data were processed using Minitab software.

The main results allowed for the evaluation of process capability, identification of potential causes of cross-contamination, including HVAC system performance, personnel and material flows, and cleaning frequency. Moreover, corrective and preventive actions were proposed to strengthen cross-contamination control in order to comply with regulatory requirements.

Keywords: Pharmaceutical industries, Lean six sigma, DMAIC, Cross-contamination, Continuous improvement.

تواجه الشركات الصيدلانية بيئة تنافسية شديدة، ومنه اعتماد نهج التحسين المستمر أمر ضروري. علاوة على ذلك تفرض السلطات التنظيمية ضوابط صارمة على انتاج الادوية لضمان سلامتها، جودتها وفعاليتها.

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تطبيق طريقة اللين ستة سيغما بناء على منهجية DMAIC لتحسين مراقبة التلوث في غرف الإنتاج لشركة EL KENDI لصناعة الادوية.

المنهجية المستخدمة في دراستنا، تجمع بين الأساليب النوعية من خلال تحليل المستندات و المقابلات شبه المنظمة، و الكمية من خلال انشاء قاعدة بيانات ثانوية، بالإضافة الى ذلك قمنا بقياس تركيز الجزيئات في غرف الانتاج. من أجل استكمال تحليلنا، تمت معالجة هذه البيانات باستخدام برنامج MINITAB.

أدت النتائج الرئيسية الى تقييم كفاءة العملية، تحديد اسباب التلوث المحتملة نذكر منها: أداء نظام HVAC ، تحركات العمال، تدفقات المواد الأولية وفعالية برنامج التنظيف.

بالإضافة الى ذلك، تمت التوصية بسلسلة من الاقتراحات والاجراءات التصحيحية والوقائية التي تهدف الى تعزيز نظام مراقبة التلوث بهدف الامتثال الى متطلبات التنظيمية.

الكلمات المفتاحية: الصناعة الصيدلانية، اللين ستة سيغما، DMAIC، التلوث، تحسين المستمر

INTRODUCTION GENERALE

1. Contexte et intérêt de thème

La qualité revêt une importance primordiale dans les industries pharmaceutique, notamment depuis l'harmonisation des pratiques et les lignes directrices par les autorités réglementaires (Haleem, Salem, Fatahallah, & Abdelfattah, 2013). Ces dernières imposent des contrôles stricts sur la production de médicaments afin d'assurer la sécurité, la qualité et l'efficacité des produits. En outre, les industries pharmaceutiques doivent se conformer aux exigences réglementaires de la région géographique où les médicaments sont fabriqués, ainsi qu'aux régimes réglementaires des pays où ils sont exportés ou commercialisés (McDermott, Sony, Antony, & Daly, 2022).

En Algérie selon l'article trois du décret exécutif n° 22-247 du Aouel Dhou El Hidja 1443 correspondant au 30 juin 2022, relatif aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Qui énonce que tous les produits pharmaceutiques doivent être fabriqués conformément aux règles des bonnes pratiques de fabrication (Guide des bonnes pratiques de fabrication, 2022). Il est donc essentiel que chaque industrie du secteur pharmaceutique développe et mette en œuvre une stratégie afin d'assurer que les médicaments qu'elle produit répondent aux exigences et normes de qualité nécessaires.

L'environnement de production dans l'industrie pharmaceutique est un facteur essentiel pour assurer la qualité du produit fabriqué. L'importance d'un environnement contrôlé va au-delà des simples exigences légales pour le secteur pharmaceutique en raison de la spécificité du médicament et de son impact sur le patient (Bongiraud, 2021).

Par ailleurs, dans un contexte hautement réglementaire et un environnement concurrentiel, les entreprises cherchent à accroître l'efficacité de leurs processus et à améliorer leurs performances opérationnelles et financières. La qualité est un aspect primordial notamment quand il s'agit d'un produit qui touche la santé des patients, par conséquent les entreprises pharmaceutiques adoptent des méthodes et démarches qui leurs permettent de mieux gérer le contrôle de la qualité de leurs produits (Elafri, Jordan, Bertrand, & Maleh, 2022) (Petruscha, Sieckmann, Menn, & Kohl, 2019).

Dans ce propose, Lean Six Sigma est considérée comme l'une des méthodes les plus efficaces, qui permet aux entreprises de prendre des mesures proactives de gestion et de résolution des problèmes (Alkunsol, Sharabati, AlSalhi, & El-Tamimi, 2017).

L'application de la méthode Lean Six Sigma repose sur l'analyse des défauts et des variations, en commençant par l'identification des éléments critiques pour la qualité d'un processus, jusqu'à la proposition de suggestions d'améliorations. (Kartika, et al., 2020).

2. Objectif de l'étude

Dans les industries pharmaceutiques, le contrôle de l'environnement de production, spécifiquement le contrôle de la contamination croisée constitue une exigence pour assurer la qualité et la sécurité de médicament, comme décrit dans les directives de la FDA² américaine (cGMP) et les bonnes pratiques de fabrication (BPF) de l'UE³ (Sargent, et al., 2016).

L'objectif principale de notre étude est d'appliquer la méthode Lean six sigma au sein de l'industrie pharmaceutique EL KENDI pour améliorer le contrôle de la contamination croisée dans les salles de production, et de trouver des moyens efficaces pour la maîtriser.

3. Problématique

Partant de contexte de notre recherche et en s'inspirant des travaux de (Meenakshisundaram, Nayakappa, Prasanna, & Mehrotra, 2020) et (Montororing, Widyantoro, & Muhazir, 2022) , nous avons formulé notre question de recherche comme suite : « **Comment peut-on améliorer le contrôle de la contamination croisée au niveau de l'unité de production pharmaceutique en mettant en œuvre l'approche Lean Six Sigma ?** »

4. Méthode

Dans le cadre de cette étude, nous avons adopté une méthodologie mixte qui implique l'utilisation d'une variété d'outils et de méthodes, en combinant une approche qualitative et quantitative. Pour l'analyse qualitative nous avons collecter des informations à partir du système documentaire de l'entreprise et afin d'avoir le maximum d'informations, nous avons mené des entretiens semi-directifs avec les personnes concerné. Pour l'analyse quantitative, nous avons constitué une base de données secondaire en utilisant la documentation disponible de l'entreprise. En complément, nous avons procédé à la mesure de notre paramètre d'étude, à savoir la concentration des particules dans les salles de production. Afin de compléter notre analyse ces données ont été traité à l'aide de logiciel Minitab.

² FDA : L'agence américaine responsable de la réglementation des aliments, des médicaments, des produits cosmétiques, des dispositifs médicaux et des produits du tabac aux États-Unis.

³ UE : Désigne l'Union européenne, une organisation politique et économique composée de 27 pays membres situés principalement en Europe.

5. Plan de mémoire

Afin de répondre à la question de recherche et atteindre l'objectif de notre étude nous allons structurer notre mémoire en trois chapitres :

- Le premier chapitre intitulé cadre théorique, est composé de deux sections dont la première sera consacrée à la présentation de la revue de littérature qui donnera un aperçu sur les études précédentes de l'application de Lean six sigma. Tandis que la deuxième sera pour le cadre conceptuel qui illustre les principaux concepts théoriques de notre étude.
- Le deuxième chapitre intitulé cadre méthodologique et organisationnel, il est ainsi constitué de deux sections la première a pour objectif de présenter la méthodologie de la recherche, et la deuxième sera consacrée aux présentations de l'entreprise d'accueil EL KENDI PHARMACEUTICAL MANUFACTURING COMPANY.
- Le troisième chapitre de notre mémoire intitulé résultat et discussion, il sera constitué de deux sections, en premier lieu nous allons présenter et analyser les résultats obtenus de la mise en œuvre de la démarche Lean six sigma au sein de l'entreprise EL KENDI, ensuite la seconde section traite la discussion de ces résultats.
- Enfin nous allons terminer par une conclusion générale qui résume les principaux résultats de notre étude ainsi que les limites et recommandations proposées.

Chapitre 01

CADRE THEORIQUE

Section 01 : La revue de littérature

Cette section sera consacrée à la présentation d'une revue de littérature portant sur l'utilisation des approches Lean et Six Sigma pour améliorer la performance des entreprises industrielles de manière générale avec intention particulière sur le domaine pharmaceutique.

L'environnement économique en perpétuelle concurrence incite les entreprises à améliorer leur performance. Par conséquent, ces dernières ont déployé des stratégies pour parvenir à une amélioration continue de la qualité en appliquant la Gestion de la Qualité Totale (TQM) (Srinivasan, Muthu, Devadasan, & Sugumaran, 2016).

Plusieurs autres méthodologies et outils ont également été développés dans le même contexte, tels que Lean et Six Sigma (Sony, Antony, & Naik, 2020). Les deux approches sont devenues populaires en raison de leur impact positif sur la qualité et la productivité des entreprises (Scheller, Sousa-Zomer, & Miguel, 2017).

Le Lean a été développé par Taiichi Ohno en 1988 dans le secteur automobile japonais, et est connue comme étant une stratégie de gestion axée sur l'amélioration continue, la création de valeur pour le client final et l'élimination de gaspillage (Ellioua & Benamer, 2021). Le concept de Lean Management a été introduit dans le monde occidental en 1991 par **Womack, Jones & Roos (1990)** dans leur livre intitulé "The Machine That Changed World" (Parmar & Desai, 2019).

En 1980, Bill Smith de Motorola a inventé la méthode Six Sigma en tant qu'outil d'amélioration continue de la qualité qui mesure la variation des processus sur la base de techniques statistiques (Jagdeep, Harwinder, Deepinder, & Virender, 2017). Le terme "Lean Six Sigma" a été initialement introduit au début des années 2000. En intégrant le concept des principes Lean et la méthodologie DMAIC (définir, mesurer, analyser, améliorer et contrôler) de Six sigma (Sony, Antony, & Naik, 2020). Des études se sont concentrées sur la mise en œuvre des principes du Lean management et Six sigma dans différents secteurs pour démontrer la polyvalence de l'approche. (Ellioua & Benamer, 2021).

L'étude de **Ahsan, Ratul, & Shamsuddin (2022)** a mis en évidence l'application de Lean management via la cartographie de la chaîne de valeur (VSM) dans une entreprise d'étiquetage et d'emballage au Bangladesh, afin d'améliorer la performance globale de l'organisation et de généraliser les résultats obtenus à l'ensemble des entreprises similaires. Les données de cette étude ont été collectées pendant un an (2021), les six premiers mois (janvier à juin) étant considérés comme la situation avant la mise en œuvre des outils de la méthode Lean, et les six derniers mois (juillet à décembre) pendant la mise en œuvre. Pour la comparaison de certaines performances, il a été identifié que l'application de l'approche Lean sur le processus de fabrication a permis de réduire le temps d'attente de 9,6%. Cependant, la réduction des délais était toujours considérée comme un défi. Ils ont aussi constaté une amélioration de la qualité par une minimisation des défauts 83%. Ce qui a permis de conclure que l'adoption d'une démarche Lean a permis une meilleure production avec une qualité optimale.

Selon **Elafri, Jordan, Bertrand, & Maleh (2022)**, le Lean Management est l'outil le plus puissant et le plus simple pour créer de la valeur et éliminer le gaspillage dans toute organisation, le Lean vue comme une méthode peut être adapté dans tous les domaines.

Par ailleurs, des recherches antérieures se sont intéressées à l'impact de la méthode Six Sigma sur la performance des entreprises. **Uluskan (2021)** a exploré les avantages et les inconvénients de Six Sigma en examinant les perceptions des organisations sur leur mise en œuvre, ainsi que son impact sur les diverses dimensions de la performance organisationnelle : la performance financière, la performance des employés, la performance des processus et la satisfaction des clients. En outre, les attentes à l'égard de la mise en place de Six Sigma ont été analysée dans cette étude, qui a examiné l'expérience des entreprises de divers secteurs concernant la mise en œuvre de Six Sigma.

Les résultats obtenus ont permis d'identifier les types de projets Six Sigma communément utilisés : 83.3% des projets six sigma ont été implémenté pour l'amélioration de l'efficacité et 66.6% ont été mis en œuvre pour l'amélioration des processus. En effet, cette étude a affirmé que Six Sigma a un impact positif sur les diverses dimensions de la performance, non seulement sur les résultats financiers mais également sur de nombreux aspects de la performance, tels que la performance des processus et la satisfaction client.

Jagdeep, Harwinder, Deepinder, & Virender (2017) ont piloté un projet de mise en place de la méthode Six Sigma en appliquant la démarche DMAIC (pour Définir, Mesurer, Analyser et Contrôler) dans une industrie du nord de l'Inde dans le but d'améliorer la qualité du produit et de réduire la variabilité du processus. Leur produit souffrait d'un taux de rejet élevé en raison de processus défectueux. Une panoplie d'outils a été utilisée dans chaque phase : brainstorming pour analyser le problème, l'analyse des causes profondes a été effectuée sur les caractéristiques critiques pour la qualité (CTQ) du produit concerné, afin de trouver la racine et les causes du problème, le diagramme de Pareto et le diagramme d'Ishikawa ont été utilisés.

Après l'implémentation de Six Sigma, les résultats ont révélé que le taux de rejet a été réduit de 8,27 % à 4,81 %, une augmentation significative du niveau sigma de 2,89 à 3,16 et le rendement du processus est passé de 91,73 % à 95,19 %.

Sachin & Dileplal (2017) rend compte d'un projet d'implémentation de la méthode six sigma afin de minimiser les défauts constatés dans le processus de fabrication dans l'industrie de fonderie. Dans cette étude, la méthode six sigma a été appliquée à travers une approche structurée sur cinq phases (Définir, Mesurer, Analyser, Améliorer et Contrôler). Dans chaque phase des outils spécifiques sont utilisés pour déterminer le problème, transformer les données en statistiques, puis générer des solutions pratiques. Après la mise en place de projet six sigma une amélioration de la performance de l'entreprise a été constatée. Les résultats montrent que le taux de rejet a diminué de 15.61% à 7.40%. De plus, ils ajoutent que la standardisation du processus est nécessaire pour l'optimisation des résultats à long terme.

D'autre part, une étude menée par **Nedra, Sejri, Chaabouni, & Cheikhrouhou (2019)** sur l'application de Lean six sigma dans une industrie de fabrication de textile en Tunisie a proposé une nouvelle méthodologie Lean Six Sigma pour améliorer les processus de l'industrie en s'appuyant sur la combinaison de deux approches qui sont le PDCA (Plan, Do, Check, and Act) et DMAIC (Définir, Mesurer, Analyser, Improver, and Contrôler). Le principe consiste à appliquer le PDCA à chaque étape de la démarche DMAIC pour garantir une amélioration continue des processus.

L'approche proposée est appliquée pour améliorer les indicateurs de performance du processus de fabrication : tels que le niveau sigma de processus (Z), la capacité de processus (C_p) et le temps de cycle. Les résultats ont montré que le niveau sigma est passé de 1,45 à 3,85 et que l'indice de capacité du processus C_p a été augmenté de 0,5 à 1,3. Cette étude a permis de développer une nouvelle méthodologie basée sur l'intégration de deux approches, PDCA et DMAIC, afin d'améliorer l'efficacité du système et d'assurer l'amélioration continue.

En ce sens, **Saryanto, Purba, Trimarjoko & Fatahillah (2020)** ont mené une étude dans une industrie de poids lourds afin de réduire le taux des produits défectueux et améliorer leur processus de fabrication à travers la mise en place de la méthodologie six sigma en suivant l'approche en cinq étapes DMAIC. Décrire le problème dans la première étape, en suite mesure la performance ou le niveau de sigma du processus, analyser les causes et les facteurs de défaillance, déterminer l'ensemble des actions pour réduire les défauts et améliorer la qualité des produits. La dernière étape consiste d'évaluer et contrôler des résultats après l'amélioration. Les résultats de cette étude montrent une réduction des produits défectueux avec un pourcentage de 7.03% et une amélioration de niveau de capacité/sigma de processus de 1.3 à 2.4 sigma.

Étant l'une des industries plus strictement réglementées, les industries pharmaceutiques accordent une grande attention au contrôle de la qualité de leurs produits, ce qui oblige ces industries à introduire de nouvelles approches techniques et processus d'amélioration continue qui leur permettant d'être plus productive et compétitives (Petruscha, Sieckmann, Menn, & Kohl, 2019). Cependant, le Lean Six sigma est un ensemble d'outils efficaces qui leur permet de gérer la stabilité et accroître l'efficacité de leurs processus (Januszek, Macuvele, Friedli, & Netland, 2022).

Une étude élaborée par **Alkunsol, Sharabati, AlSalhi, & El-Tamimi (2017)** sur les pratiques de Lean six sigma dans les industries pharmaceutiques jordaniennes en utilisant une méthode quantitative à partir d'un questionnaire sur un ensemble de 120 cadres travaillant dans 14 industries. Les résultats de l'étude ont été traités par le logiciel SPSS 20. Les résultats indiquent que la relation entre les pratiques Lean Six Sigma et la performance de l'entreprise est forte. De plus ils démontrent que l'application de la méthode a effet significatif sur l'amélioration de la performance des industries pharmaceutiques.

Dans leur étude, **Purwanto, et al. (2020)** analysent l'effet de l'application de la méthode six sigma sur la performance de l'industrie pharmaceutique. Cette étude a été portée sur 15 industries pharmaceutiques qui ont mis en place la méthode six sigma depuis 5 ans. Les résultats révèlent que la méthode six sigma basée sur une démarche DMAIC favorisera l'amélioration des performances de l'industrie pharmaceutique.

Meenakshisundaram, Nayakappa, Prasanna, & Mehrotra (2020) ont conduit un projet de mise en place de la méthode six sigma afin d'améliorer le processus de production dans une entreprise en Inde spécialisée dans la fabrication des médicaments. L'objectif était de réduire la quantité de perte de matériau dans l'une des lignes de production de comprimés à travers la démarche DMAIC en utilisant un ensemble d'outils dans chaque phase.

Pour Définir le problème, le diagramme SIPOC, Pareto et le brainstorming ont été utilisés. La phase mesurer consiste à documenter le processus, tandis que les causes de perte de matériau ont été détaillées en utilisant le diagramme d'Ishikawa dans la phase Analyser. L'ensemble optimale de paramètres est capturé dans la phase innover. Enfin, afin d'avoir un contrôle sur le processus, des checklists de contrôle ont été établies. L'application de Six sigma a permis de réduire la quantité de 5.45 kg à 0.66 kg, et le niveau sigma de processus est passé de 3.68 à 4.07.

Une étude réalisée en Indonésie par **Kartika, et al (2020)** pour identifier l'avantage de l'adoption de l'approche Six Sigma dans les industries pharmaceutiques. Cette étude a été menée sur un échantillon de 382 directeurs d'industrie pharmaceutique, en utilisant une méthode quantitative à partir d'un questionnaire.

Selon les auteurs, l'application d'une approche Six Sigma comporte cinq phases, connues sous le nom DMAIC (Définir, Mesurer, Analyser, Innover (au sens Améliorer) et Contrôler), qui aident une industrie à résoudre ses problèmes et à faire développer ses processus.

L'étude a montré que l'application de Six Sigma à travers l'approche DMAIC a un impact significativement positif sur la performance de l'industrie et contribue à son amélioration. En effet, l'étude affirme que les avantages de l'adoption d'une approche Six Sigma dans l'industrie pharmaceutique sont d'améliorer ses performances, de réduire les coûts et d'augmenter l'efficacité, de réduire les temps de cycle et de minimiser les défauts.

La recherche de **Byrne, McDermott, & Noonan (2021)** vise à examiner l'application des méthodes et des principes de résolution de problèmes Lean Six Sigma dans une industrie pharmaceutique. Il s'agit d'une étude de cas d'une industrie qui a dû faire face à des retards dans les commandes des clients en raison d'une augmentation de la demande pendant la pandémie de COVID 19. Le temps d'arrêt de la ligne de conditionnement a été identifié comme le principal problème. L'objectif de l'industrie était d'introduire une technique de résolution des problèmes pour le réduire.

Les résultats de l'étude ont montré qu'après la mise en œuvre de la méthode de résolution de problèmes basée sur l'approche Lean Six Sigma, le retard de conditionnement a été réduit de (84%), le temps de cycle par lot s'est amélioré de (8,3%) ainsi que le temps de changement de la ligne de conditionnement a été réduit de (25%) et la disponibilité de la ligne s'est amélioré de (11%).

L'étude a conclu qu'une organisation peut augmenter la productivité, réduire les retards, les temps d'arrêt, éliminer le gaspillage et finalement raccourcir les délais de livraison aux clients en combinant des applications structurées d'outils de résolution de problèmes Lean Six Sigma. L'étude de **Montororing, Widyantoro & Muhazir (2022)** a porté sur l'application de la méthode six sigma au sein de PT KAEF, une industrie de fabrication des produits pharmaceutique en Indonésie qui a connue des problèmes liés a la qualité de leurs produits , les résultats de l'étude ont démontrées que après la mis en place de la démarche, le taux des défauts a été réduit de 2.26% a 0.93% et une amélioration de cacapabilité de processus a été contaté le niveaux de sigma a augmenté de 4.18 a 4.46.

Pour élaborer la revue de littérature de notre recherche, nous nous sommes particulièrement intéressés aux études portant sur la méthode Lean Six Sigma dans le secteur pharmaceutique et dans d'autres domaines. En ce sens, l'étude et l'analyse de différentes recherches portent sur l'application de Lean Six Sigma nous a permis de conclure que l'approche Lean Six Sigma basée sur la démarche DMAIC en utilisant un ensemble d'outils adaptés selon le contexte est la méthode la plus appropriée pour assurer l'excellence opérationnelle.

Cela nous a menés à déterminer la démarche à adopter pour mettre en œuvre efficacement l'approche Lean Six Sigma. Notre étude vise à appliquer l'approche Lean Six Sigma en se basant sur la démarche DMAIC et en utilisant des outils spécifiquement sélectionnés pour répondre aux besoins de chaque étape de la démarche dans une unité de production pharmaceutique.

Section 02 : Cadre conceptuel

La maîtrise de la qualité se base sur la recherche de l'amélioration de productivité. L'objectif est d'atteindre le zéro réclamation client. Pour cela, il est nécessaire de bien connaître leurs exigences et de traiter efficacement leurs réclamations (Babic, 2018).

Afin d'assurer la satisfaction des clients et l'amélioration les résultats opérationnels, certaines entreprises ont choisi d'adopter une approche globale en combinant le Lean Management avec la logique et la dynamique de progrès fournies par Six Sigma. Cette méthode est connue sous le nom de Lean Six Sigma. Elle utilise les méthodologies rigoureuses de Six Sigma pour améliorer les délais de production et réduire les déchets, tout en offrant une structure managériale solide (PILLET, 2013).

Fondements théoriques du Lean Six Sigma

2.1. La Philosophie Lean

Depuis son apparition, le Lean a été définis différemment par plusieurs auteurs, et aucune définition du Lean ne parvient à englober de manière concise sa réalité complexe (Demetrescoux, 2017).

Cependant, **Christian Hohmann**, expert Lean dans son ouvrage **LEAN MANAGEMENT (2012)**, lui donnera cette définition « *le lean est une approche systématique pour concevoir et améliorer les processus en visant un état idéal centré sur la satisfaction du client, par l'implication de l'ensemble des personnels dont les initiatives sont alignées par des pratiques et principes communs.* »

De plus, le Lean est une philosophie de management s'articule sur l'amélioration continue, qui interpelle l'engagement et l'implication de toute l'organisation (Ellioua & Benamer, 2021).

Le Lean vise à éliminer toute forme de gaspillage de temps, d'efforts et d'argent, en identifiant chacune des étapes des processus métiers, puis en améliorant ou éliminant celles qui ne créent pas de valeur. Bien que l'origine de cette démarche s'inscrive dans le monde industriel, le Lean offre nombreuses possibilités dans plusieurs domaines. (Hennoinn & Makhoulf, 2016)

Taïchi Ohno, père fondateur du Lean montre que la valeur ajoutée représente une partie du temps des opérateurs, le reste pouvant être qualifié de gaspillage. Dans cette optique il a identifié trois types de gaspillage : le premier type c'est Muda, qui se décline en sept catégories habituellement rencontrées : le Muda de surproduction, d'attente, de transport, de stock, de mouvement et gestes inutiles, de défaut ou rebut et Muda de processus ou la complexité inutile.

Le deuxième type est appelé Mura, qui concerne tout ce qui est irrégulier, variable ou inconstant. Enfin il s'agit de Muri, ce type regroupe tout ce qui est excessif qui génère une charge déraisonnable (Demetrescoux, 2017).

Selon **Ellioua & Benamer (2021)**, le Lean management est caractérisé par l'abondance de ces outils, parmi lesquels figurent notamment le Value Stream Mapping (VSM), les 5S, le Kanban, le Management visuel, le Just in- Time (JIT) et le Total productive maintenance (TPM). Ces derniers sont les plus utilisés.

Hohmann, dans son ouvrage **LEAN MANAGEMENT (2012)**, à illustrer que le Lean management permet à identifier ce qui est important et représente de la valeur pour les clients, et d'améliorer continuellement les processus qui délivre cette valeur. Pour parvenir à cela, la démarche Lean s'articule sur cinq principes :

1. Définir les attentes et les besoins ainsi que tous ce qui crée de la valeur pour le client.
2. Identifier le flux de valeur ainsi que les enchaînements d'opérations à valeur ajoutée dans l'entreprise qui servant à l'élaboration du produit et/ou du service.
3. Favoriser l'écoulement du flux et s'assurer que les activités créatrices de valeur se succèdent sans interruption dans le processus.
4. Tirer les flux, signifie que ne produire des biens ou des services que si le client l'a explicitement demandé, au rythme qu'il souhaite.
5. Viser la perfection qui consiste à supprimer les activités non créatrices de la valeur. Un processus parfait serait un processus exempt de tout gaspillage.

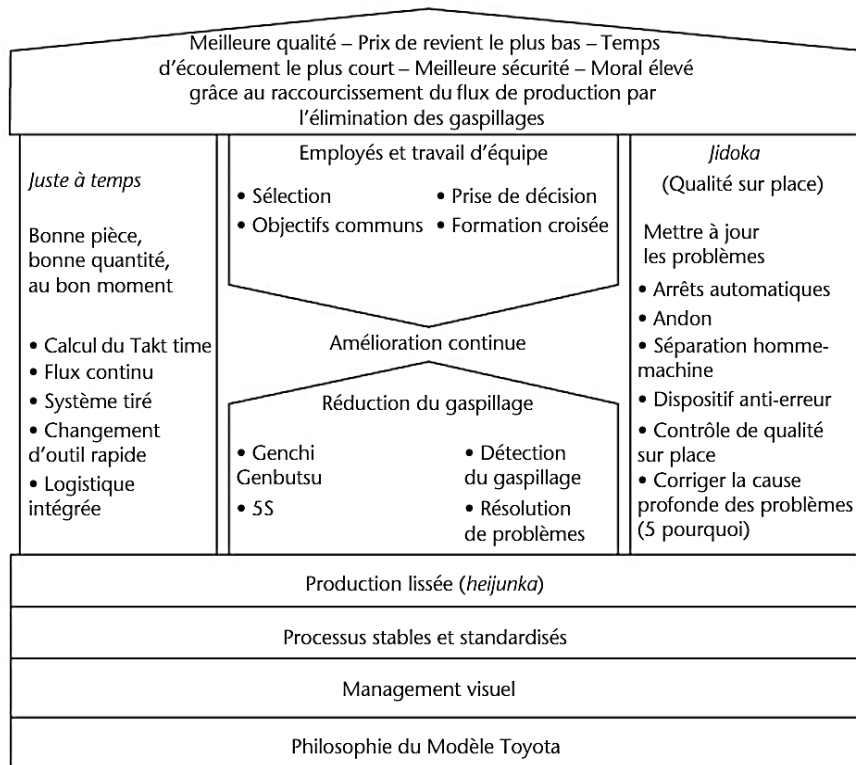


Figure 1 : Temple de Toyota les principes de Lean. (Demetrescoux, 2017)

Afin de réaliser ces objectifs, il est impératif de se baser sur plusieurs éléments clés, qui ont été présentés sous forme de maison ou de temple connue par a maison du Lean ou la maison du TPS (Toyota Production System) : est une représentation visuelle des éléments clés du Lean management ou du système de production de Toyota. Elle est composée de deux piliers principaux : le pilier de la qualité et le pilier de la productivité. Le pilier de la qualité vise à répondre aux exigences du client en fournissant des produits ou services de qualité, tandis que le pilier de la productivité vise à améliorer continuellement les processus de production pour éliminer les gaspillages et maximiser la valeur ajoutée (Babic, 2018).

2.2. La Méthode Six Sigma

Six Sigma est un outil statistique qui mesure la variation dans les processus. En tant que terme, elle a été présentée dans les années 1980 par Motorola dans un effort révolutionnaire pour réduire les défauts à un niveau de seulement quelques pièces par million.

Le système Six Sigma a acquis une grande réputation après son adoption par General Electric au milieu des années 1990 (Alkunsol, Sharabati, AlSalhi, & El-Tamimi, 2017).

L'expression « Six sigma » est employée pour désigner deux concepts liés entre eux. D'une part, le terme « Six Sigma » se réfère au concept statistique de la variabilité (c'est-à-dire la dispersion des données autour de la moyenne). D'autre part, « Six Sigma » est également associé à une approche basée sur un ensemble de principes qui impliquent l'utilisation d'un processus en cinq étapes appelé DMAIC (Aouag, 2016).

Le nom de cette méthode est dérivé de la lettre grecque « sigma » (σ). En statistiques, la lettre grecque sigma (σ) est utilisée pour représenter l'écart-type à une moyenne (la variabilité). Ainsi, le terme « Six Sigma » signifie littéralement « six fois l'écart-type » (Auzémery, 2016).

Lorsque la moyenne des données est alignée sur une cible, il est courant de trouver des valeurs qui se situent entre ± 3 écarts types (σ) de cette cible. Les limites naturelles du processus sont représentées par les valeurs [cible + 3σ] et [cible - 3σ]. Si une valeur sort de ces limites, il y a une forte probabilité que le processus ne soit plus centré sur la cible et qu'il nécessite donc d'être recentré (Auzémery, 2016).

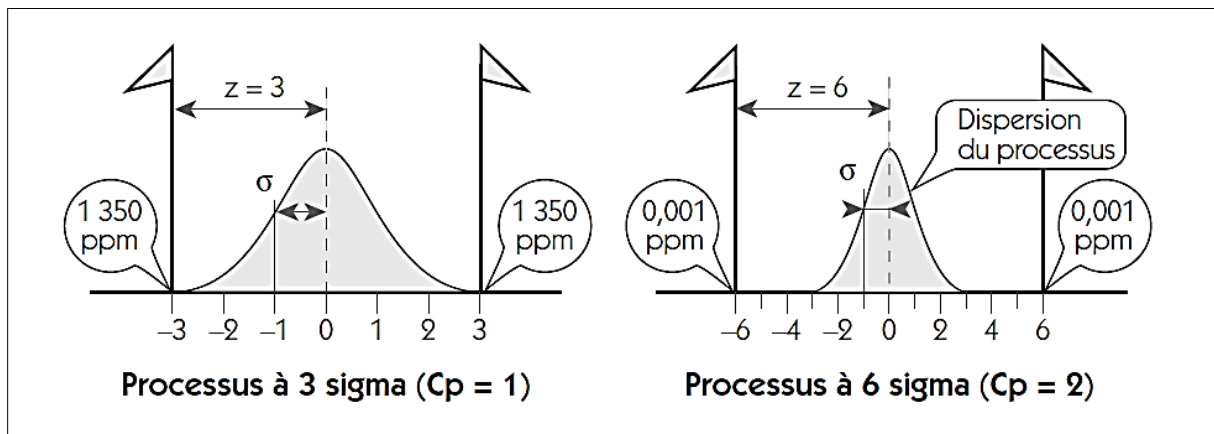


Figure 2 : Niveau Six sigma. (PILLET, 2013)

Afin de pouvoir progresser, il est essentiel de mesurer le niveau de qualité actuel et pouvoir d'établir un objectif vérifiable (Duret & Pillet, 2005). La méthode Six Sigma consiste à mesurer les défauts présents dans un processus afin de les éliminer de manière systématique et de s'approcher autant que possible de la perfection (Pascart, 2009).

Six Sigma représente un niveau de qualité que l'on souhaite atteindre, et ce niveau est d'autant plus élevé que le nombre de sigma l'est également. En outre, une qualité de « 3 Sigma » donnera un taux de 6,68 % de produits non conformes, tandis qu'une qualité de « 6 Sigma » ne produira que 3,4 ppm (produits par million) de produits non conformes. L'objectif de la méthode Six Sigma est donc d'atteindre au moins le niveau « Six Sigma » pour avoir un taux de qualité de 99,999 % (Duret & Pillet, 2005 ; Hennoinn & Makhlouf, 2016).

Un des principes fondamentaux de la méthode Six Sigma est la réduction de la variabilité. En effet, l'insatisfaction d'un client découle généralement d'un écart entre une situation attendue et la situation réelle, et cette différence est souvent due à la variabilité des processus. Par conséquent, en réduisant la variabilité des processus, on peut réduire l'écart entre la situation attendue et la situation réelle, et ainsi améliorer la satisfaction du client (Aouag, 2016).

L'approche Six Sigma est une approche globale qui vise à améliorer la qualité des produits et des services fournis aux clients, ce qui conduit à leurs satisfactions et, par conséquent, à une augmentation de la rentabilité de l'entreprise. Les avantages cumulatifs de cette approche comprennent la réduction des rebuts, des retouches et des coûts de non-qualité, l'amélioration de la disponibilité des machines et du taux de rendement synthétique (TRS), ainsi qu'une meilleure part de marché grâce à l'amélioration de la qualité des produits (Duret & Pillet, 2005).

2.3. Démarche Lean Six Sigma

2.3.1 Définition et origines de la démarche

Le Lean six Sigma est une approche qui combine deux méthodes d'amélioration des processus connues pour leur efficacité. La méthode Lean management a été créée au sein des usines Toyota dans les années 70, connue sous le nom de TPS (Toyota Production System), pour améliorer les délais, introduire des méthodes Juste à Temps et réduire les coûts. Tandis que La méthode six Sigma a été développée par Motorola pour améliorer la qualité de la production à travers une recherche rigoureuse de l'amélioration des processus (Fernandez, 2023). Toutefois, historiquement, ces deux démarches se sont développées distinctement et se sont rejointes progressivement (Buffe, 2020).

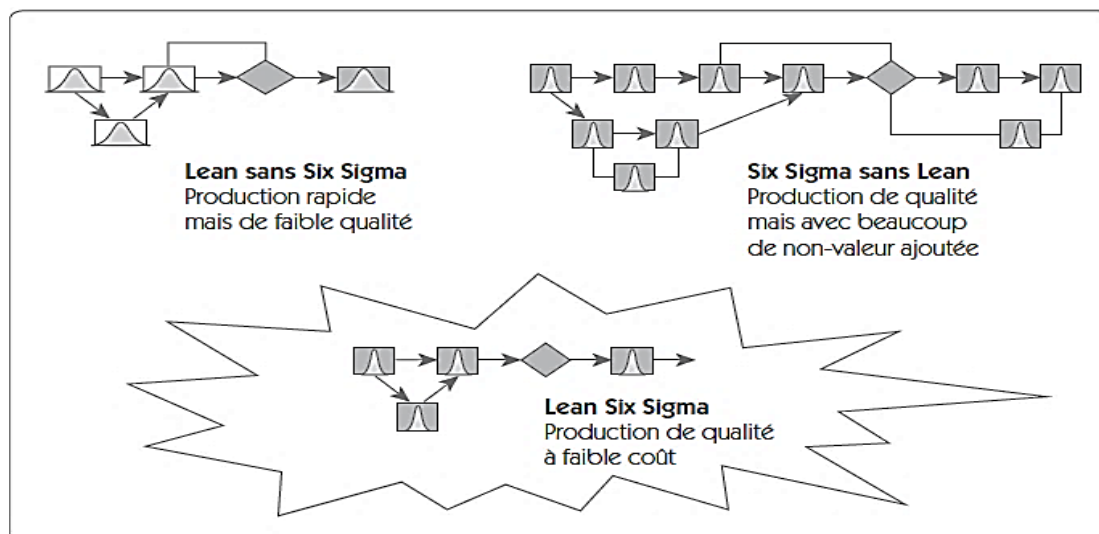


Figure 3 : Complémentarité Lean et Six sigma. (PILLET, 2013)

2.3.2 Principes de base du Lean Six Sigma

Il s'agit d'une démarche d'amélioration qui vise, d'une part, d'adopter une approche Lean pour produire sans gaspillage le juste nécessaire pour satisfaire les demandes des clients, et d'autre part, adopter une approche Six Sigma pour fournir aux clients des produits et services de qualité conforme à leurs attentes. En outre, le Lean et Six sigma sont ainsi deux démarches complémentaires qui, lorsqu'elles sont combinées, permettent à une entreprise de fournir la meilleure qualité au moindre cout, dans l'intérêt des collaborateurs (Buffe, 2020).

En effet, selon **Aouag (2016)**, l'approche Lean Six Sigma repose sur quatre principes fondamentaux :

- Viser une satisfaction client en garantissant une meilleure qualité de produits et services, tout en respectant les délais convenus.
- Améliorer le processus de production en minimisant le gaspillage et la variabilité, afin de répondre aux attentes et aux exigences de clients.
- Encourager une culture de travail collaboratif pour faciliter l'échange et la proposition de solutions.
- Prendre des décisions en s'appuyant sur des données fiables et pertinentes.

Le Lean Six Sigma est une approche qui permet d'améliorer la qualité des produits ou services d'une entreprise tout en augmentant constamment sa performance. Cette méthode encourage l'entreprise à mettre en place des actions mesurables et efficaces pour mieux répondre aux attentes de ses clients, et à optimiser ses processus (Buffe, 2020).

Cependant, **Alkunsol, Sharabati, AlSalhi & El-Tamimi (2017)** ont identifié six facteurs clés pour assurer la réussite de la mise en œuvre du Lean Six Sigma : un leadership fort, l'engagement de la direction, une main-d'œuvre compétente et adéquate, une prise de conscience et une compréhension de la méthodologie Lean Six Sigma, la satisfaction du client, ainsi que la viabilité financière et l'infrastructure.

Outils et techniques du Lean Six Sigma

La démarche Lean Six Sigma offre l'avantage d'une utilisation ordonnée et structurée d'un grand nombre d'outils qui sont alignés sur les différentes phases des projets d'amélioration. Ce cadre méthodologique facilite la compréhension et la résolution des problèmes organisationnels. En suivant l'ordre des étapes, cela permet également d'instaurer un certain niveau de rigueur et de discipline dans la gestion de projets (Volck, 2009).

La mise en œuvre de la démarche Lean Six sigma s'articulent autour de deux principaux types de stratégies structurées en cinq étapes (Hennoinn & Makhlouf, 2016) :

- DMAIC : (pour définir, mesurer, analyser, innover/améliorer et contrôler) qui représente un cycle itératif se base sur un ensemble d'outils pour définir et optimiser les processus métiers et industriels existant.
- DMADV : Cette méthode est assez similaire à DMAIC Utilisé pour développer les processus et les produits. Elle se compose des étapes suivantes : Define (définir le problème), Measure (mesurer la capacité du process), Analyze (analyser quand, où et comment se produisent les défauts), Design (concevoir un premier prototype selon les attentes et planifier la vérification) et Verify (vérifier la conformité du prototype et valider) (Fernandez, 2023).

2.3.3 Démarche DMAIC pour le déploiement de Lean six sigma

Le modèle DMAIC pour Définir, Mesurer, Analyser, Innover et Contrôler est un ensemble d'outils qui se compose de cinq phases. Il convient de noter que certains auteurs ajoutent une sixième étape, la phase S pour « standardiser ». (Duret & Pillet, 2005) (PILLET, 2013).

Afin d'atteindre l'objectif de projet d'optimisation, il est essentiel de compléter les phases en respectant l'ordre chronologique. Ainsi, le DMAIC est un cycle itératif utilisé pour améliorer les processus existants. En s'appuyant sur des données concrètes et quantifiables pour obtenir des résultats durables et mesurables. En outre, la démarche DMAIC permet notamment de résoudre des problèmes complexes en utilisant des méthodes statistiques (Hennoinn & Makhlouf, 2016).

Pour atteindre les niveaux de performance requis par Six Sigma, l'utilisation d'outils, en particulier d'outils statistiques, est absolument nécessaire. Ce qui est intéressant dans l'approche Six Sigma, c'est la structuration de l'utilisation de ces différents outils (Duret & Pillet, 2005).

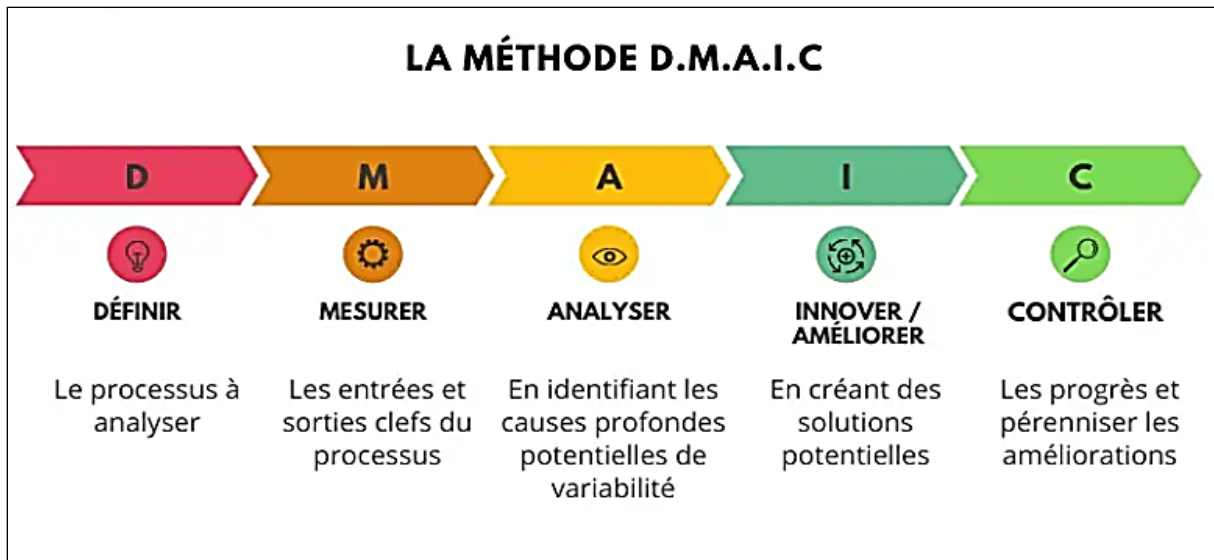


Figure 4 : La méthode DMAIC. (Chambaud, 2023)

1. Définir

Afin de résoudre un problème, il est primordial de commencer par définir clairement quel est le problème en question (Duret & Pillet, 2005). En effet, cette étape comprend deux parties :

- La première, consiste à déterminer le sujet de travail le plus adapté en fonction de la stratégie de l'entreprise.
- La seconde partie, consiste à réaliser un état des lieux en définissant clairement l'objectif recherché, en décrivant avec précision le client concerné, son insatisfaction ainsi que la mesure qui peut être utilisée pour exprimer cette insatisfaction. De plus, le périmètre du projet doit être défini ainsi que les membres de l'équipe qui travailleront sur ce projet. L'objectif de cette étape est de rédiger la charte du projet, qui définit les acteurs impliqués, le cadre du projet ainsi que les objectifs à atteindre (PILLET, 2013).

Pour cette étape, il existe plusieurs outils de qualité qui peuvent être utilisés pour faciliter le processus de définition du projet :

1.a. Diagramme CTQ (Critical To Quality)

L'objectif du diagramme CTQ est de décomposer les besoins du client, à partir des informations relatives à la voix du client (VOC), en exigences spécifiques telles que la qualité, le coût et les délais, qui peuvent être évaluées par des mesures quantitatives.

Il est nécessaire d'identifier une caractéristique mesurable avec une spécification pour chaque exigence. Parmi ces caractéristiques, il est important d'identifier celles qui sont critiques pour le client (CTQ) et de s'assurer que les spécifications déterminées sont en accord avec leurs attentes grâce à une validation adéquate (PILLET, 2013).

1.b. QQQQCCP (Qui ? Quoi ? Où ? Quand Combien ? Comment ? Pourquoi ?)

Le « QQQQCCP » (acronyme de « Qui ? Quoi ? Où ? Quand Combien ? Comment ? Pourquoi ? ») est un outil facile à utiliser pour définir un problème ou clarifier une situation. Il guide la réflexion en posant une série de questions factuelles qui aident à structurer l'analyse et à obtenir des réponses précises permettant de définir clairement le problème. Il est utilisé immédiatement après la sélection d'un problème à résoudre (Gillet-Goinard & Seno, 2016).

Cet outil aide à cerner le problème, à travers réponses aux questions de tableau ci-dessous (Buffe, 2020).

Tableau 1: Les questions du QQQQCCP. (Buffe, 2020)

Qui ?	Quels sont les clients ou collaborateurs concernés par le problème ?
Quoi ?	Quel produit/service ? Quel processus ? Quels équipements ? ...
Où ?	Où le problème se produit-il ? Quel site ? Quelle filière ? Quelle équipe ? ...
Quand ?	Quand le problème se produit-il ? Quelle période de l'année ? Quel moment de la journée ? Quel shift ?...
Combien ?	Combien de clients ou collaborateurs sont touchés par le problème ? Quel volume de production est concerné ? ...
Comment ?	Comment le produit est-il fabriqué ? comment le service est-il réalisé ? Quelles sont les activités et étapes du processus ? ...
Pourquoi ?	Quelle est la finalité du processus de l'activité ? Quel est le but poursuivi ? (« à quoi ça sert ? ») ...

1.c. Diagramme SIPOC

L'outil « SIPOC » acronyme de (Supplier, Input, Process, Output, Customer) est considéré comme un modèle de représentation de processus dans son environnement. Il est complémentaire au QOOQCCP et permet de cartographier le processus problématique, en faisant apparaître les flux d'informations et les flux matières sur un même graphique ou sur deux graphiques séparés, il met en évidence les éléments suivants :

- **Supplier (fournisseur) :** il s'agit des entités (internes ou externes à l'entreprise) qui fournissent les intrants.
- **Input (intrants) :** l'identification de tous les éléments qui permettent au processus de fonctionner. Il existe trois grands types d'inputs : Les consommables (matières premières), les processeurs (machines, équipement, personnel) et le déclencheur du processus (la demande du client).
- **Process (processus) :** le processus qui réalise les produits et services. Il s'agit d'une description de processus à un niveau macro.
- **Output (extrants) :** les produits et services fournis par le processus.
- **Customer (client) :** les clients concernés (internes ou externes à l'entreprise) le premier bénéficiaire de la qualité de produit ou service. (Buffe, 2020) (PILLET, 2013)

1.d. Charte du projet

La charte du projet est généralement présentée sous la forme d'une fiche résumant les éléments clés du projet et les objectifs à atteindre. Elle devrait également comprendre une description concise du problème à résoudre, l'équipe de projet et l'engagement des parties prenantes, ainsi qu'un calendrier et une liste des ressources nécessaires. (PILLET, 2013).

2. Mesurer

La phase de Mesure est cruciale lors de la mise en œuvre de la méthodologie Lean Six Sigma, car elle vise à évaluer de manière précise la performance actuelle des processus impliqués par rapport aux diverses exigences des clients. Cette étape implique de valider les processus de mesure, car il est essentiel de s'assurer que la chaîne de mesure utilisée ne constitue pas une source de variabilité. Ensuite, il convient de collecter des données pour évaluer la performance du processus, afin de pouvoir procéder à une évaluation de la capacité actuelle (PILLET, 2013)

Plusieurs outils de qualité couramment utilisés permettent de collecter des données dans le but de comprendre le fonctionnement du processus au cours de cette étape :

2.a. Cartes de contrôle

La carte de contrôle est un outil qui permet de suivre en temps réel les variations d'une caractéristique de production (la température, une vitesse) ou la valeur d'une mesure sur un produit (longueur, diamètre, épaisseur) et de les représenter graphiquement. Cet outil a pour but de visualiser les résultats afin de les comparer à des standards préalablement fixés (les limites de contrôle ou de surveillance).

L'objectif des cartes de contrôle est de visualiser les résultats afin de les comparer à des normes et standards préalablement définies (limites de contrôle ou de surveillance).

L'avantage de leur utilisation réside dans le pilotage intelligent et préventif de la production (Gillet-Goinard & Seno, 2016).

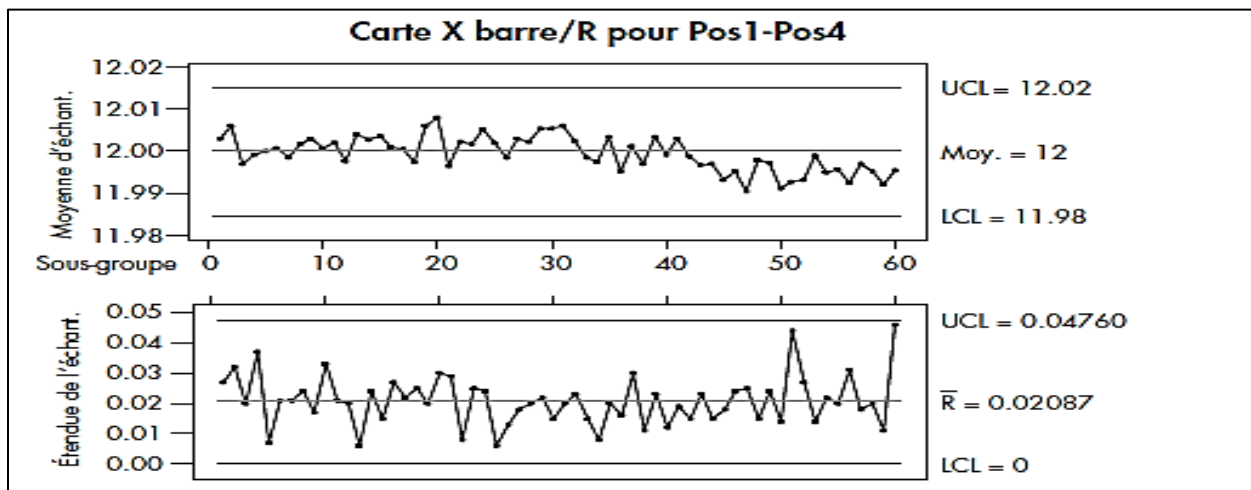


Figure 5 : Les cartes de contrôle. (Duret & Pillet, 2005)

2.b. La capacité du processus

Selon Hennoinn & Makhlouf (2016) la capacité du processus est le rapport entre la performance actuelle (réelle) de processus et la performance demandée. Il convient de noter que la performance des processus est associée à un niveau sigma. Plus le niveau de sigma est élevé meilleure est la performance.

L'étude de capabilité d'un processus permet de repérer les éventuels dysfonctionnements et mauvais réglages du processus liés aux dispersions et de décentrage, la détermination de la capabilité consiste à calculer les indicateurs de capabilité, il existe deux indicateurs de capabilité communément utilisés notamment l'indicateur de dispersion du processus (C_p) et l'indicateur de centrage du processus (C_{pk}). Afin de calculer ces indicateurs il est nécessaire de se baser sur des statistiques fondamentales telles que sont la moyenne \bar{X} et l'écart-type noté (s) ainsi qu'il faut se disposer des limites de spécification inférieure (LSI) et supérieure (LSS), ces limites peuvent être fixées par le client ou par la réglementation (Hennoinn & Makhlouf, 2016).

- **L'indicateur de dispersion** renseigne sur la capabilité potentielle indiquant comment un processus pourrait être s'il était centré sur la cible, sa formule est la suivante $C_p = (LSS - LSI) / 6s$.
- **L'indicateur de centrage** mesure la distance entre la moyenne et la limite de spécification la plus proche, sa formule est la suivante $C_{pk} = \text{Minimum} [(\bar{X} - LSI) / 3s ; (LSS - \bar{X}) / 3s]$.

3. Analyser

En accord avec toutes les méthodologies de résolution de problèmes, Lean Six Sigma requiert une étape d'analyse avant toute modification du processus. La deuxième étape nous a permis de collecter des données factuelles, tandis que la troisième étape nous permettra de les analyser en détail afin d'identifier les éventuelles causes racine de la variabilité (PILLET, 2013).

L'étape Analyser consiste à examiner les données collectées lors de l'étape précédente afin de comprendre les causes profondes des problèmes identifiés. Il existe plusieurs outils de qualité couramment utilisés pour cette étape :

3.a. Les 5 M ou le diagramme d'Ishikawa

Les 5M sont un outil qui permet de mettre en évidence toutes les causes pouvant être à l'origine d'un problème et de les regrouper et les hiérarchiser. Le regroupement se fait selon 5 familles : Main-d'œuvre, Milieu, Méthode, Matières, Moyens.

En outre, le diagramme de causes à effets ou encore appelé le diagramme en arrêt de poisson est un excellent outil de communication pour expliquer un phénomène. Bien qu'il soit utilisé pour relier des causes multiples à un seul problème ou effet, il permet de sélectionner parmi les causes possibles celles qui doivent être testées (Gillet-Goinard & Seno, 2016).

Les différentes étapes de la construction du diagramme (Brulebois, Perrenot, & Saintvoirin, 2009):

- Énoncez le problème aussi clairement que possible ;
- Faites un brainstorming pour déterminer les causes possibles d'être à l'origine du problème ;
- Organiser et classer les causes dans les catégories appropriées (5M) ;
- Si nécessaire, relancer un brainstorming sur les causes de la (M) pauvres en causes.

Cet outil est largement utilisé par les groupes de résolution de problèmes lors des phases Mesurer et Analyser du DMAIC, il convient de noter que dans le cadre du Lean six sigma on parle souvent de 6M (Main-d'œuvre, Milieu, Méthode, Matières premières, Moyens a lesquelles on peut ajouter management) (Hennoinn & Makhlouf, 2016).

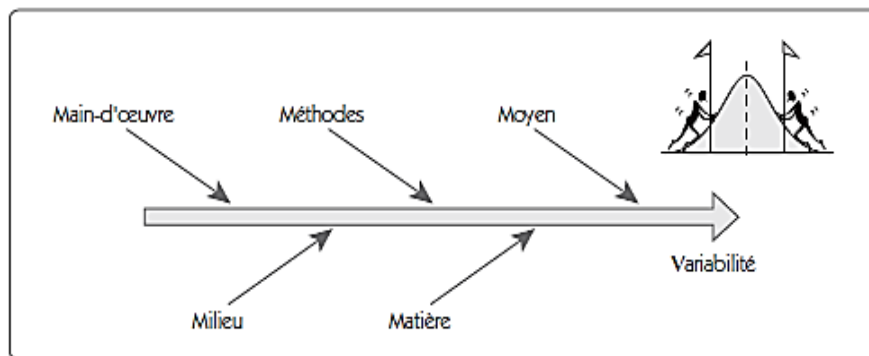


Figure 6 Diagramme d'Ishikawa. (PILLET, 2013)

3.b. Les 5 Pourquoi

Lors de la phase analyser de la démarche DMAIC il est essentiel de mettre en exergue les causes des dysfonctionnements, dans cet optique l'outil cinq pourquoi est utilisé.

Il consiste à poser la question « pourquoi ? » cinq fois pour comprendre la véritable cause racine du problème (Hennoinn & Makhlouf, 2016).

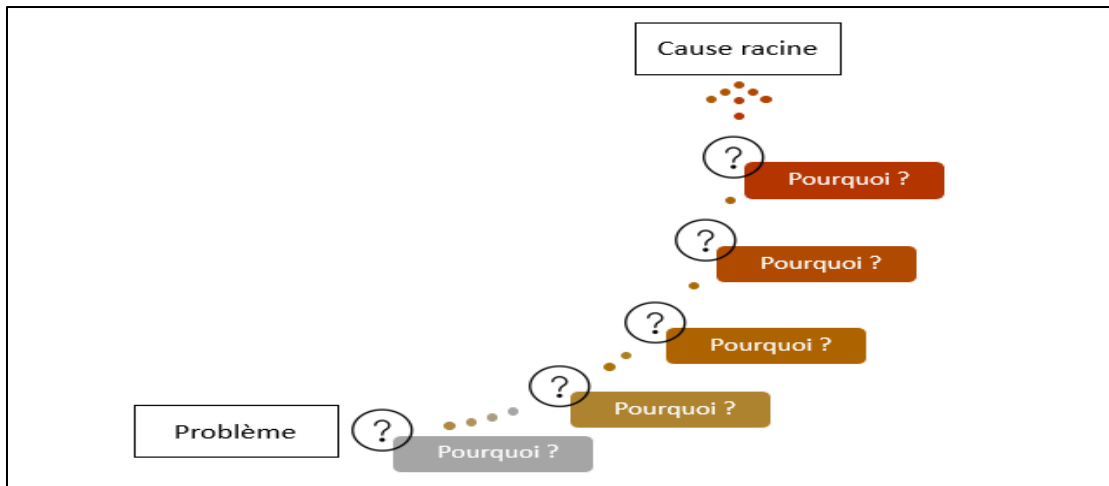


Figure 7: Les 5 Pourquoi (Segare, 2017)

4. Innover/améliorer

Une fois que les sources potentielles de la variabilité ont été identifiées lors de l'étape d'analyse, cette étape consiste à améliorer le processus. Après avoir synthétisé toutes les connaissances acquises lors des étapes précédentes, le groupe de travail se réunit pour déterminer les actions qui devraient a priori améliorer la variabilité de processus. L'expérimentation de ces différentes actions se fera à l'aide d'outils statistiques afin d'évaluer leur efficacité (Duret & Pillet, 2005).

Il existe plusieurs outils et techniques de créativité et d'innovation couramment utilisés pour cette étape :

4.a. Brainstorming

Le brainstorming est une méthode de résolution de problèmes qui repose sur la créativité des membres d'un groupe de projet. Ce processus consiste à générer autant d'idées que possible sur un sujet donné en utilisant diverses techniques de créativité. Le brainstorming se compose de deux phases principales : la phase de création, qui vise à produire un grand nombre d'idées, et la phase d'évaluation, pendant laquelle les idées générées sont examinées pour déterminer leur utilité ou leur applicabilité (Munro, Ramu, & Zrymiak, 2015).

4.b. Plan d'action

Le plan d'action a pour principal intérêt d'être un outil de planification des actions clés qui devront être lancées dans une organisation pour atteindre les objectifs. Il formalise la réponse aux questions : qui fait quoi, dans quel Limite de temps ? Il permet aussi d'associer à ces actions les moyens et ressources nécessaires pour réussir (Gillet-Goinard & Seno, 2016).

4.c. Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité « AMDEC »

L'AMDEC, signifie, est un outil utilisé pour réaliser une analyse formelle des défaillances potentielles d'un produit, procédé ou processus afin d'apporter des actions correctives ou préventives.

Le principe fondamental de l'AMDEC est de réaliser une étude en groupe visant à identifier les défaillances potentielles. Pour ce faire, plusieurs étapes sont suivies, notamment :

- Identification des défaillances potentielles ;
- Évaluation des effets de ces défaillances ;
- Identification de la chaîne des causes qui peuvent conduire à ces défaillances ;
- Identification des mesures de détection mises en place ;
- Hiérarchisation des défaillances en fonction de leur criticité à l'aide d'une notation ;
- Mise en place d'actions correctives préventives pour éviter les défaillances les plus critiques (PILLET, 2013).

5. Contrôler

Une fois que le processus a été amélioré lors de l'étape Innover/améliorer, il est désormais nécessaire de prendre toutes les mesures pour garantir que ces améliorations seront maintenues et que le processus ne se détériorera pas. Le but de cette étape est donc de mettre en place une structure permettant de maintenir le processus « sous contrôle » (Duret & Pillet, 2005).

L'outil le plus privilégié pour cette étape est les cartes de contrôle (Duret & Pillet, 2005) (PILLET, 2013) (Hennoinn & Makhlof, 2016).

DMAIC est une démarche qui se base sur des faits et des chiffres pour améliorer, optimiser et stabiliser les processus et leur conception, ce qui en fait la base fondamentale de tout projet Lean Six Sigma. Les cinq étapes du DMAIC suivent une séquence logique. Avant de mettre en œuvre cette démarche, il est important de sélectionner les meilleurs candidats pour l'amélioration, de s'assurer que les données disponibles sont suffisantes et cohérentes pour prendre les bonnes décisions, et de vérifier que le retour sur investissement sera rentable (Hennoinn & Makhlof, 2016).

2.4. Contrôle de la contamination croisée dans les unités de production pharmaceutique

Selon **Le Guide des bonnes pratiques de fabrication (2022)** « *La contamination croisée est définie par la contamination d'une matière première ou d'un produit par une autre matière ou un autre produit.* »

La contamination croisée telle que définie par le guide des bonnes pratique de fabrication concerne principalement l'étape de fabrication. Cependant une attention particulière doit être accordée à la conception des locaux et des équipements de fabrication afin d'éviter la contamination croisée. Cela devrait être soutenu par la conception du processus et la mise en œuvre de mesures techniques ou organisationnelles appropriées, y compris des procédures de nettoyage efficaces pour contrôler la contamination croisée (Guide des bonnes pratiques de fabrication, 2022).

Selon le chapitre trois de **Guide des bonnes pratiques de fabrication (2022)** relatif aux locaux et matériel de production, il est nécessaire que les locaux de fabrication soient adaptés aux opérations à effectuer. Ils doivent être situés, conçus, construits, et entretenus de manière appropriée pour minimiser les risques d'erreurs et de contaminations croisées, et pour permettre un nettoyage et un entretien efficaces afin d'éviter toute atteinte à la qualité des produits.

Les locaux de fabrication ou encore appelés salles blanches sont des environnements hautement contrôlés, définis par la qualité de l'air et certaines exigences physiques et microbiologiques. Selon la norme ISO 14644 : 2015 une salle blanche est un environnement contrôlé où la quantité des particules en suspension à l'intérieur de la salle est maîtrisée et classée. Elle est conçue et utilisée de manière à minimiser l'entrée, la production et la rétention de ces particules à l'intérieur de la pièce.

En raison de la diversité des types de locaux que l'on peut trouver dans l'industrie pharmaceutique (tels que les salles de production, de conditionnement, de stockage et les laboratoires de contrôle qualité), de leurs utilisations variées, du risque de contamination des produits par l'environnement et des niveaux de propreté particulière requis, une classification basée sur la concentration de particules dans l'air a été proposée (Bongiraud, 2021).

En ce sens la norme ISO 14644-1 :2015 définit la classification comme une méthode permettant d'évaluer le niveau de propreté d'une salle. Les différents niveaux doivent être exprimés en termes de classe ISO, qui représente la concentration maximale autorisée de particules par unité de volume d'air.

On distingue d'ailleurs neuf niveaux différents de salle blanche, allant d'ISO 1 (là où la concentration en particules dans l'air est la plus faible) à ISO 9 (les particules sont plus importantes dans l'air). Cependant, les BPF ou GMP (Good Manufacturing Practices) proposent ainsi quatre classes pour les salles propre A, B, C et D selon leur concentration en particules dans l'air correspondante aux classes ISO de la norme ISO 14644-1 : 2015 (Guide des bonnes pratiques de fabrication, 2022) (ISO14644-1:2015).

Il convient de noter que lors de la mesure de la concentration de particules dans une salle blanche, la norme ISO 14644-1 :2015 recommande de mesurer plusieurs tailles de particules, en accordant une attention particulière aux particules de taille supérieure ou égale à 0,5 et à 5 μm . Ces deux tailles de particules sont également recommandées par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour renforcer les contrôles (Bongiraud, 2021).

Par ailleurs la classification particulière des salles de production est basée sur le comptage des particules de taille supérieure ou égale à 0,5 μm et 5 μm , selon les exigences des bonnes pratiques de fabrication BPF et les spécifications de la norme ISO 14644-1 :2015.

Le principe de comptage particulier est de calculer le nombre des particules de taille $\geq 0,5$ et ≥ 5 μm contenant dans un volume d'air circulant dans une salle blanche, la détermination du nombre des points à prélever et leurs localisations est une étape primordiale avant la réalisation de la mesure (le comptage particulier), selon la norme ISO 14644-1 :2015 le nombre de points d'échantillonnage à prélever dépend de la superficie de chaque salle.

La contamination des produits pharmaceutiques représente un risque majeur pour la sécurité du patient, une attention particulière ainsi que des mesures doivent être prises pour le contrôle et la maîtrise de la contamination par toute industrie spécialisée dans la fabrication de produits pharmaceutiques (Guide des bonnes pratiques de fabrication, 2022).

Chapitre 02

CADRE METHODOLOGIQUE & ORGANISATIONNEL

Le choix de la méthode adéquate à mettre en œuvre pour la collecte et l'analyse des données est une étape primordiale afin de bien structurer l'étude et répondre à la question de recherche.

Ce chapitre présente le cadre méthodologique de notre recherche ainsi que les méthodes et outils que nous avons utilisés pour collecter et analysé nos données.

Section 01 : Cadre Méthodologique

La présente section traite la méthodologie, les techniques, les sources et les outils utilisés pour collecter et analyser les données. Afin de répondre à la question de recherche et d'atteindre l'objectif de notre étude.

Dans le cadre de notre recherche, nous avons opté pour une méthode mixte qualitative et quantitative à la fois en vue de la complémentarité entre les deux méthodes et la nature des données à analyser (Thietart, 2014). Cette approche nous a paru la plus adaptées à notre recherche structurer en cinq étape (DMAIC). Nous avons commencé par la recherche bibliographique qui comprend la consultation des ouvrages, articles, études précédente, normes et référentiels en relation avec le sujet de notre recherche avec la documentations interne de l'entreprise qui nous a permis d'avoir un maximum des données.

1. Approche qualitative

Dans cette première partie, nous présenterons les différentes techniques de méthodes qualitatives que nous avons utilisées au cours de notre recherche.

1.1 Méthodes et outils de la collecte des données

La collecte des données qualitatives peut s'effectuée selon plusieurs méthodes. Pour notre étude, le recueil des informations repose sur l'examen documentaire des données de la réglementation liée à l'entreprise et au paramètre étudié, ainsi que des entretiens semi-directifs afin d'obtenir le maximum des données.

a. Analyse documentaire

Nous avons consulté le système documentaire de l'entreprise afin de déterminer les exigences réglementaires relatives au contrôle de la contamination croisée et aux qualifications des salles de production. Nous avons pu avoir accès aux documents internes de l'entreprise et aux rapports de qualifications. De plus, nous avons prévu d'utiliser des données relatives aux paramètres de qualification opérationnel OQ (Operational Qualification) et de la qualification de la performance PQ (Performance Qualification) pour les particules de taille supérieur ou égale à 0,5 et a 5 μm .

b. Entretien semi directif

L'entretien est l'un des modes de collecte des données dans les recherches qualitatives. Dans ce sens, nous avons réalisé des entretiens pour récupérer des données utiles concernant la démarche Lean six sigma et sur la surveillance des salles de production, ainsi que les exigences requises en matière de contrôle de la contamination croisée. Afin de bien mener nos entretiens nous avons élaboré un guide d'entretien semi directif que nous présentons en Annex A, pour guider les discussions selon les thèmes préalablement définis.

Le guide que nous avons élaboré s'articule autour de quatre axes : Profil des personnes interviewées, la démarche Lean Six Sigma, le comptage particulière et le contrôle de la contamination croisée.

c. Brainstorming

Au cours de notre étude, nous avons utilisé le brainstorming en premier lieu pour définir les principales étapes de processus contrôle de la contamination croisée concerné par notre étude et identifier ces fournisseurs, éléments d'entrée et de sorties ainsi que les clientes concernées par ce processus. Ainsi pendant la phase innover pour sélectionner les actions à mettre en œuvre afin de mieux contrôler contamination croisée.

Tableau 2 : Tableau représentatif des brainstorming réalisés

Les membres présent	Etape de projet	Objectifs
BELKACEM Mourad BENAHMED Imad CHENAK Meriem OUAISSA Lilya	Définir	Réaliser de diagramme SIPOC pour le processus contrôle de la contamination croisée.
BELKACEM Mourad BENAHMED Imad CHENAK Meriem OUAISSA Lilya	Innover	Élaborer plan d'action pour regroupée les éventuelles causes et l'ensembles des actions proposées.

Source : élaborer par nous même

1.2 Méthode de traitement des données

Nous avons analysé les différentes données collectées de système documentaire de l'entreprise pour déterminer les exigences réglementaires relatives au contrôle de la contamination croisée et les réponses obtenus à partir des entretiens que nous avons menée. Cette analyse nous a permis de recensés les principales causes de la contamination croisée qui von nous servir pour faire l'analyse Ishikawa (6M) dans la phase analyser de notre démarche.

2. Approche quantitative

En deuxième lieu nous allons passer à l'explication de l'approche quantitative à laquelle on a eu recours pour la réalisation de notre projet Lean six sigma.

2.1 Méthodes et outils de la collecte des données

Par recueil des données de la documentation interne (les rapports de qualification) de l'entreprise relatives aux paramètres de qualification opérationnel (OQ) et de la qualification de la performance (PQ) qui constituent une base de données secondaire. Ainsi afin d'obtenir suffisamment de données et de fiabiliser notre étude, il nous fallait effectuer une mesure de notre paramètre d'étude, à savoir la concentration des particules de taille supérieur ou égale à 0,5 et a 5 μm dans les salles de production.

Pour les données de comptage particulaire, nous avons utilisé l'instrument LASER III Aérosol Particule Counter 350L en suivant la procédure opératoire de comptage particulaire propre à l'entreprise (SOP), les résultats sont présentés en Annex F.



Figure 8: Instrument LASER III Aérosol Particule Counter 350 L.

Source : Photo prise par nous-même.

Il convient de noter qu'il existe des paramètres qui ont un impact sur la qualité de l'air, qu'il est nécessaire de prendre en compte lors du comptage des particules, tels que la pression différentielle delta P « ΔP », les vitesses et débits d'air, ainsi que le taux de brassage.

- Delta P « ΔP » : la pression différentielle correct peut être maintenu par rapport aux zones adjacentes de classification inférieure afin de garantir que l'air se déplace des zones propres vers les zones moins propres.

Critères d'acceptation :

- >10 Pascal (Pa) entre une zone classée et une zone adjacente de classification inférieure.
- >15 Pascal (Pa) entre une zone classée et une zone non classée.
- Taux de brassage d'air : représente le nombre de volumes d'air renouvelés par heure dans le local. Le tableau qui donne les taux de brassage indicatifs en fonction du classement particulière souhaité est présenté en Annex E.

2.2 Méthode de traitement des données

Pour l'analyse des données quantitatives recueillies, nous avons utilisé le logiciel statistique Minitab, dans la phase « Mesurer » de notre projet ou nous avons élaboré les cartes de contrôles et l'étude de capabilité pour les particules de taille supérieur ou égale à 0,5 μm et a 5 μm .

a. Minitab

Minitab est un logiciel statistique complet qui permet d'analyser des données avec une grande précision. Il est largement utilisé, grâce à Minitab les entreprises peuvent visualiser, analyser et exploiter efficacement leurs données afin de prendre des décisions éclairées.

Le logiciel aide à simplifie la gestion et l'organisation des projets statistiques en offrant une multitude de fonctionnalités. Minitab permet de gérer, interpréter et communiquer facilement les résultats des analyses, en utilisant ses fonctions uniques et sa facilité d'utilisation (Minitab Brochure, 2022).

Section 02 : Présentation de l'entreprise d'accueil

A. Groupe MS pharma

MS Pharma est une société pharmaceutique multinationale qui se spécialise dans la production et la distribution de médicaments génériques et de spécialité. Sous la direction de son PDG Kalle Känd, MS Pharma a créé un bureau de gestion d'entreprise à Zug, en Suisse, mais son siège social reste à Amman, en Jordanie.

Depuis sa création en 1989, MS Pharma emploie plus de 2000 personnes. Avec sa spécialisation dans les médicaments génériques et de spécialité, MS Pharma est bien placée pour contribuer à répondre aux besoins en matière de santé dans ces régions.

- Capacités de vente B to C au Moyen-Orient, Afrique du Nord et sub-saharienne.
- 3 centres de Recherche et développement.
- 5 installations de fabrication.

Large base technologique couvrant OSD (Oral Solid Dosage), liquides, crèmes, onguents et stériles (injectables) dans tous les domaines thérapeutiques clés.

- 300 DCI (Dénominations Communes Internationales).
- Plus de 90 autres produits (DCI) en cours de développement et d'enregistrement.

En Algérie à travers sa filiale EL KENDI, MS Pharma est un leader des génériques avec plus de 127 DCI sur le marché.

EL KENDI, compte plus de 1000 employés qualifiés et expérimentés et a élargi sa capacité de production pour répondre à la demande croissante du marché.

Les équipes commerciales et marketing locales couvrent tous les secteurs de la santé et les domaines thérapeutiques, des médicaments chroniques aux médicaments en vente libre.

B. Entreprise EL KENDI

EL KENDI est une entreprise pharmaceutique Algérienne avec investissement direct étranger d'un montant total de 100 millions de dollars. La société dispose d'une production de médicaments ambitieuse et en pleine expansion. Au cours du premier trimestre de l'année 2022, la production pharmaceutique nationale a été assurée par un ensemble de 16 laboratoires, tant locaux qu'étrangers, représentant une part de marché de 65% sur un marché évalué à 2378 millions USD, avec un total de 915,9 millions d'unités vendues. Plus précisément, le laboratoire EL KENDI a réussi à occuper une part de marché de 7% (Azib & Touati, 2023).

L'usine est située dans la zone industrielle de Sidi Abdallah (Zeralda), et ils offrent actuellement plus de 127 DCI (Dénominations Communes Internationales) sur le marché, ce qui fait d'EL KENDI l'un des principaux laboratoires pharmaceutiques génériques en Algérie (ELKENDI, 2023).



Figure 9 : EL KENDI PHARMACEUTICAL MANUFACTURING COMPANY.

En 2009, EL KENDI a commencé ses activités pharmaceutiques en employant une équipe compétente et dévouée de 1033 personnes travaillant selon les normes internationales. L'entreprise produit environ 192 variétés de produits, toutes les formes pharmaceutiques courantes, à savoir les formes sèches, liquides et semi-solides. Répartis dans différentes classes thérapeutiques (les anti-infectieux, les anti-inflammatoires, la cardiologie, la pneumologie, les allergies, la dermatologie et les produits hospitaliers). Par la suite, EL KENDI a rejoint le groupe pharmaceutique régional MS PHARMA, ce qui lui permet d'accéder rapidement aux marchés voisins tels que le Maroc et les pays francophones d'Afrique (ELKENDI, 2023).

EL KENDI investit beaucoup dans la qualité de ces produits et s'engage à respecter la réglementation et les normes.

Afin d'assurer la conformité, un système de gestion de la qualité complet, faisant appel aux BPF et au contrôle de la qualité, a été conçu et mis en œuvre. Le département qualité est constituée de quatre cellule : Assurance qualité, Contrôle qualité, Validation et Conformité. Nous avons effectué notre stage au sein de département validation sous la direction de Monsieur BELAKCEM Mourad Manager validation.

Les normes de qualité applicable en vigueur :

- Les BPF en vigueur EU GMP.
- La pharmacopée européenne en vigueur.
- Les normes ICH.
- Les normes ISO spécifique (citons la norme ISO 14644-1 : 2015 concernant la classification de la propreté particulière de l'air).

Département validation

Le département de validation joue un rôle essentiel dans la garantie de la qualité des produits pharmaceutiques fabriqués. Le département de validation est chargé de s'assurer que tous les équipements, les systèmes et les processus de fabrication sont validés et conformes aux normes de qualité et aux réglementations en vigueur.

Parmi les missions et des rôles clés du département de validation :

- Élaboration et mise en œuvre de protocoles de validation : l'élaboration de protocoles de validation détaillés pour les équipements, les systèmes informatisés, les processus de fabrication et les méthodes analytiques utilisés dans la production pharmaceutique. Ces protocoles définissent les critères et les tests nécessaires pour démontrer la conformité et l'efficacité des différents éléments du système de production.
- Exécution des activités de validation : Le département de validation est chargé d'exécuter les protocoles de validation sur le terrain. Cela implique de réaliser des tests, de collecter des données, d'analyser les résultats et de rédiger des rapports de validation détaillés.
- Qualification des équipements et des systèmes : Le département de validation procède à la qualification des équipements de production. La qualification garantit que ces équipements et systèmes fonctionnent conformément aux spécifications et aux exigences réglementaires
- Évaluation des processus de fabrication : Le département de validation évalue et valide les processus de fabrication pour s'assurer qu'ils sont robustes, reproductibles et capables de produire des médicaments de qualité constante.
- Gestion des changements et des déviations : la participation à la gestion des changements apportés aux équipements, aux systèmes ou aux processus de fabrication.

Il évalue l'impact des changements proposés, définit les tests de validation nécessaires et veille à ce que les modifications soient correctement documentées et validées.

- Le département de validation veille au respect des réglementations à s'assurer que toutes les activités de validation sont conformes aux réglementations en vigueur, telles que les bonnes pratiques de fabrication (BPF).
- Le département de validation est responsable de la documentation complète de toutes les activités de validation, y compris les protocoles, les rapports de validation, les résultats des tests et les certifications. Ces documents sont archivés et tenus à jour pour garantir la traçabilité et la disponibilité des informations lors des audits et des inspections réglementaires.

Chapitre 03

RESULTATS & DISCUSSION

L'industrie pharmaceutique doit maintenir un haut niveau de production, le contrôle de la contamination lors de la fabrication de médicaments est un facteur crucial, l'objectif est d'assurer la qualité et la sécurité de l'environnement de fabrication pour le produit et les travailleurs.

Ce chapitre présente la partie pratique de notre projet ou nous avons mis en application la méthode Lean Six Sigma pour contrôler la contamination croisée et améliorer les performances du système de contrôle dans les salles de production. Nous détaillons les différentes étapes de la démarche DMAIC ainsi que les outils que nous avons utilisés et les principaux résultats que nous avons obtenus.

Section 01 : Présentation et analyse des résultats

1. Entretiens

Afin d'obtenir suffisamment des données, nous avons effectué des entretiens au niveau de l'entreprises, nous avons choisi les personnes en lien avec le processus concerné par notre étude. Le profil des interviewés est présenté dans le tableau ci-dessous.

Les entretiens menés étaient basés sur trois principaux thèmes, à savoir :

- Thème 01 : le Lean six sigma, nous avons demandé aux interrogés de nous donner leur avis sur la démarche et les outils appliquées.
- Thème 02 : les mesures de surveillance des salles de production, les interviewées nous a parler des pratique et mesures de contrôle et surveillance appliquée au sein de l'entrepris pour se conformer aux exigences des normes en vigueur et garantir la performance des salles blanches.
- Thème 03 : les causes et conséquences de la contaminations croisée, l'objectif est d'identifier les principales causes qui peuvent engendrer une contamination croisée au sein des salles de production.

Les verbatims des répondant sont présenté en Annex B.

Tableau 3 : Tableau représentatifs des profils des interviewés et le déroulement des entretiens

Nom et prénom	Poste occupé	Date	Durée
BELKACEM Mourad	Directeur validation	15/03/2023	1h 30min
BENAHMED Imad	Superviseur senior validation	23/03/2023	1h
SELMA Walid	Manager production	02/04/2023	1h 20min
Djellouli Abdelaziz	Chef de section Assurance qualité	05/04/2023	40min
BENSEMAN Anis	Responsable HVAC système.	02/05/2023	30 min

Source : élaborer par nous même

2. Phase Définir

La phase définir représente la première étape de la démarche, elle consiste à identifier le problème, recensé les exigences de client et a bien délimité le périmètre de projet.

Notre point de départ est l'outil QQQQCCP pour définir le problème, après nous allons identifier les besoins de client et leur exigence afin de fixer les limites de spécification à travers l'outil CTQ (Critical-To-Quality), par la suite le diagramme SIPOC pour mieux décrire le processus concerné et à la fin de la phase nous allons élaborer la charte de projet pour la présentation de déroulement ainsi que les détails de projet.

2.1.QQQQCCP (Qui ? Quoi ? Où ? Quand Combien ? Comment ? Pourquoi ?)

En premier lieu nous avons utilisé l'outil QQQQCCP qui nous a permis de collecter toutes les informations nécessaires pour définir le problème de manière exhaustive.

Tableau 4: Résume les questions de l'outil QQQQCCP

Qui ?	Le personnel de l'entreprise EL KENDI PHARMACEUTICAL MANUFACTURING COMPANY, département de production, les clients.
Quoi ?	Contrôle de la contamination croisée.
Où ?	Dans la zone de production.
Quand ?	Une fois par an depuis le lancement de la production au niveau de nouveau site en 2018.
Combien ?	Une fois par an pour tous les systèmes selon les plans en vigueur.
Comment ?	La mise en place de projet Lean six sigma selon la démarche DMAIC.
Pourquoi ?	Afin de répondre aux exigences réglementaires en vigueur (BPF, ISO, EMA ⁴ , FDA) et garantir la conformité.

Source : élaborer par nous même

À partir du tableau résumant QQQQCCP, nous pouvons conclure que le processus concerné est le « Contrôle de la contamination croisée ». Par conséquent, nous allons mettre en place un projet Lean Six Sigma en suivant la démarche DMAIC afin d'améliorer ce processus.

⁴ EMA : L'Agence européenne des médicaments est une agence décentralisée de l'Union européenne chargée de l'évaluation scientifique, de la supervision et de la surveillance de la sécurité des produits médicaux au sein de l'UE.

2.2.CTQ critique pour la qualité (Critical-To-Quality)

Nous avons jugé nécessaire d'identifier les besoins de client, dans notre cas est le département de production et département assurance qualité, afin de fixer les limites de spécification que nous allons utiliser par la suite dans la phase Mesurer. Dans l'industrie pharmaceutique les caractéristiques et les spécifications relatives aux salles de production sont déterminées par les guidelines des bonnes pratiques de fabrication BPF et la norme ISO 14644-1 :2015 concernant la classification de la propreté particulière de l'air, par conséquent nous avons utilisé le système documentaire de l'entreprise et les référentiels (guide des BPF et la norme ISO 14644-1 :2015) afin de déterminer ces spécifications.

Tableau 5 : Critique pour la qualité CTQ.

Clients	Expression		Traduction
	Besoins	Exigences	Caractéristique /Spécification
Département de production.	Atteindre les objectifs demandés.	Les exigences des normes en vigueur sur la classification particulière et les salles blanches (des BPF, ISO14644-1 :2015)	Se conformer aux critères correspondants à la classe D/ISO8. (Les caractéristique sont présenté dans le tableau en Annex E).
Département Assurance qualité.	Des salles propres conformes aux normes de qualité et à la réglementation.		
	Maitrise de la contamination croisée dans les salles de production.		Plan de monitoring des salles blanches ; La mise en place des actions appropriées afin d'optimiser la maitrise de la contamination croisée.

	Performance de Système de traitement d'air (HVAC).		Un planning de maintenance préventive selon les procédures effectives relatives aux équipements et systèmes (CTA, HVAC, salle blanche).
--	--	--	---

Sources : élaborer par nous même

Le tableau ci-dessus nous avons présenté les exigences et les besoins de nos clients concernant le monitoring des salles de production et la maîtrise de la contamination croisée dans ces salles, que nous avons traduits par la suite en caractéristique et spécification.

2.3.SIPOC (Supplier, Input, Process, Output, Customer)

Dans cette section de la phase définir et après avoir identifié les besoins du client et leurs spécifications, nous avons procédé à une analyse SIPOC. L'analyse nous a permis d'identifier les principales étapes du processus contrôle de la contamination croisée, le fournisseur, leurs intrants et extrants ainsi que le client intéressé par ces extrants. Ce diagramme a été élaborer suite à une séance de brainstorming avec les membres de l'équipe de projet. Le tableau 6 présente le diagramme que nous avons réalisé.

Tableau 6 : Diagramme SIPOC de processus.

Supplier (Fournisseur)	Input (Intrants)	Process (Processus)	Output (Extrants)	Customer (Client)
<p>La réglementation.</p> <p>Département validation.</p>	<p>Les normes et standards applicables.</p> <p>Les exigences réglementaires et normatifs.</p> <p>Les spécifications du client.</p> <p>Les méthodes d'analyse des résultats de mesure et leur interprétation.</p>	<pre> graph TD A[Planification] --> B[Identifier le paramètre a contrôlé] B --> C[Élabore le protocole spécifique à la qualification de système de traitement d'air] C --> D[Exécute le test de comptage selon le protocole] D --> E{Statuer sur la conformité et analyser les résultats} E -- Conforme --> F[Documenter les résultats dans un rapport] E -- Non-conforme --> G[Élaborer plan d'action correctives] G --> D F --> H[Approbation des résultats] </pre>	<p>Plan de monitoring.</p> <p>Protocole qualification de performance.</p> <p>Rapport de qualification et de monitoring.</p> <p>Plan d'actions préventives et correctives (CAPA).</p>	<p>Département de production.</p> <p>Département Assurance qualité.</p>

Source : élaborer par nous même

2.4. Charte de projet

Nous avons élaboré une charte de projet qui décrit tous les éléments nécessaires à la planification et la réalisation du projet Lean Six Sigma. La charte de projet que nous avons réalisé présente une description du projet à savoir les objectifs du projet et l'équipe responsable de sa mise en œuvre, les phases et leur calendrier de déploiement ainsi que les ressources requises pour la réalisation de projet. La charte de projet est présentée en Annexe D.

3. Phase Mesurer

Après avoir défini le problème et identifier le paramètre à mesurer. Dans cette étape nous avons mesuré le paramètre pour le contrôle de la contamination croisée, la concentration des particules dans chaque salle de production. Pour ce faire nous avons utilisé les cartes de contrôle et une étude de capacité du processus. Ainsi au cours de cette phase nous avons effectué un comptage des particules en suivant la procédure opératoire (SOP) de comptage particulière propre à l'entreprise.

3.1 Cartes de contrôle

Les cartes que nous avons utilisées sont les cartes I-MR (Individual-Moving Range) pour présenter la concentration des particules de taille supérieure ou égale au 0,5 μm et 5 μm . Ce type de cartes est utilisé pour surveiller la stabilité d'un processus dans le temps afin de repérer les instabilités.

Dans notre étude nous avons utilisé ces cartes pour surveiller la concentration des particules dans chaque salle de production, mesurer sa variabilité et déterminer les limites dans lesquelles elle varie. La carte I-MR est composée de deux graphiques :

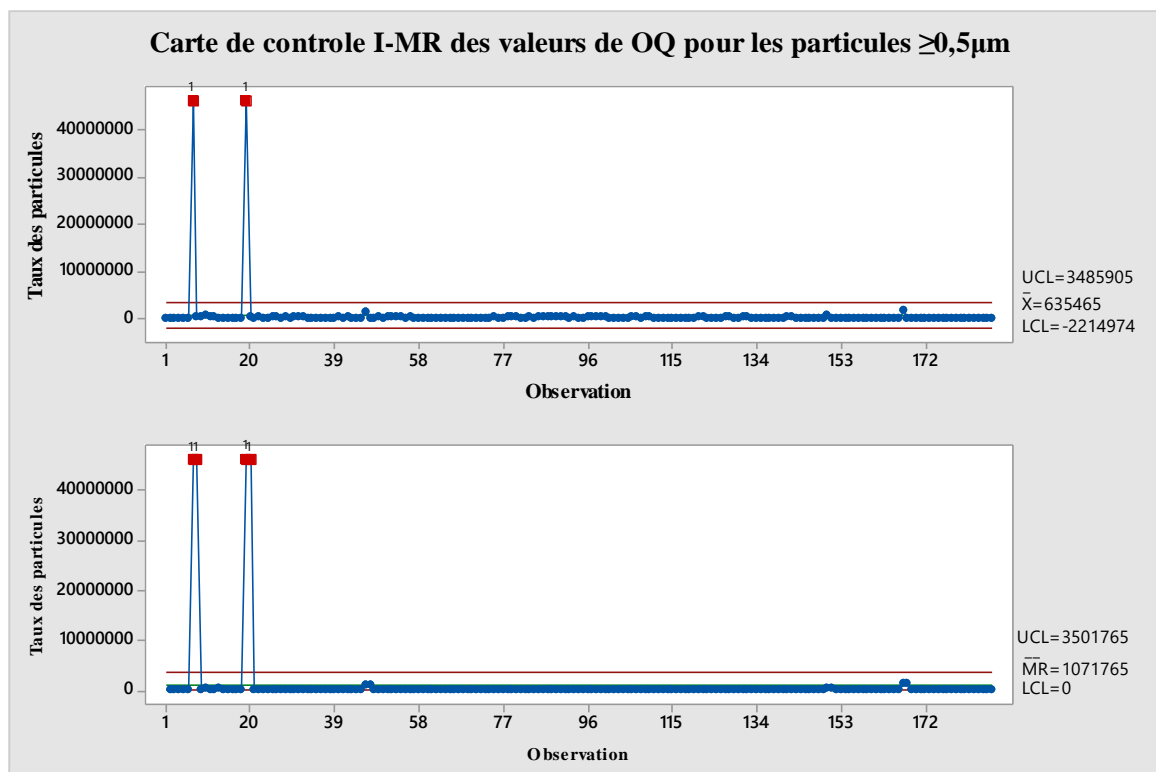
- La carte individuelle (I) montre les valeurs individuelles mesurées pour chaque point, dans notre cas chaque point de salle et ces salles sont classées selon leur emplacement par rapport au CTA (centrale de traitement d'air) à partir de laquelle est alimenté.
- La carte de l'étendu mobile (EM ou MR) montre la variation entre les mesures consécutives, appelée étendu mobile ou Moving range.

La qualification opérationnelle ou Operational Qualification (OQ) et la qualification de la performance ou Performance Qualification (PQ) sont deux étapes importantes du processus de validation qui doivent être réalisées pour s'assurer que les équipements, les systèmes, les installations et les procédures fonctionnent correctement.

Il convient de noter que les particules concernées par note mesure sont les particules de taille $\geq 0.5 \mu\text{m}$ qui reflète l'état de système de filtration et les particules de taille $\geq 5 \mu\text{m}$ qui représente l'efficacité de procédure de nettoyage.

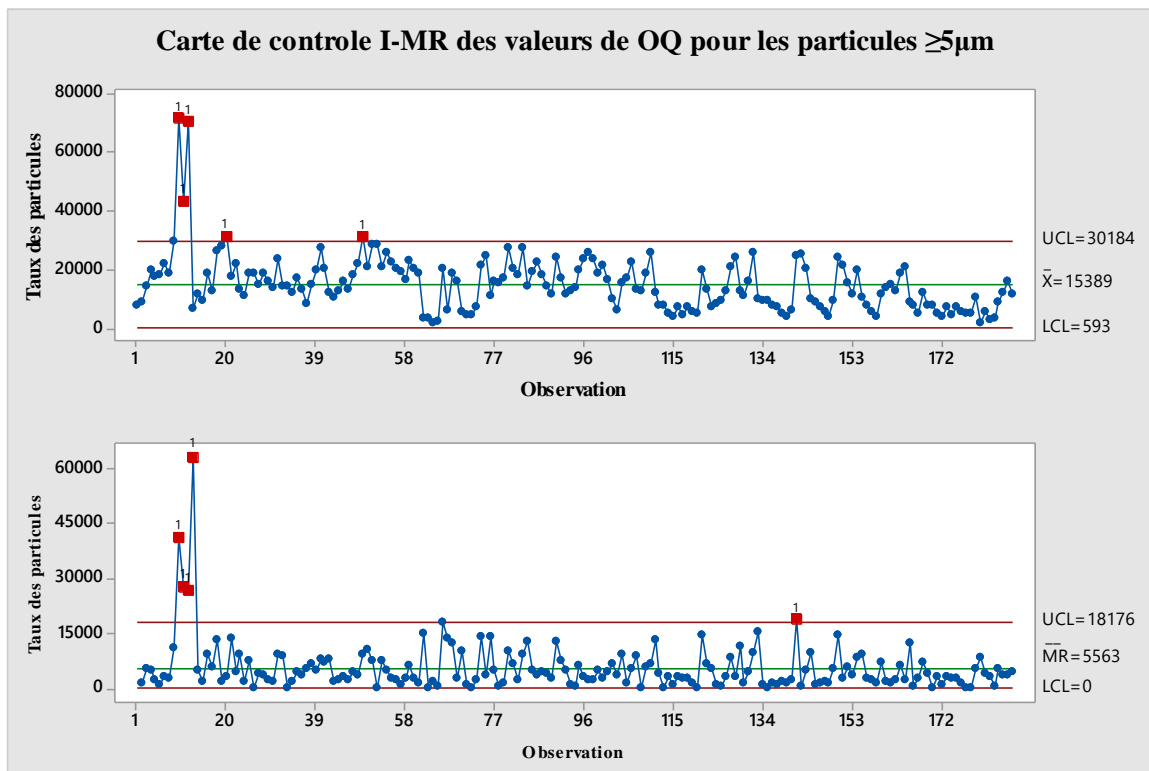
- Les valeurs obtenues lors de la qualification opérationnelle OQ pour les deux tailles de particules ($\geq 0.5 \mu\text{m}$ et $\geq 5 \mu\text{m}$) :

Figure 10 : Carte de contrôle I-MR des valeurs de OQ pour les particules $\geq 0.5 \mu\text{m}$



Source : Elaborer par nous-même à l'aide du logiciel Minitab.

Figure 11 : Carte de contrôle I-MR des valeurs de OQ pour les particules $\geq 5\mu\text{m}$

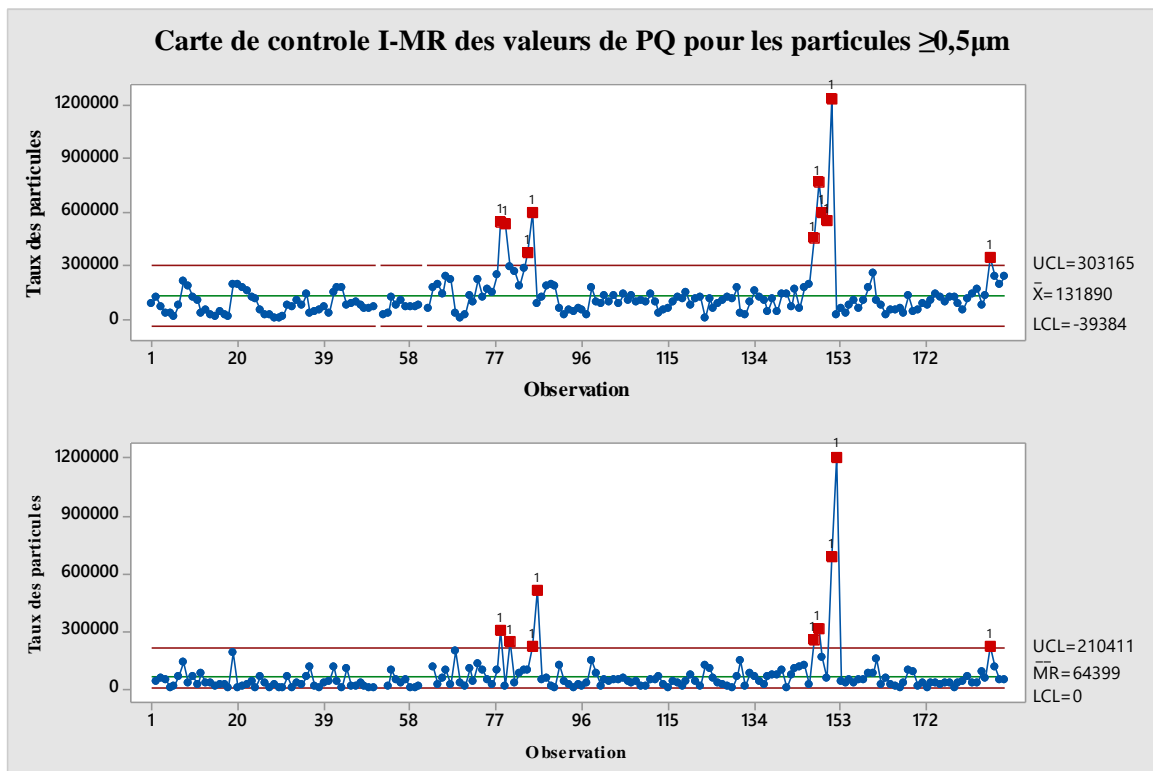


Source : Elaborer par nous-même à l'aide du logiciel Minitab.

Les cartes de contrôle reflètent les valeurs de qualification opérationnelle obtenues lors de la qualification initiale du site de production réalisée avant la mise en service des équipements et des systèmes. Ces valeurs sont entre les limites de spécification et sont conformes aux exigences des BPF et la norme ISO 14644-1 :2015. Ce qui nous permis de dire que le process est sous contrôle. Cependant, quelques valeurs sont hors limites de spécification pour les deux tailles de particules ($\geq 0,5$ et $\geq 5 \mu\text{m}$) qui nécessites d'être analyser.

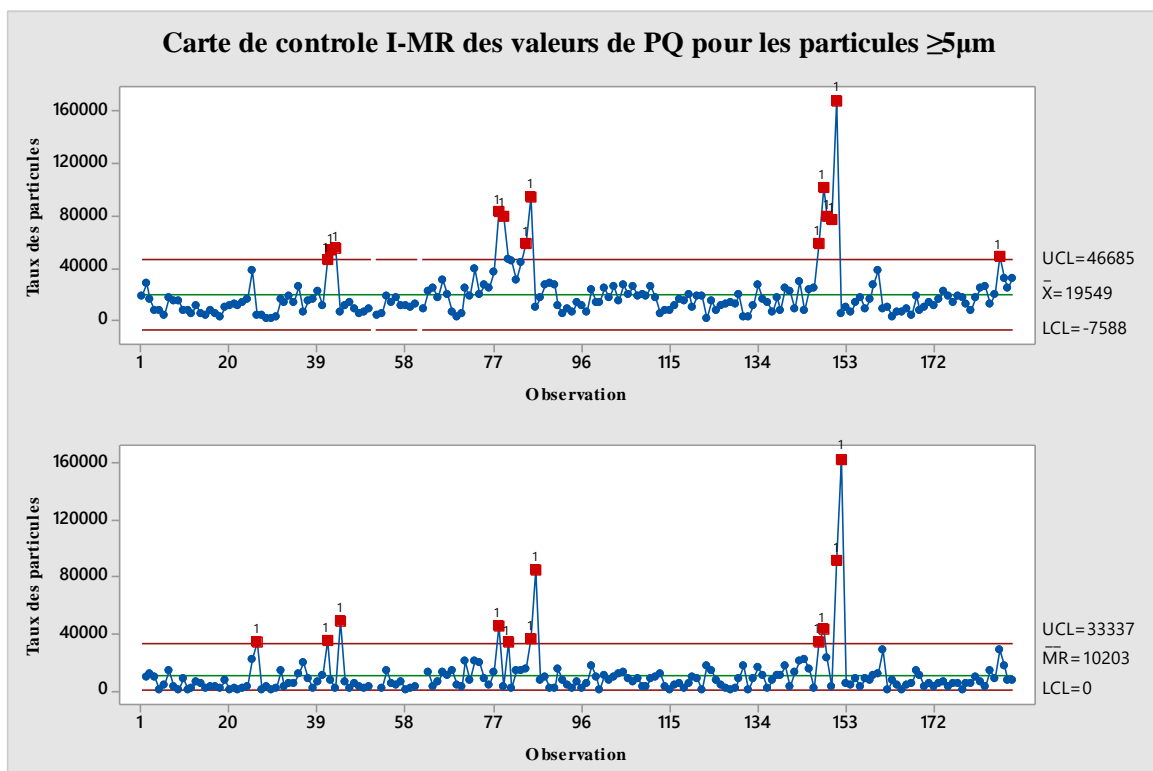
- Les valeurs obtenues lors de la qualification de la performance PQ pour les deux tailles de particules (≥ 0.5 et $\geq 5 \mu\text{m}$) :

Figure 12: Carte de contrôle I-MR des valeurs de PQ pour les particules $\geq 0,5 \mu\text{m}$



Source : Elaborer par nous-même à l'aide du logiciel Minitab.

Figure 13: Carte de contrôle I-MR des valeurs de PQ pour les particules $\geq 5 \mu\text{m}$

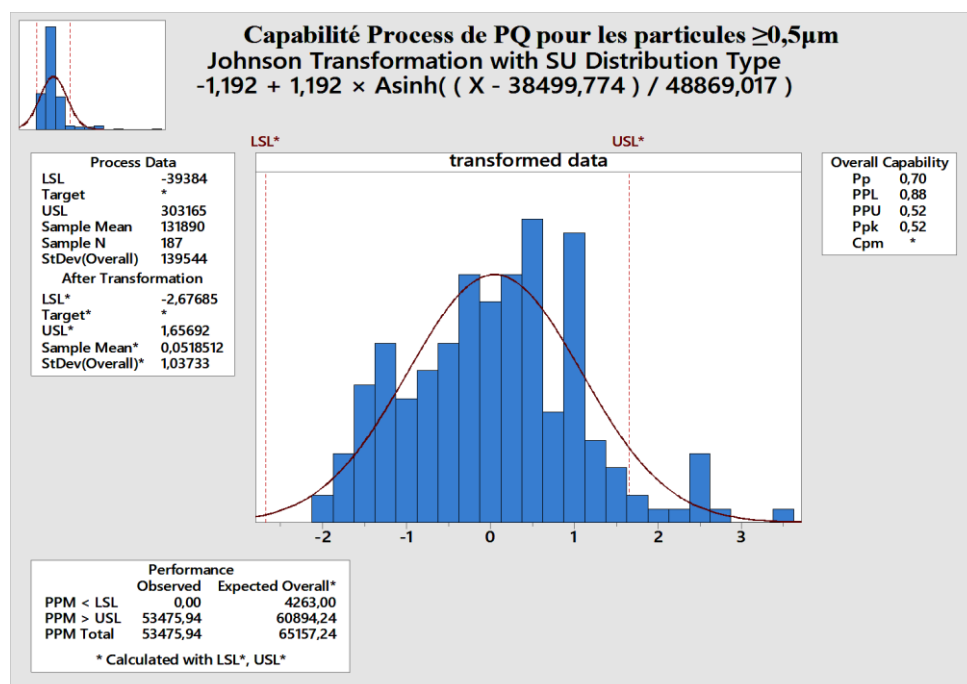


Source : Elaborer par nous-même à l'aide du logiciel Minitab.

Les cartes de contrôle représentent les résultats de la qualification de performance réalisée après la mise en service des équipements et des systèmes. On constate qu'il y a plus de valeurs en dehors des limites de spécification supérieure pour les deux tailles de particules ($\geq 0,5 \mu\text{m}$ et $\geq 5 \mu\text{m}$) ces résultats nous permis de conclure que le taux de particules dans les salles blanches présente une variabilité importante.

- Nous avons calculé la capacité de procédure pour les particules ($\geq 0,5 \mu\text{m}$ et $\geq 5 \mu\text{m}$), les résultats sont présentés ci-dessous :

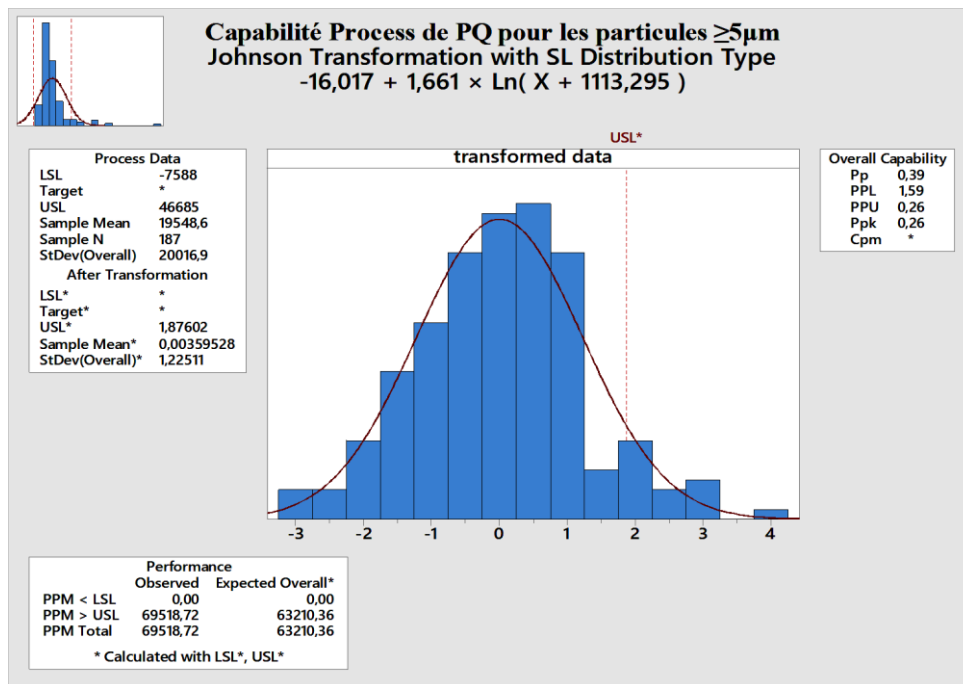
Figure 14 : Capacité process de PQ pour les particules $\geq 0,5 \mu\text{m}$



Source : Elaborer par nous-même à l'aide du logiciel Minitab.

La figure ci-dessus représente la capacité de procédure pour la taille de particule $\geq 0,5 \mu\text{m}$. Nous avons remarqué que la capacité globale de la procédure Pp est égale à 0.70 et la valeur de la capacité globale de procédure en fonction de la dispersion Ppk égale à 0.52 est inférieure à 1.33 on peut conclure que le process n'est pas capable.

Figure 15:Capabilité process de PQ pour les particules $\geq 5 \mu\text{m}$



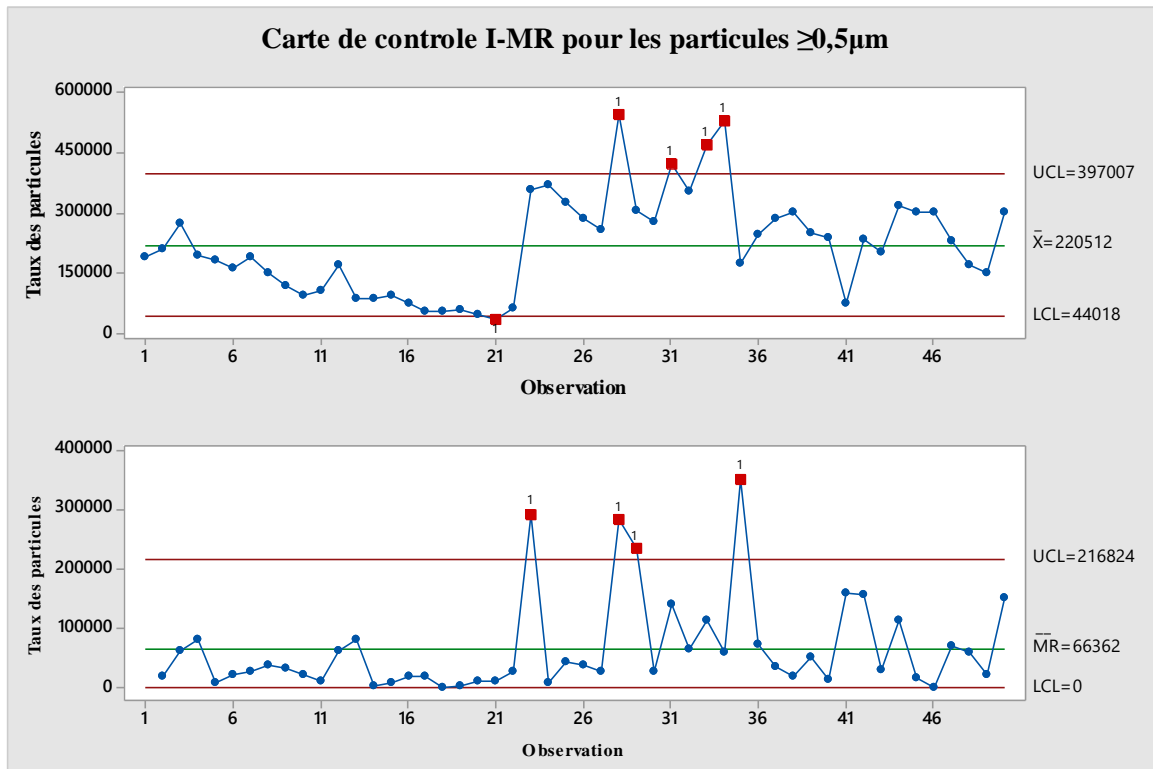
Source : Elaborer par nous-même à l'aide du logiciel Minitab.

La figure 15 représente la capabilité de procédure pour la taille de particule $\geq 5 \mu\text{m}$. La capabilité globale de le procédure Pp est égale à 0.39 et la valeur de la capabilité globale de procédure en fonction de la dispersion Ppk égale à 0.26 nettement inférieur à 1.33. A partir de ces résultats on peut conclure que le process est non capable. Ainsi que la valeur de Pp est supérieure au Ppk ceci indique qu'il y a un problème de centrage.

Nous avons effectué un comptage des particules dans les salles de production suivant la procédure opératoire de comptage particulaire propre à l'entreprise (SOP). Il convient de citer que les valeurs des paramètres à prendre en considération à savoir la pression différentielle « ΔP » et le taux de brassage d'air par heure dans les salles ont été conforme aux exigences des normes en vigueur. Le choix des salles où nous avons effectué le comptage particulaire en se basant sur le plan de monitoring annuel de l'entreprise.

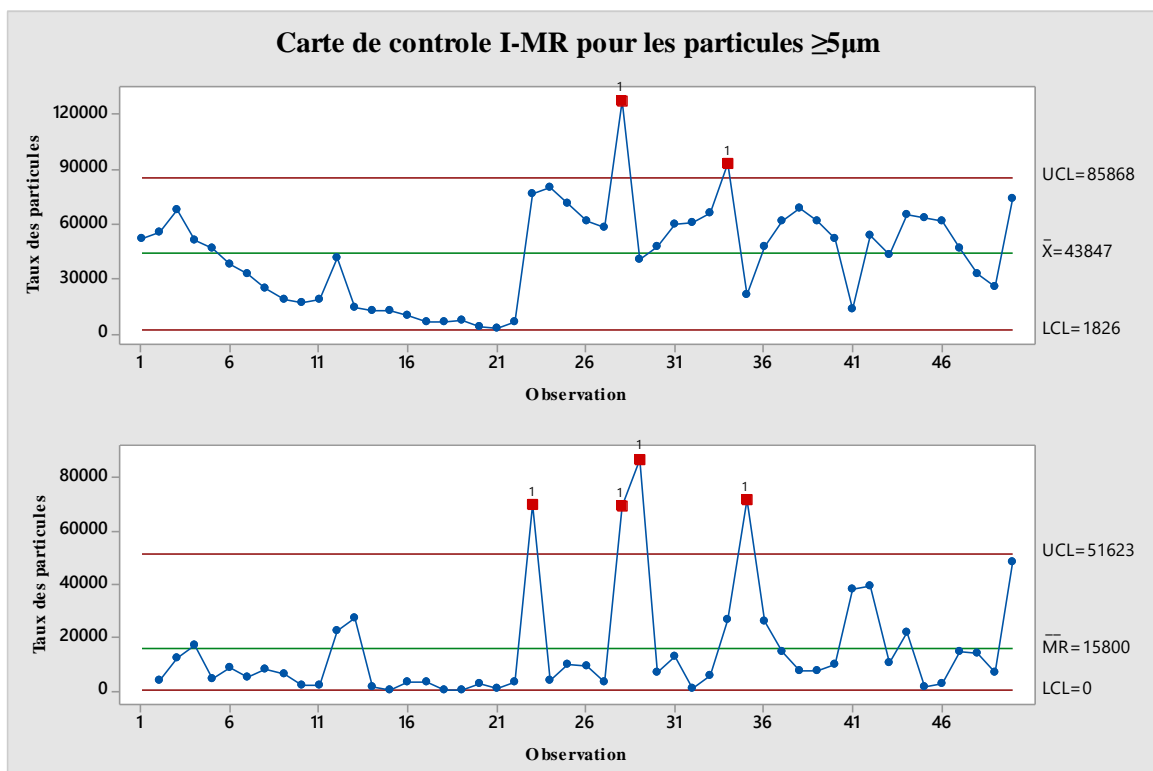
Les résultats obtenus sont présentés sur les cartes de contrôle ci-dessous.

Figure 16: Carte de contrôle I-MR pour les particules $\geq 0.5 \mu\text{m}$



Source : Elaborer par nous-même à l'aide du logiciel Minitab.

Figure 17: Carte de contrôle I-MR pour les particules $\geq 5\mu\text{m}$

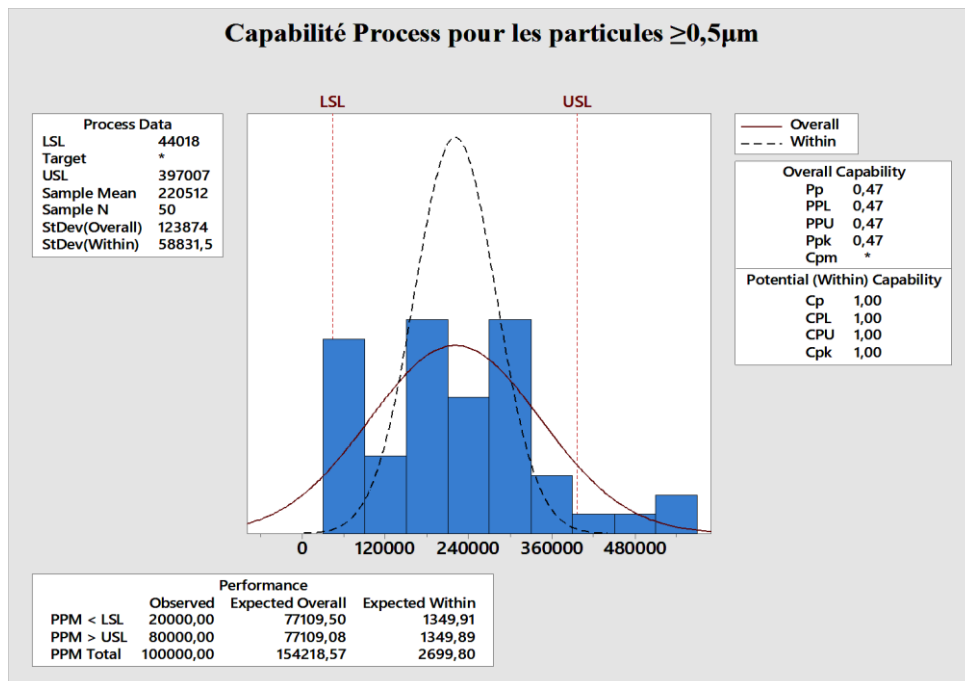


Source : Elaborer par nous-même à l'aide du logiciel Minitab.

Les cartes de control montrent que la concentration des particules est dans les limites de spécification et répond aux exigences de la norme ISO 14644-1 :2015 et les BPF, par contre l'existence des tendances des points (une série de points consécutifs) et des points or les limites de spécification supérieure, nous a permis de conclure que la procédure n'est pas sous contrôle et nécessite une analyse afin d'identifier les causes.

Ensuite, nous avons calculer la capacité de la procédure, ce qui nous a permis de mettre en évidence la performance actuelle du système.

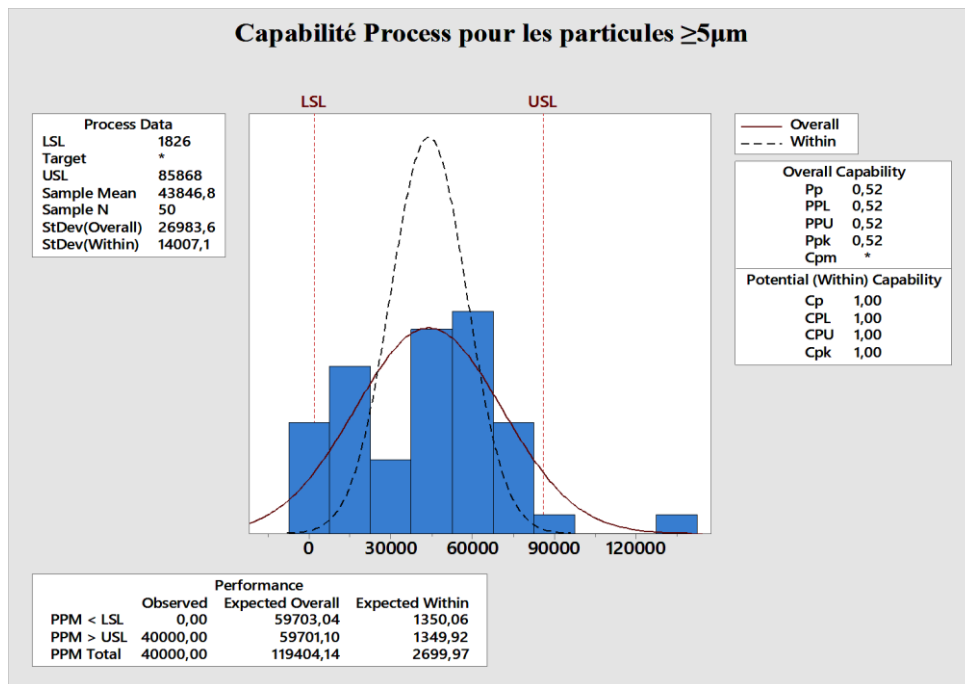
Figure 18: Capacité process pour les particules $\geq 0.5 \mu\text{m}$



Source : Elaborer par nous-même à l'aide du logiciel Minitab.

La figure 18 ci-dessus représente la capacité de procédure pour la taille de particule $\geq 0,5\mu\text{m}$. La capacité globale de la procédure Pp est égale à 0.47 et la valeur de la capacité globale de procédure en fonction de la dispersion Ppk égale à 0.47 ce qui nous a permis de dire que le process est incapable Ppk<1.33. Cependant nous avons constaté que le Ppk<Cpk (0.47) donc la procédure présente un décalage et nécessite d'être améliorée.

Figure 19: Capabilité process pour les particules $\geq 5 \mu\text{m}$



Source : Elaborer par nous-même à l'aide du logiciel Minitab.

La figure ci-dessus représente la capabilité de procédure pour la taille de particule $\geq 5 \mu\text{m}$. La capabilité globale de le procédure Pp est égale à 0.52 et la valeur de la capabilité globale de procédure en fonction de la dispersion Ppk égale à 0.52. Ce qui veut dire que le process est incapable. En revanche nous avons constaté que le Ppk < Cpk (0.52) ce qui nous a permis de dire que la procédure présente un décalage et nécessite d'être améliorée.

4. Phase Analyser

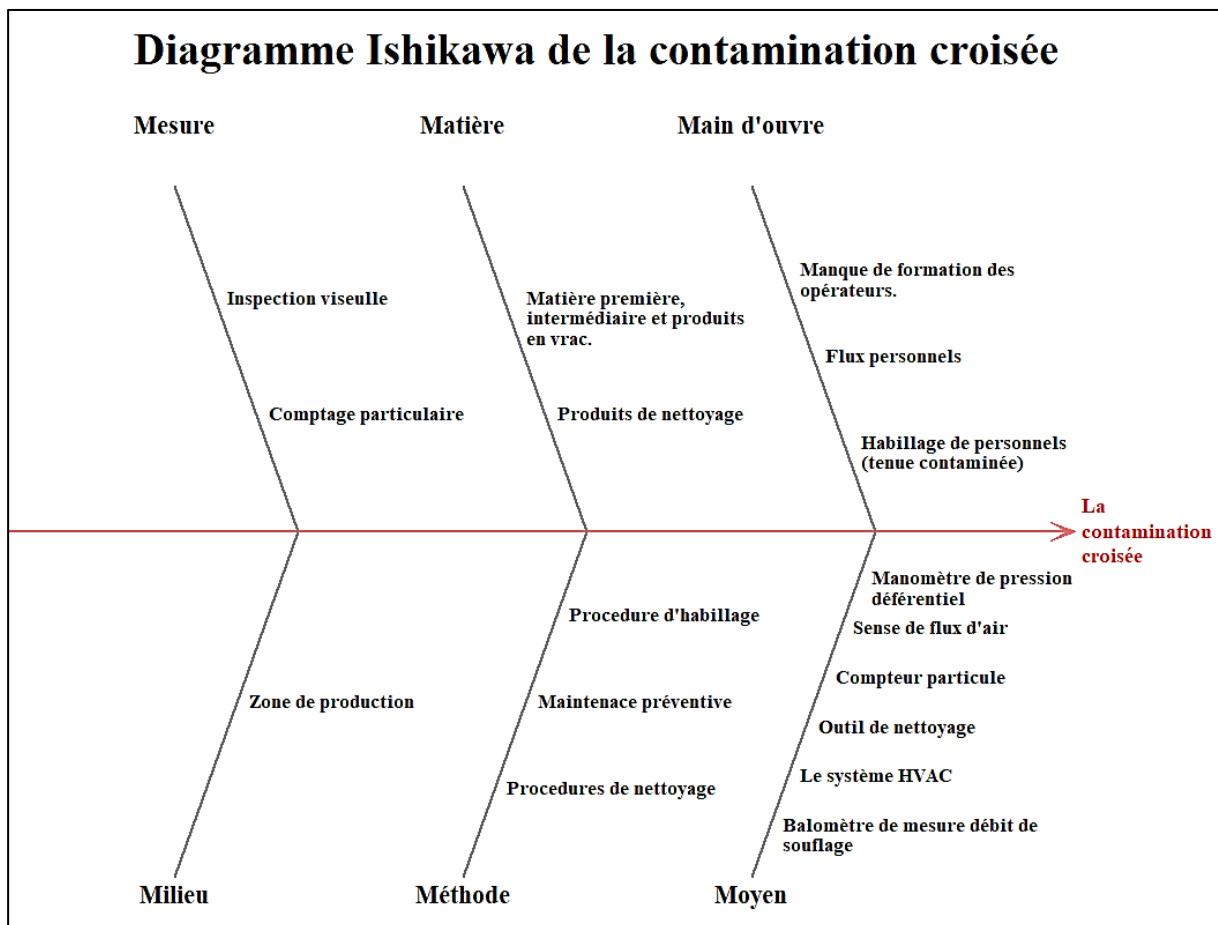
L'étape Analyser nous a permis d'identifier les causes racines du problème défini. Ainsi au cours de cette phase, nous avons recensé toutes sources potentielles de contamination dans une salles de production. Cela nous permettra par la suite de proposer un plan d'action pour mieux contrôler la contamination. Nous avons utilisé deux outils principaux : le diagramme d'Ishikawa et en suivant la logique de l'analyse des cinq pourquoi qui nous a permis de réaliser un arbre des causes.

4.1 Diagramme d'Ishikawa

Nous avons élaboré un diagramme d'Ishikawa pour visualiser les éventuelles causes possibles de contamination croisée dans une unité de production. Ce diagramme est réalisé suite à des entretiens que nous avons effectué avec les personnes concernées, qui nous a permis de recenser toutes ces causes et de les classer en six catégories (6M).

Nous avons élaboré le diagramme d'Ishikawa l'aide de logiciel Minitab.

Figure 20 : Diagramme d'Ishikawa

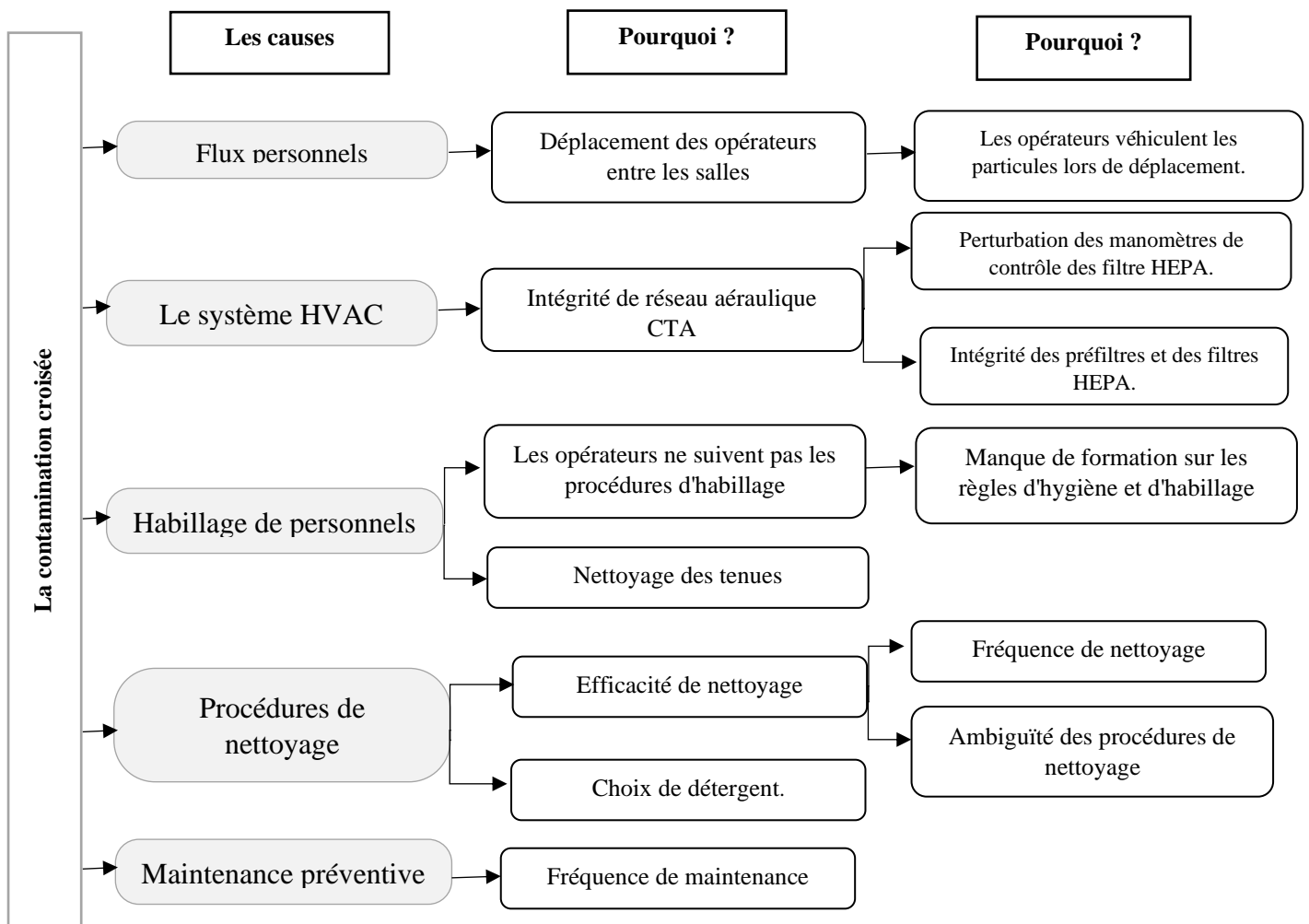


Source : Elaborer par nous-même à l'aide du logiciel Minitab

4.2 Arbre des causes

Après avoir lister toutes les causes possibles à l'aide de l'outil Ishikawa, à partir des réponses des entretiens nous avons pu identifier les causes les plus récurrentes pour lesquelles nous avons jugé nécessaire d'approfondir notre analyse. De ce fait nous avons élaboré un arbre des causes, on a posé la question « pourquoi ? » afin de mettre en évidence les causes racine de problème.

Figure 21 : L'arbre des causes



Source : Elaborer par nous-même

5. Phase Innover (améliorer)

Au cours de cette étape, nous avons proposé des actions correctives et préventifs en fonction de des causes identifiées lors de l'étape précédente, afin d'améliorer le contrôle de la contamination croisée et remédier à tout risque de la présence des particules contaminants dans les salles de production. L'ensemble de ces actions proposé est présenté en se basant sur un plan d'action.

5.1 Plan d'action

Nous avons élaboré un plan d'action pour regrouper les éventuelles causes et l'ensembles des actions correctives et préventifs que nous avons proposées, à partir des résultats des entretiens nous avons pu identifier les causes les plus récurrentes. Ces actions ont été proposées après avoir mené une séance de brainstorming avec les membres de l'équipe du projet, avec fixation d'échéance prévisionnel d'application et désignation de responsable de la mise en œuvre de ces actions qui sont représenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7: Plan d'action relatif à l'amélioration de contrôle de la contamination croisée.

Causes	Actions préconisées	Responsable	Echéance
Maintenance préventive	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Amélioration de système met en place par le suivie journalier de la pression différentielle. 	Département maintenance	A planifier en prioritaires
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ajouté un système d'alarme connecté avec le système de gestion de bâtiment (BMS). 		
Intégrité des filtres	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suivre journalier d'intégrité des préfiltres et les filtres HEPA par vérification de pression différentiel avant et après chaque production. 	Département validation	Immédiats
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Introduire l'option de lavage des préfiltres (G, F). 	Département maintenance	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Garantir un stockage optimal des filtres. 		
Flux personnel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Installé un système de control d'accès. 	Département production	Immédiats
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Implémenté un habillage avec code colleur. 	Département assurance qualité	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Séparation des zones adjacente de différentes classes par des SAS. 	QA	

Flux de matière (Transfère des matières entre les salles de production)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Installé un système de contrôle de flux de matière. 	Département production Département assurance qualité QA	A planifier non prioritaires
Sens de flux d'air	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faire un suivie journalier de pression différence entre deux salles adjacentes. 	Département validation	A planifier en prioritaires
Habillage (tenue contaminée)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Assurer un bon nettoyage et contrôle d'habillage. 	Département production	A planifier en prioritaires
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Formation de rappel sur la procédure d'habillage. 	Département assurance qualité QA	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisé un habillage spécifique pour les zones à haut risque de contamination croisée. 		
Procédures de nettoyage	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilisation de détergent et désinfectant adéquat à chaque type de produit. 	Département production	A planifier en prioritaires
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Assurer un rafraîchissement sur les procédures de nettoyage. 		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Renforcer la supervision de nettoyage. 		
Manque de formation des opérateurs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluer le besoin en termes de formation et de compétence des opérateurs. 	Département production	A planifier en prioritaires
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Planification des formations de rafraîchissement en cas de changement des équipements ou changement dans les procédures. 	Département assurance qualité QA	

Source : Elaborer par nous-même

Section 02 : Discussion

A partir des résultats que nous avons présenté dans la section précédente de la mise en place de méthode Lean six sigma au sein l'entreprise EL KENDI pour améliorer le contrôle de la contamination croisée dans les salles de fabrication, nous a permis d'évaluer la capacité de processus, identifier les principales causes de la contamination croisée et proposé des actions pour remédier à ce problème.

Nous avons débuté notre étude par un traitement des données collectées relatives au contrôle de la contamination croisée, les locaux de production, les exigences des normes et la réglementation en vigueur. A partir de là, nous avons entrepris notre démarche constituer de quatre étapes. Commencant par la phase **définir** ou nous avons identifié les exigences de notre client, département de production et celui d'assurance qualité en termes des limites de spécifications et les exigences de norme en vigueur. A la fin de cette phase, pour préciser les limites de notre projet il été nécessaire d'élaborer une charte de projet que nous avons présenté en Annex D.

Par la suite, dans la phase mesurer qui représente l'approche quantitative de notre recherche, en se basant sur les exigences des BPF et la norme ISO 14644-1 :2015 qui préconise la mesure de la concentration des particules de taille supérieur ou égale au 0,5 μm et 5 μm dans les salles blanches, nous avons effectué un comptage particulaire au niveau des salles de production qui nous a permis de réaliser les cartes de contrôle et calculer la capacité par la suite.

Les cartes de contrôles que nous avons réalisé dans la phase **mesurer** pour les données de la qualification de performance nous a permis de constater une variabilité importante de taux des particules. L'étude de capacité a permis de mettre en évidence que le process n'est pas capable (<1.33) pour les deux tailles de particule $\geq 0.5 \mu\text{m}$ et $\geq 5 \mu\text{m}$. Ainsi, à partir des cartes de contrôle que nous avons réalisé pour les résultats de comptage particulaire effectué, nous avons démontré qu'il n'est pas sous contrôle. Cependant, la capacité process montre une situation insuffisante, le process est non capable ($Ppk < 1.33$). Et ceci pour les deux tailles de particule $\geq 0.5 \mu\text{m}$ et $\geq 5 \mu\text{m}$. En effet les particules $\geq 0.5 \mu\text{m}$ nous permis d'évaluer l'état de système de filtration de centrale de traitement d'air tandis que les particules $\geq 5 \mu\text{m}$ reflètent l'efficacité de procédure de nettoyage.

A partir des résultats de cette phase, nous avons entamé la troisième étape de notre démarche **analyser**, ou nous avons effectué une analyse approfondie en appliquant les outils adéquates, plusieurs causes étaient recensées à savoir : la performance de système HVAC, flux personnel, flux de matière, la fréquence de nettoyage et l'ambiguïté des procédures ainsi la maintenance préventive.

Nous avons passé à la quatrième et la dernière étape de notre projet, la phases **innover** (améliorer), l'objectif de cette étape est de pouvoir proposer des actions correctives et préventives efficaces pour remédier aux problèmes et améliorer le contrôle de la contamination croisée au niveau des salles de production. À cet égard un plan d'action a été proposé avec échéance et responsable de ça mis en place se basant sur un plan d'action, ceci est réalisé après avoir mené une séance de brainstorming avec les membres de l'équipe du projet pour proposer les actions les plus appropriées, parmi ces actions nous citons :

- Amélioration de système met en place par le suivi journalier de la pression différentielle.
- Ajouté un système d'alarme connecté avec le système de gestion de bâtiment (BMS).
- Suivi journalier d'intégrité des préfiltres et les filtres HEPA par vérification de pression différentiel avant et après chaque production.
- Introduire l'option de lavage des préfiltres (G, F).
- Installé un système de contrôle d'accès.
- Implémenté un habillage avec code couleur.
- Séparation des zones adjacentes de différentes classes par des SAS.
- Utilisation de détergent et désinfectant adéquat à chaque type de produit.
- Assurer un rafraîchissement sur les procédures de nettoyage.
- Évaluer le besoin en termes de formation et de compétence des opérateurs.
- Planification des formations de rafraîchissement en cas de changement des équipements ou changement dans les procédures.

La stratégie pour éviter la contamination croisée qui constitue un défi majeur pour les industries pharmaceutique, consiste à instaurer des mesures de prévention et renforcer son contrôle, d'après les résultats que nous avons obtenus au cours de la mise en place de projet Lean six sigma, nous avons permis de cerner le problème et de proposer des actions pratiques pour améliorer efficacement le contrôle de la contamination croisée, dans le but de répondre aux exigences réglementaires en vigueur.

La démarche DMAIC est structurée en cinq étapes et demande l'application d'une panoplie d'outils à chaque étape. Par manque de temps, nous n'avons pas pu terminer toutes les étapes ; nous nous sommes arrêtés à l'étape "Innover" (Améliorer). Ce manque cruel de temps ne nous a pas permis d'implémenter les actions et de compléter la cinquième phase, "Contrôler". Néanmoins, ces actions ainsi que les causes identifiées ont été révisées et validées par le directeur de validation le responsable de la mise en place de projet.

CONCLUSION

Conclusion

Le présent travail a pour principal but la mise en place de la démarche Lean six sigma au sein l'entreprise EL KENDI pour améliorer le contrôle de la contamination croisée dans les salles de production.

Notre étude vise à répondre à notre question de recherche formulée comme suit : « : **Comment peut-on améliorer le contrôle de la contamination croisée au niveau de l'unité de production pharmaceutique en mettant en œuvre l'approche Lean Six Sigma ?** ».

D'après notre revue de littérature, nous avons constaté que Lean Six Sigma s'applique en se basant sur la démarche DMAIC et en utilisant des outils appropriés, spécifiquement sélectionnés pour répondre aux besoins de chaque étape de la démarche.

Dans le cadre de notre étude Lean six sigma a été appliqué afin de contrôler la contamination croisée dans les salles de production, les étapes de la démarche DMAIC ont été suivies, avec une limitation de temps qui a empêché l'achèvement de la phase de contrôle.

Nous avons commencé la démarche DMAIC par la phase définir en se basant sur les données collectées nous avons défini le problème par l'outil QQQCCP, identifier le client et ces exigences ainsi que le process en question en appliquant CTQ et SIPOC, délimité le périmètre de projet par l'élaboration d'une charte de projet. Dans la deuxième étape mesurer ou les carte de contrôle et étude de la capacité ont été réalisés dans le but de visualiser l'état actuel de process. Ce qui nous a permis de détecter un manque de capacité de process.

Par la suite une phase d'analyser était entamé afin d'identifier les éventuelles causes de la contamination croisée en se basant sur les résultats des entretiens menés. Un diagramme Ishikawa (6M) a été élaboré, ainsi nous avons approfondi notre analyse à travers la recherche des causes racines en suivant le concept de la méthode de 5 pourquoi ? et réalisant un arbre des causes. Enfin à la lumière des résultats de la phase analyser des actions correctives et préventives ont été proposées avec échéance de mis en œuvre représenté en plan d'action. Ces actions comprenaient des mesures préventives et correctives visant à renforcer le contrôle de la contamination croisée.

En raison de la spécificité de la production des médicaments, et de leur impact sur la santé des patients, l'industrie pharmaceutique est l'une des industries les plus réglementé dans le monde. Toutefois le contrôle de la contamination croisée est d'une importance primordiale n'est pas

une simple conformité aux exigences réglementaires, mais également de prévenir les défauts de fabrication, les rappels de produits et les coûts élevés associés.

Afin de remédier au problème de la contamination croisée, il est nécessaire de mettre en place des mesures préventives pour l'amélioration de son contrôle. Les résultats obtenus lors de la mise en œuvre du projet Lean Six Sigma nous ont permis de proposer des recommandations pour améliorer efficacement le contrôle de la contamination croisée.

En revanche, notre étude présente des limites, en fait la mise en place d'un projet Lean Six Sigma présente des difficultés en raison de la durée prolongée de la démarche. Par conséquent nous n'avons pas achevé la cinquième phase de notre projet qui consiste à contrôler l'efficacité de la mise en place des actions proposées, néanmoins ces actions ont été révisées et validées.

Enfin, nous proposons des recommandations afin d'assurer la continuité de projet. Il sera intéressant de mettre en œuvre les actions proposées, et procéder à compléter la phase « Contrôler » de la démarche DMAIC.

Références Bibliographique

Bibliographie

- Ahsan, H. M., Ratul, R., & Shamsuddin, A. (2022, Decembre). Implementing lean manufacturing for improvement of operational performance in a labeling and packaging plant: A case study in Bangladesh. *Results in Engineering*, 17, pp. 2-14. Récupéré sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590123022004881>
- Alkunsol, W. H., Sharabati, A.-A. A., AlSalhi, N. A., & El-Tamimi, H. S. (2017, septembre 12). Lean Six Sigma effect on Jordanian pharmaceutical industry's performance. *International Journal of Lean Six Sigma*. Récupéré sur <https://doi.org/10.1108/IJLSS-01-2017-0003>
- Aouag, H. (2016). *Etude, mise en oeuvre et adaptabilité des outils de l'amélioration continue dans une industrie algérienne : approche théorique et pratique*. Université de Batna 2 Faculté de Technologie Département de Génie Industriel.
- Auzémery, E. (2016). *Mise en place d'un projet d'amélioration continue sur une ligne de conditionnement secondaire de vaccins, à l'aide de l'outil Lean Six sigma*. Limoges: Faculté de Pharmacie Université de Limoges.
- Azib, s., & Touati, k. (2023, 03 31). Industrie pharmaceutique et diversification économique en Algérie. *Revue des additiions économique s*, 07(01), pp. 724 -743.
- Babic, M. (2018). *LEAN pour les MANAGERS* (éd. Catherine DO-Duc). La Plaine Sait-Denis Cedex: AFNOR.
- Bongiraud, Y. (2021, octobre 11). La qualification des locaux en industrie pharmaceutique. Application à une salle de production de classe mixte. *THÈSE D'EXERCICE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE*. Université Clermont Auvergne UFR DE PHARMACIE.
- Brulebois, C., Perrenot, G., & Saintvoirin, B. (2009). *6 Sigma Le guide!* AFNOR.
- Buffe, Y. (2020). *LEAN SIX SIGMA x.0 Résolution de problèmes statistiques* (éd. Lean Six Sigma Belgium Editions).
- Byrne, B., McDermott, O., & Noonan, J. (2021, Mars 20). Applying Lean Six Sigma Methodology to a Pharmaceutical Manufacturing Facility: A Case Study. *Processes*, 9(550), 1-24. doi:org/10.3390/pr9030550
- Chambaud, E. (2023). *Utiliser la méthode DMAIC en 5 étapes*. Consulté le Avril 3, 2023, sur Blog Gestion de Projet: <https://blog-gestion-de-projet.com/>
- Demetrescoux, R. (2017). *Lean Management : Pour une performance solide et durable*. Dunod.
- Duret, D., & Pillet, M. (2005). *qualité en production de l'iso 9000 a six sigma* (éd. 3 éme). Paris: EYROLLES Edition d'Organisation.
- Elafri, N., Jordan, T., Bertrand, R., & Maleh, Y. (2022). Lean 4.0: Synergies between Lean Management tools and Industry 4.0. (ELSEVIER, Éd.) *International Federation of Automatic Control*, pp. 2060-2066. Récupéré sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405896322020201>

- ELKENDI. (2023). Document interne de l'entreprise.
- Ellioua, H., & Benamer, H. (2021, Mai 30). Lean management : Revue de littérature systématique. *International Journal of Accounting, Finance, Auditing, Management and Economics*, 2(3), pp. 358-374. Récupéré sur <https://doi.org/10.5281/zenodo.4871187>
- Fernandez, A. (2023, Mars 09). Récupéré sur www.piloter.org: <https://www.piloter.org/six-sigma/lean-six-sigma.htm>
- Gillet-Goinard, F., & Seno, B. (2016). *La Boîte à Outils du Responsable Qualité* (éd. 3eme édition). Paris: DUNOD.
- Guide des bonnes pratiques de fabrication. (2022). *Republique Algerienne Democratique et Populaire Ministère de l'industrie pharmaceutique*. Algérie. Récupéré sur DPDIPER@miph.gov.dz
- Haleem, R. M., Salem, M. Y., Fatahallah, F. A., & Abdelfattah, L. E. (2013). Quality in the pharmaceutical industry A literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 463-469. Récupéré sur <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2013.11.004>
- Hennoinn, R., & Makhlouf, A. (2016). *LES FICHES OUTILS DU LEAN SIX SIGMA*. Paris: Eyrolles.
- Hohmann, C. (2012). *LEAN MANAGEMENT*. Paris: Eyrolles.
- ISO14644-1:2015. (s.d.). *Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 1: Classification de la propreté particulière de l'air*.
- Jagdeep, S., Harwinder, S., Deepinder, S., & Virender, S. (2017). Six Sigma methodology for reducing defects in manufacturing industry – a case study. *Indian Culture and Business Management*, 15(4). Récupéré sur https://www.researchgate.net/publication/320760495_Six_Sigma_methodology_for_reducing_defects_in_manufacturing_industry_-_a_case_study
- Januszek, S., Macuvele, J., Friedli, T., & Netland, T. H. (2022, October 5). The role of management in lean implementation: evidence from the pharmaceutical industry. (E. Publishing, Éd.) *International Journal of Operations and Production Management*. doi:10.1108/IJOPM-02-2022-0129
- Kartika, H., Norita, D., Triana, N. E., Roswandi, I., Rahim, A., Naro, A., . . . Bakti, C. S. (2020). Six Sigma Benefit for Indonesian Pharmaceutical Industries Performance: A Quantitative Methods Approach. *A multifaceted review journal in the field of pharmacy*, 11(9), 466-473. Récupéré sur https://www.researchgate.net/publication/349365142_Six_sigma_benefit_for_Indonesian_pharmaceutical_industries_performance_A_quantitative_methods_approach
- McDermott, O., Sony, M., Antony, J., & Daly, S. (2022, December 30). Barriers and Enablers for Continuous Improvement Methodologies within the Irish Pharmaceutical Industry. *Processes*, 10(73), 2-19. doi:doi.org/10.3390/pr10010073
- Meenakshisundaram, P., Nayakappa, P. A., Prasanna, K., & Mehrotra, K. (2020). Process Improvement in a Pharmaceutical Company using DMAIC Approach. *Journal of*

- Engineering*, 42-50. Récupéré sur <https://www.researchgate.net/publication/343818244>
- Minitab Brochure*. (2022). Récupéré sur Minitab.com: support.minitab.com
- Montororing, Y. D., Widyantoro, M., & Muhazir, A. (2022). Production process improvements to minimize product defects using DMAIC six sigma statistical tool and FMEA at PT KAEF. *Journal of Physics: Conference Series*. doi:10.1088/1742-6596/2157/1/012032
- Munro, R. A., Ramu, G., & Zrymiak, D. J. (2015). *The Certified Six Sigma Green Belt Handbook*. ASQ American Society for Quality Quality Press.
- NEDRA, A., SEJRI, N., CHAABOUNI, Y., & CHEIKHROUHOU, M. (2019). A new lean Six Sigma hybrid method based on the combination of PDCA and the DMAIC to improve process performance: Application to clothing SME. *Industria Textila*, 70(5), 447-456. doi:10.35530/IT.070.05.1595
- Parmar, P. S., & Desai, T. N. (2019, September 21). A systematic literature review on Sustainable Lean Six Sigma Current status and future research directions. *International Journal of Lean Six sigma*, 11(3), 429-461. doi: 10.1108/IJLSS-08-2018-0092
- Particle Counter Routine Monitoring Best Practices . (2020, October). *CLIMET INSTRUMENTS COMPANY*.
- Pascart, E. (2009). *Six sigma Force du changement en période de crise*. La Plaine-Saint-Denis Cedex: AFNOR .
- Petruscha, N., Sieckmann, F., Menn, J. P., & Kohl, H. (2019). Integration of Active Pharmaceutical Ingredient production into a pharmaceutical Lean Learning Factory. *Procedia MANUFACTURING*, 31, pp. 245-250. doi:10.1016/j.promfg.2019.03.039
- PILLET, M. (2013). *Six Sigma comment l'appliquer* (éd. 2). Paris: Eyrolles.
- Purwanto, A., Wirawati, S. M., Arthawati, S. N., Radyawanto, A. S., Rusdianto, B., Haris, M., . . . Yunanto, D. A. (2020). *Lean Six Sigma Model for Pharmacy Manufacturing: Yesterday, Today and Tomorrow* (Vol. 11). A multifaceted review journal in the field of pharmacy. doi:10.31838/srp.2020.8.47
- Sachin, & Dileplal. (2017, mai). Six Sigma Methodology for Improving Manufacturing Process in a Foundry Industry. *International Journal of Advanced Engineering Research and Science*, 4(5), pp. 131-136. doi:<https://dx.doi.org/10.22161/ijaers.4.5.21>
- Sargent, E. V., Flueckiger, A., Barle, E. L., Luo, W., Molnar, L. R., Sandhu, R., & Weideman, P. A. (2016). The regulatory framework for preventing cross-contamination of pharmaceutical products: History and considerations for the future. (Elsevier, Éd.) *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 3-10.
- Saryanto, S., Purba, H. H., Trimarjoko, A., & Fatahillah, F. (2020, juin 12). QUALITY IMPROVEMENT OF REMANUFACTURING L IFT ARM USING SIX SIGMA METHODS IN THE HEAVY DUTY INDUSTRY IN INDONESIA: A CASE STUDY. *Operational Research in Engineering Sciences: Theory and Applications*,

- pp. 24-38. Récupéré sur
https://www.researchgate.net/publication/342393860_Quality_improvement_of_remanufacturing_lift_arm_using_Six_Sigma_methods_in_the_heavy-duty_industry_in_Indonesia_A_case_study
- Scheller, A. C., Sousa-Zomer, T. T., & Miguel, P. A. (2017, October 20). Lean Six Sigma in developing countries: evidence from a large Brazilian manufacturing firm. *International Journal of Lean Six sigma*, 1-21. doi:10.1108/IJLSS-09-2016-0047
- Segare, R. (2017, Février 17). *Les 5 pourquoi : quelle est la cause du problème ?* Consulté le Mars 24, 2023, sur officilean.com: <https://www.officilean.com/>
- Sony, M., Antony, J., & Naik, S. (2020). How do organizations implement an effective LSS initiative? A qualitative study. *Benchmarking: An International Journal*, 27 (5), pp. 1657-1681. doi:10.1108/BIJ-10-2019-0451
- SRINIVASAN, G., & SHAH, N. (2018, Mai 09). KAIZEN AND LEAN IMPLEMENTATION IN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES: A REVIEW. *ASIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND CLINICAL RESREARCH*, 11(7), 57-63. doi:org/10.22159/ajpcr.2018.v11i7.24722
- Srinivasan, K., Muthu, S., Devadasan, S. R., & Sugumaran, C. (2016). Six Sigma through DMAIC phases: a literature review. *Productivity and Quality Management*, 17(2), 236-257. Récupéré sur https://www.academia.edu/40388846/Six_Sigma_through_DMAIC_phases_a_literature_review
- Thietart, R.-A. (2014). *Méthodes de recherche en management* (éd. 4 éme). Paris: Dunod.
- Uluskan, M. (2021, janvier 04). Enhancing Six Sigma Understanding: Insights into Various Dimensions and Aspects of Six Sigma. *Engineering Management Journal*, 1-31. doi:<https://doi.org/10.1080/10429247.2020.1852806>
- Volck, N. (2009). *Déployer et exploiter Lean Six Sigma* . Paris: Eyrolles.
- Womack, J. P., Jones, D. T., & Roos, D. (1990). *The Machine that Changed the World: The Story of Lean Production – Toyota’s Secret Weapon in the Global Car Wars that is Now Revolutionizing World Industry*. New York, NY: Simon and Schuster.

Annexes

Annexes A- Guide d'entretien

Guide d'entretien

INTRODUCTION

Bonjour, Permettez-moi de me présenter je suis OUAISSA Lilya, étudiante en deuxième année Master à l'École Nationale Supérieure de Management (ENSM) de Koléa en Management par la qualité. Je souhaiterais mener un entretien individuel avec vous, en tant que stagiaire à l'entreprise afin de discuter de notre recherche, portant sur l'application de la méthode Lean Six Sigma pour le contrôle de la contamination croisée au niveau de l'unité de production pharmaceutique. Cette étude est réalisée dans le cadre d'un projet de fin d'étude.

Je tiens à vous informer que L'entretien ne prendra que quelques minutes et il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Nous cherchons simplement à recueillir des informations. Vos réponses seront présentées de manière anonyme et traitées avec la plus grande confidentialité.

Je vous remercie par avance pour votre collaboration.

QUESTIONS D'ENTRETIEN

Axe 1 : Profil des personnes interviewées

- Pouvez-vous nous présenter votre nom, prénom, poste occupé et années d'expérience au sein de l'entreprise ?

Nom et prénom :

Poste occupé :

Date de l'entretien :

Axe 2 : Lean six sigma

- Quelle est votre opinion sur la méthode Lean Six Sigma ?
- Avez-vous déjà utilisé des outils de Lean Six Sigma ? Si oui, lesquels ?
- D'après votre expérience, la mise en place de ces outils a-t-elle efficacement amélioré les résultats/performance ?

Axe 3 : le comptage particulière

- Pourriez-vous nous expliquer comment fonctionne la surveillance des salles de production et comment peut-on garantir leur performance ?

- Qu'est-ce que le comptage particulaire ?
- À quel moment est-il nécessaire de réaliser le comptage particulaire ?
- Pouvez-vous nous expliquer l'importance du comptage particulaire dans une unité de production pharmaceutique ?

Axe 4 : contrôle de la contamination croisée

- Qu'est-ce que la contamination croisée ?
- Comment peut-elle se produire ?
- Selon vous, quelles sont les principales causes et conséquences de la contamination croisée ?
- Quelles sont les exigences requises en matière de contrôle de la contamination croisée selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ?

Annexes B – Réponses des entretiens

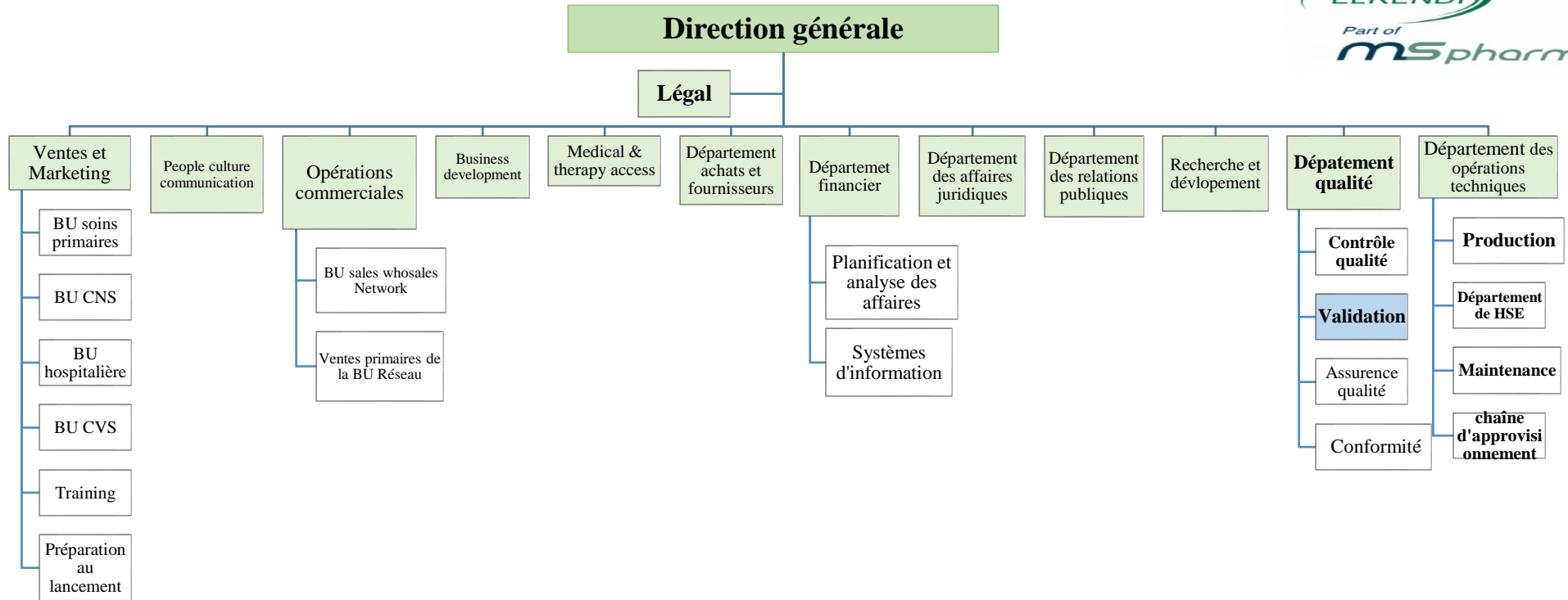
QUESTIONS		Réponses			
		Interviewé 1	Interviewé 2	Interviewé 3	Interviewé 4
Axe 2 Lean Six sigma	Q1	Premièrement il existe deux principaux types de Lean six sigma DMAIC (lorsque le processus existe déjà, DMADV lors de la création d'un nouveau processus, l'objectifs de cette méthode est de fournir un produit ou un service de qualité avec moindre défaut et cout en optimisant les couts et le temps. « Amélioration de la qualité de produit final et élimination des défauts »	C'est une approche pour réduire la variabilité des processus et améliorer la performance.	La démarche est composée de deux méthodes Lean et six sigma, l'objectif a minimisé les défauts et amélioré les performances, qui peut être appliquée au sein d'un département et/ou entreprise.	Est démarche D'amélioration continue et d'optimisation des ressources. Permet également de réduire la variabilité des processus.
	Q2	Oui, selon les phases de la démarche Lean six sigma : définir on a appliqué : 5S, carte de contrôle pour mesurer, Ishikawa et 5P (très sauvent), pour la phase analyser, pour innover on a utilisé la méthode Kaizen enfin pour le control en utilise la maîtrise statistique des procédés (SPC) .	Oui, 5S, AMDEC, Ishikawa, arbre des causes.	Oui / PDCA, Kaizen, 5P, Ishikawa, AMDEC.	Oui, plusieurs 5M, SIPOC, QOQCP, CTQ, carte de control, SPC.
	Q3	Oui.	Oui.	Oui, Bien sûr.	Oui, bien sûr.
Axe 3 Le comptage particulaire	Q1	C'est un travail de deux départements : validation et maintenance afin de garantir la surveillance en assurant la qualification des deux système HVAC et salles blanches (IQ, OQ, PQ), exécution des protocoles d'assurance d'installation. -Monitoring continue en suivant les procédures interne et les guidelines. -Maintenance préventive périodique et planifier en pallel avec le monitoring des système HVAC et salles blanches.	On travaille en collaboration avec département assurance qualité, on assure la surveillance à travers des inspection régulière, le suivie journalier des paramètres tel que (T°, H°, la pression) et en assurant l'application des guidelines des bonnes pratiques de fabrication BPF.	Les salles blanches sont réglementées selon les BPF, ISO, PIC/S, FDA, EMA. Selon la classe le nettoyage et le système de traitement d'air (CTA) filtration et cascade de pression dans le but de remédier à tout risque de contamination croisée et maîtrise de la présence particulaires (viable et non viable).	En appliquant les mesures de surveillance de la qualification de performance des salles blanches selon la réglementation en vigueur.
	Q2	Le comptage des particules non viable on le réalise afin de vérifier la classe de propreté (ISO, GMP).	Le comptage particulaire est un test qu'on réalise pour classifier les salles et surveiller le niveau d'air propreté au sein de la zone de production.	Il consiste principalement à évaluer ou à quantifier le nombre de particules présent dans l'air, de taille prédéfinie selon la norme ISO 14644 et BPF.	C'est un test de conformité, il consiste à quantifier le nombre des particules présent dans l'environnement de production.
	Q3	Lors d'une nouvelle installation, selon ISO 14644 une fois par an. Un changement d'installation des salles blanches. Changement d'un des équipement HVAC (les filtres). Un arrêt de système. Selon le plan annuel de suivi des systèmes (HVAC, salles blanche)	Une fois par an pour selon les réglementations.	Selon la norme ISO 14644 et BPF encours il est recommandé de le faire une fois par an.	Une fois par an selon la norme ISO14644, et selon la nécessité de classification des salles.
	Q4	Gardé le statue valide de système HVAC et salles blanches en assurant en continue une meilleure qualité d'air dans les zones de production	Est important pour la vérification de la classe particulaire du local, et pour assurer une bonne surveillance des unités de production.	Pour s'assurer que le système garde la même classe particulaire et les performances des procédures de nettoyage et le système de filtration inclue comme système critique dans le traitement d'air (filtre gravimétrique G, filtre opacimétrie F et filtre HEPA H).	Pour garantir l'élimination de risque de contamination croisée, et éviter une éventuelle contamination de l'environnement par des particules (externe ou interne).

Axe 4 Contrôle de la contamination croisée	Q1	La contamination croisée est la contamination d'une matière ou d'un produit par une autre particule ou une autre matière ou un autre produit.	La contamination croisée se définit comme le transfert des particules vers la matière de production ou la contamination d'un produit par un autre.	La contamination croisée est le transfert involontaire de contaminants, ou de toute substance étrangère d'une personne ou d'un objet vers un médicament.	C'est La contamination d'un produit par un autre produits ou une autre matière ou toutes particule étrangère.
	Q2	La contamination croisée peut se reproduire dans de nombreux contextes, par exemple : Les équipements et les surface peuvent contenir des résidus des contaminants. Les personnes travaillantes, si ne portent pas, ou s'ils ne respectent pas les procédures d'habillage approprié	Peut se produire par l'introduction des particules étrangère lors d'une des étapes de la production, qu'on appelle Mix up matière et particules étrangère.	En fait, la contamination est la présence de toutes substances qui n'entrent pas dans la composition du médicament. Elle est essentiellement véhiculée par l'air ambiant qui après contact avec les produits, le personnel, le matériel environnant introduit ces particules dans le médicament.	Il existe plusieurs sources de contamination croisée principalement les opérateurs et l'environnement (externe ou interne).
	Q3	Parmi les causes les plus envisagé : Taux de renouvellement d'air insuffisant. Dysfonctionnement de systèmes de traitement d'air. Défaillance de système HVAC. Problème dans les filtres.	Les causes les plus envisagées : Non application des procédures, Ambiguïté des SOP, Non efficacité de nettoyage, Manque de compétence des opérateurs, Mauvaise maintenance.	Lors d'un dysfonctionnement au niveau de système de traitement d'air, endommagement des filtres, déséquilibre de réseau aéraulique, Non efficacité des méthodes de nettoyage, non-respect de : fréquence de maintenance préventive, fréquence de nettoyage et de plan de contrôle de HVAC, Non-respect des procédures mis en place sur flux matière et personnel dans les zones de production.	Essentiellement on peut citer : L'erreur humaine. Mauvaise qualification. Flux personnels ou flux de matière non respecté. Inefficacité de nettoyage. Concernant les conséquences : produits non conformes. Risque sur le patient. Risque sur les opérateurs.
	Q4	Le respect des procédures interne de l'entreprise concerne les flux personnels et de matière. Assurer une formation en continue de personnel sur le respect des bonnes pratiques d'hygiène et de sécurité.	-l'élaboration des SOP de nettoyage rigoureuses pour les équipements, les locaux et les surfaces de travail. -assurer une formation régulière pour les employés sur les bonnes pratiques de fabrication et les procédures de contrôle de la contamination croisée. -mis en place d'un système de surveillance de la qualité afin d'identifier un problème de contamination et prendre les mesures pour y remédier.	S'assurer de bon fonctionnement de système HVAC et salles blanches, garantir l'efficacité des méthodes de nettoyage et de maintenance préventive des systèmes, mettre en place des procédures de control des flux de personnels et de matière. Assurer une formation adéquate pour le personnel en contacte directe avec le processus de fabrication de médicament.	Application des barrières requises, assurer un traitement d'air performant, conception selon les normes, instaure des locaux permettent un bon nettoyage. Assurer un vide de Ling et un vide de zone. Le respect de flux de matière et le flux personnels. Garantir l'adéquation des procédures de nettoyage.

Source : Elaborer par nous-même

Annexes C - Organigramme de l'entreprise EL KENDI


Figure 23 : Organigramme de l'entreprise EL KENDI pharmaceutical manufacturing company



Source : Documentation interne de l'entreprise (ELKENDI, 2023)

Annexes D - Charte du projet

La charte du projet

	La mise en place de projet Lean six sigma selon la démarche DMAIC.		
Département : validation		Le processus concerné : contrôle de la contamination croisée.	
Date de début du projet	26/02/2023	Date prévue pour la fin du projet	Mai 2023

Description du projet

Élément	Description
Le problème : la contamination croisée.	Le transfert involontaire de contaminants, ou de toute substance étrangère d'une personne ou d'un objet vers un médicament.
Objectif : application de la démarche Lean six sigma pour contrôle de la contamination croisée.	Maitrisée la contamination croisée et amélioré la performance de système de contrôle des salles de production.
Paramètre : la concentration des particules dans les salles de production.	Le test effectuer : comptage particulaire qui consiste à mesurer la concentration des particules dans les salles de production.

L'équipe du projet

Le responsable : BELKACEM Mourad	Membre de l'équipe : BENAHMED Imad CHENAK Meriem DIB Faredj OUAISSA Lilya
-------------------------------------	---

Les ressources : la documentation, logiciel, LASER III Aérosol Particle Counter 350L.

Planification du projet

Phases	Définir	Mesurer	Analyser	Innover
Outils utilisées	QOQCCP CTQ SIPOC Charte de projet	Cartes de contrôle. Etude de capacité.	5M (Ishikawa) Arbre des causes	Plan d'action
Echéancier	20 jours	15 jours	15jours	10jours

Source : élaborer par nous même

Annexes E – Tableaux de classification des salles blanches

Tableau 8: Classification des salles blanches selon BPF. (*Guide des bonnes pratiques de fabrication, 2022*)

Classification Salle	Nombre maximal admissible de particule par m ³			
	Au repos		En production	
	≥0.5 µm	≥5 µm	≥0.5 µm	≥5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352000	2900
C	352000	2900	3520000	29000
D	3520000	29000	Définir une limite basée sur l'évaluation des risques	Définir une limite basée sur l'évaluation des risques

Tableau 9 : Classification des salles blanches selon la norme ISO 14644-1. (*ISO14644-1:2015*)

Numéro de classification Salle	Nombre maximal admissible de particule par m ³	
	Concentration maximales admissibles (particules / m ³ d'air) en particules de taille égale ou supérieure à celle ci-dessous	
	≥0.5 µm	≥5 µm
Classe ISO 1	0	0
Classe ISO 2	4	0
Classe ISO 3	35	0
Classe ISO 4	352	3
Classe ISO 5	3520	29
Classe ISO 6	35200	293
Classe ISO 7	352000	2930
Classe ISO 8	3520000	29300
Classe ISO 9	35200000	293000

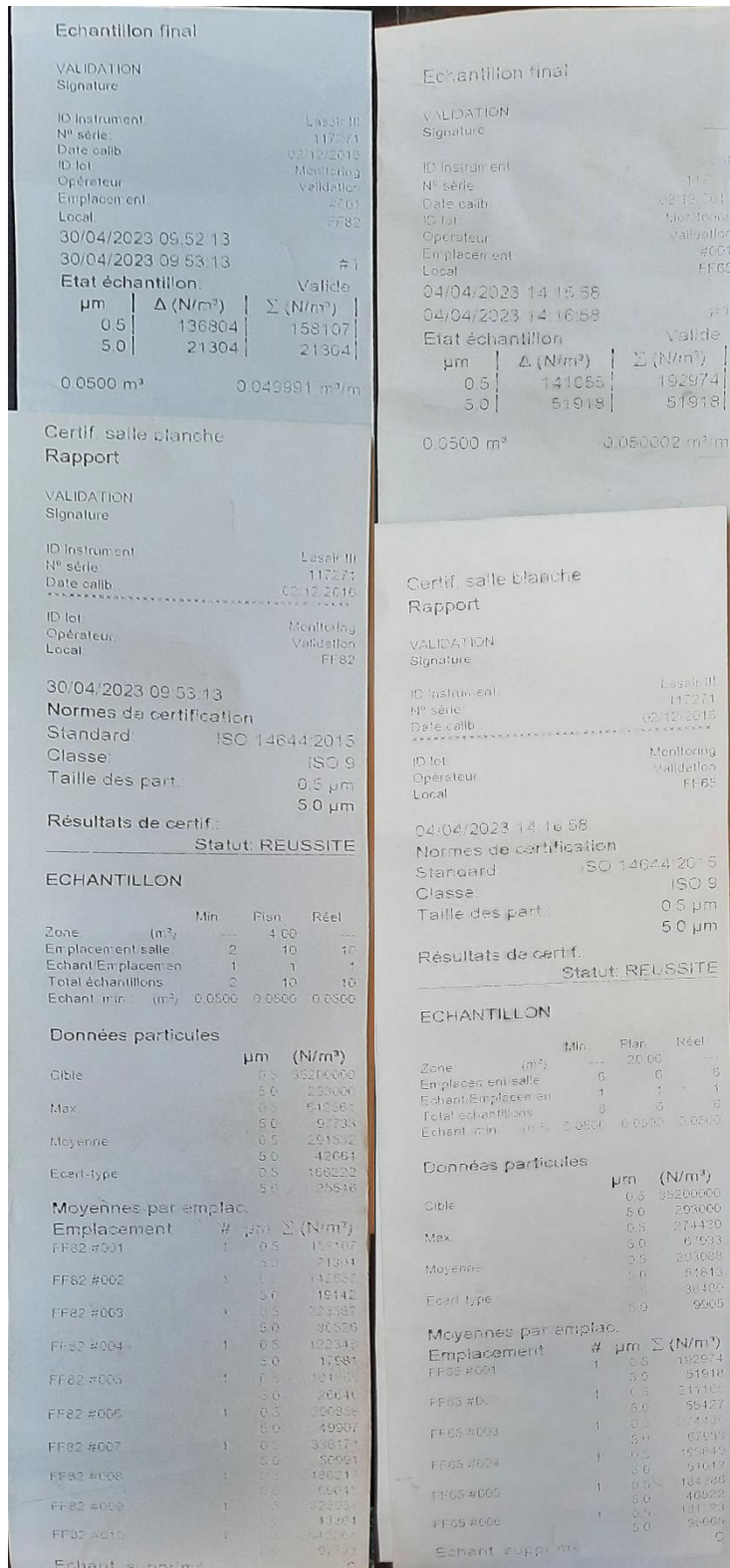
Tableau 10 : Le taux de brassage de la salle blanche.

Classement ISO 14644-1	Taux de brassage (Vol/H)
ISO 8	≥20 Vol/H
Non classée	≥4 Vol/H

Source : selon le design (documentation interne de l'entreprise.)

**Annexes F – Rapport des résultats de comptage
particulaire**

Figure 55: Résultats de comptage particulière des salles blanches



Source : Elaborer par nous-même à l'aide de l'instrument de mesure LASER III Aérosol Particule Counter 350L.

Certif. salle blanche
Rapport

VALIDATION
Signature

Laser II
#117271
02/12/2016
Monitoring
Validation
#603

04/04/2023 13:43:00
Normes de certification
Standard: ISO 14644:2015
Classe: ISO 9
Taille des part.: 0.5 µm
5.0 µm

Résultats de certif.:
Statut: REUSSITE

ECHANTILLON

Zone	Min	Plan	Réel
Emplacement salle	9	6	6
Echant. Emplacement	1	1	1
Total échantillons	6	6	6
Echant. m³	0.0500	0.0500	0.0500

Données particules

	µm	(N/m³)
Cible	0.5	35200000
	5.0	259000
Max	0.5	362711
	5.0	69176
Moyenne	0.5	248169
	5.0	82307
Echant. type	0.5	44235
	5.0	17518

Moyennes par emplac.

Emplacement	#	µm	Σ (N/m³)
FF81 #001	1	0.5	174692
	1	5.0	21381
FF31 #002	1	0.5	247925
	1	5.0	47408
FF81 #050	1	0.5	284474
	1	5.0	61852
FF81 #004	1	0.5	302711
	1	5.0	69176
FF31 #005	1	0.5	231141
	1	5.0	82690
FF81 #006	1	0.5	237578
	1	5.0	31953

Echant. supprimé 0

Echantillon final

VALIDATION
Signature

Laser III
#117271
02/12/2016
Monitoring
Validation
#603

04/04/2023 14:05:15
04/04/2023 14:06:15
Etat échantillon: Valide
µm | Δ (N/m³) | Σ (N/m³)
0.5 | 402219 | 468835
5.0 | 66616 | 66616
0.0500 m³ | 0.0500003 m³/m

Echantillon final

VALIDATION
Signature

Laser III
#117271
02/12/2016
Monitoring
Validation
#603

04/04/2023 14:06:55
04/04/2023 14:07:55
Etat échantillon: Valide
µm | Δ (N/m³) | Σ (N/m³)
0.5 | 434774 | 528190
5.0 | 93416 | 93416
0.0500 m³ | 0.048991 m³/m

Echantillon final

VALIDATION
Signature

Laser III
#117271
02/12/2016
Monitoring
Validation
#603

04/04/2023 14:01:59
04/04/2023 14:02:59
Etat échantillon: Valide
µm | Δ (N/m³) | Σ (N/m³)
0.5 | 360873 | 421258
5.0 | 60385 | 60385
0.0500 m³ | 0.049595 m³/m

Echantillon final

VALIDATION
Signature

Laser III
#117271
02/12/2016
Monitoring
Validation
#604

04/04/2023 14:03:42
04/04/2023 14:04:42
Etat échantillon: Valide
µm | Δ (N/m³) | Σ (N/m³)
0.5 | 293881 | 335052
5.0 | 61172 | 61172
0.0500 m³ | 0.0500007 m³/m

Echantillon final

VALIDATION
Signature

Laser II
#117271
02/12/2016
Monitoring
Validation
#601

04/04/2023 13:58:56
04/04/2023 13:59:56
Etat échantillon: Valide
µm | Δ (N/m³) | Σ (N/m³)
0.5 | 266275 | 307017
5.0 | 40742 | 40742
0.0500 m³ | 0.049997 m³/m

Echantillon final

VALIDATION
Signature

Laser II
#117271
02/12/2016
Monitoring
Validation
#602

04/04/2023 14:00:28
04/04/2023 14:01:28
Etat échantillon: Valide
µm | Δ (N/m³) | Σ (N/m³)
0.5 | 232230 | 279649
5.0 | 47418 | 47418
0.0500 m³ | 0.0500032 m³/m

<p>Echantillon final</p> <p>VALIDATION Signature</p> <p>ID instrument: Lasair III N° série: 117271 Date calib.: 02/12/2016 ID lot: Monitoring Opérateur: Validation Emplacement: #601</p> <p>30/04/2023 10:03:17 #544 30/04/2023 10:04:17</p> <p>Etat échantillon: Valide</p> <table border="1"> <tr> <td>μm</td> <td>Δ (N/m³)</td> <td>Σ (N/m³)</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>287180</td> <td>335171</td> </tr> <tr> <td>5.0</td> <td>50991</td> <td>50991</td> </tr> </table> <p>0.0500 m³ 0.049989 m³/m</p>	μm	Δ (N/m ³)	Σ (N/m ³)	0.5	287180	335171	5.0	50991	50991	<p>Echantillon final</p> <p>VALIDATION Signature</p> <p>ID instrument: Lasair III N° série: 117271 Date calib.: 02/12/2016 ID lot: Monitoring Opérateur: Validation Emplacement: #601</p> <p>30/04/2023 09:52:13 #538 30/04/2023 09:53:13</p> <p>Etat échantillon: Valide</p> <table border="1"> <tr> <td>μm</td> <td>Δ (N/m³)</td> <td>Σ (N/m³)</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>136804</td> <td>158107</td> </tr> <tr> <td>5.0</td> <td>21304</td> <td>21304</td> </tr> </table> <p>0.0500 m³ 0.049991 m³/m</p>	μm	Δ (N/m ³)	Σ (N/m ³)	0.5	136804	158107	5.0	21304	21304	<p>Echantillon final</p> <p>VALIDATION Signature</p> <p>ID instrument: Lasair III N° série: 117271 Date calib.: 02/12/2016 ID lot: Monitoring Opérateur: Validation Emplacement: #603</p> <p>30/04/2023 09:55:36 #540 30/04/2023 09:55:36</p> <p>Etat échantillon: Valide</p> <table border="1"> <tr> <td>μm</td> <td>Δ (N/m³)</td> <td>Σ (N/m³)</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>195057</td> <td>225582</td> </tr> <tr> <td>5.0</td> <td>30526</td> <td>30526</td> </tr> </table> <p>0.0500 m³ 0.049991 m³/m</p>	μm	Δ (N/m ³)	Σ (N/m ³)	0.5	195057	225582	5.0	30526	30526	<p>Echantillon final</p> <p>VALIDATION Signature</p> <p>ID instrument: Lasair III N° série: 117271 Date calib.: 02/12/2016 ID lot: Monitoring Opérateur: Validation Emplacement: #604</p> <p>30/04/2023 09:57:07 #641 30/04/2023 09:58:07</p> <p>Etat échantillon: Valide</p> <table border="1"> <tr> <td>μm</td> <td>Δ (N/m³)</td> <td>Σ (N/m³)</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>104367</td> <td>122348</td> </tr> <tr> <td>5.0</td> <td>17981</td> <td>17981</td> </tr> </table> <p>0.0500 m³ 0.049997 m³/m</p>	μm	Δ (N/m ³)	Σ (N/m ³)	0.5	104367	122348	5.0	17981	17981	<p>Echantillon final</p> <p>VALIDATION Signature</p> <p>ID instrument: Lasair III N° série: 117271 Date calib.: 02/12/2016 ID lot: Monitoring Opérateur: Validation Emplacement: #606</p> <p>30/04/2023 10:00:37 #543 30/04/2023 10:01:37</p> <p>Etat échantillon: Valide</p> <table border="1"> <tr> <td>μm</td> <td>Δ (N/m³)</td> <td>Σ (N/m³)</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>240952</td> <td>230958</td> </tr> <tr> <td>5.0</td> <td>49907</td> <td>49907</td> </tr> </table> <p>0.0500 m³ 0.049993 m³/m</p>	μm	Δ (N/m ³)	Σ (N/m ³)	0.5	240952	230958	5.0	49907	49907	<p>Echantillon final</p> <p>VALIDATION Signature</p> <p>ID instrument: Lasair III N° série: 117271 Date calib.: 02/12/2016 ID lot: Monitoring Opérateur: Validation Emplacement: #608</p> <p>30/04/2023 10:04:53 #545 30/04/2023 10:05:53</p> <p>Etat échantillon: Valide</p> <table border="1"> <tr> <td>μm</td> <td>Δ (N/m³)</td> <td>Σ (N/m³)</td> </tr> <tr> <td>0.5</td> <td>417172</td> <td>486218</td> </tr> <tr> <td>5.0</td> <td>69045</td> <td>69045</td> </tr> </table> <p>0.0500 m³ 0.049956 m³/m</p>	μm	Δ (N/m ³)	Σ (N/m ³)	0.5	417172	486218	5.0	69045	69045
μm	Δ (N/m ³)	Σ (N/m ³)																																																									
0.5	287180	335171																																																									
5.0	50991	50991																																																									
μm	Δ (N/m ³)	Σ (N/m ³)																																																									
0.5	136804	158107																																																									
5.0	21304	21304																																																									
μm	Δ (N/m ³)	Σ (N/m ³)																																																									
0.5	195057	225582																																																									
5.0	30526	30526																																																									
μm	Δ (N/m ³)	Σ (N/m ³)																																																									
0.5	104367	122348																																																									
5.0	17981	17981																																																									
μm	Δ (N/m ³)	Σ (N/m ³)																																																									
0.5	240952	230958																																																									
5.0	49907	49907																																																									
μm	Δ (N/m ³)	Σ (N/m ³)																																																									
0.5	417172	486218																																																									
5.0	69045	69045																																																									

**Certif. saie blanche
Rapport**

VALIDATION
Signature

ID instrument: Laser III
N° série: 117271
Date calib: 02/12/2016
ID lab: Monitoring
Validation #069
Opérateur: FF74

30/04/2023 10:43:48
Normes de certification: ISO 14844-2:2015
Standard: ISO 9
Classe: 0.5 µm
Taille des part.: 5.0 µm

Résultats de certif.:
Statut: REUSSITE

ECHANTILLON

Zone:	µm²	Plan	Etat
Erplacem ent saie:	4.00	---	---
Echanti Emplacem ent	2	10	1
Total échantillons	2	10	10
Echanti. min. (m³)	0.0000	0.0000	0.0000

Données particules

Cible	µm	(N/m³)
	0.5	33200000
	5.0	293000
Max:	0.5	93359
Moyenne	3.0	23084
Ecart-type	0.5	30780
	5.0	16702
	0.5	16722
	3.0	5857

Moyennes par emplac.

Emplacement	#	µm	Σ (N/m³)
FF74 #001	1	0.5	93356
FF74 #002	1	0.5	23084
FF74 #003	1	0.5	62338
FF74 #004	1	0.5	6361
FF74 #005	1	0.5	93667
FF74 #006	1	0.5	10101
FF74 #007	1	0.5	32233
FF74 #008	1	0.5	6621
FF74 #009	1	0.5	46438
FF74 #010	1	0.5	9020
FF74 #011	1	0.5	47028
FF74 #012	1	0.5	7721
FF74 #013	1	0.5	91483
FF74 #014	1	0.5	10663
FF74 #015	1	0.5	37391
FF74 #016	1	0.5	11880

Echantillon final

VALIDATION
Signature

ID instrument: Laser III
N° série: 117271
Date calib: 02/12/2016
ID lab: Monitoring
Validation #069
Opérateur: FF74
Emplacement: 30/04/2023 10:06:24
Etat échantillon: 30/04/2023 10:07:24 #546

Validé
µm | Δ (N/m³) | Σ (N/m³)
0.5 | 280387 | 323951
5.0 | 43364 | 43364
0.0500 m³ | 0.049985 m³/m

Echantillon final

VALIDATION
Signature

ID instrument: Laser III
N° série: 117271
Date calib: 02/12/2016
ID lab: Monitoring
Validation #010
Opérateur: FF74
Emplacement: 30/04/2023 10:07:49
Etat échantillon: 30/04/2023 10:08:49 #547

Validé
µm | Δ (N/m³) | Σ (N/m³)
0.5 | 544831 | 642564
5.0 | 97733 | 97733
0.0500 m³ | 0.049983 m³/m

**Annexes G – Plan des salles de production avec CTA
(centrale de traitement d'air)**

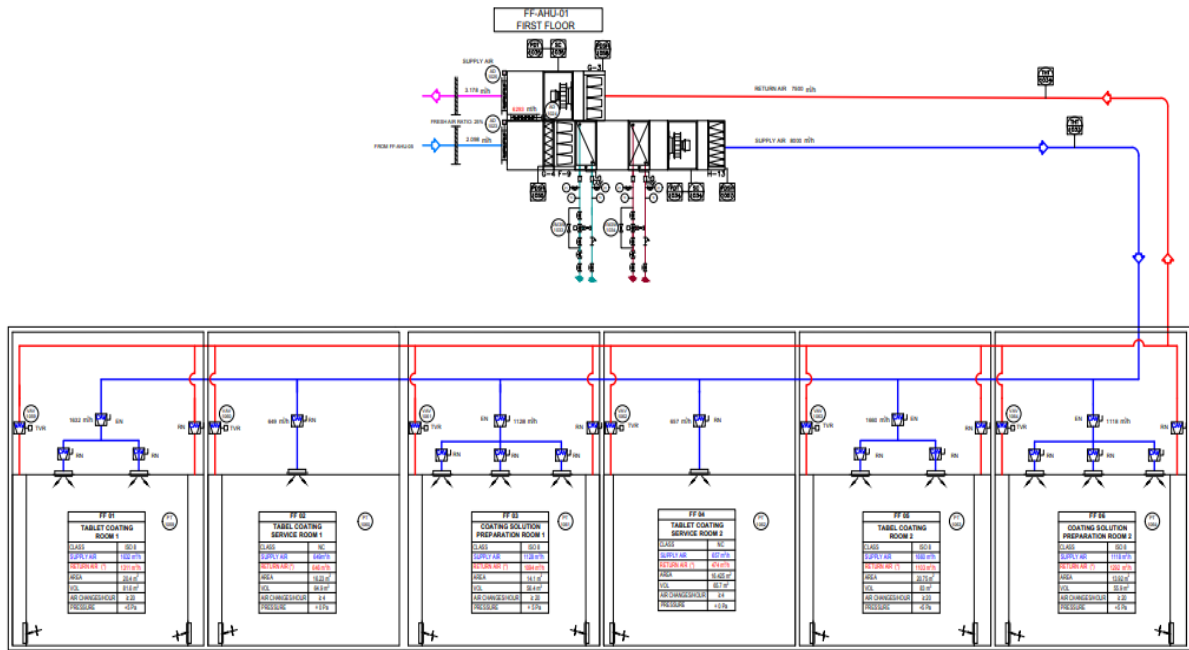
Plan des salles de production et CTA



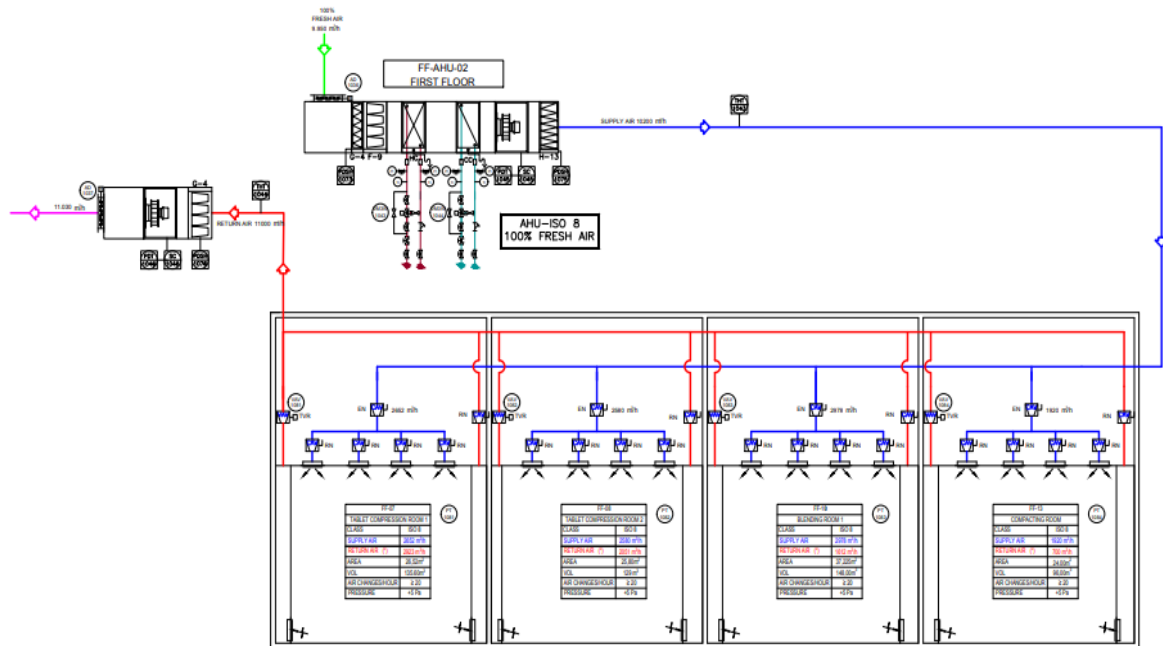
HVAC schematic -AHU-01 ISO 8.

HVAC schematic -AHU-02 ISO 8.

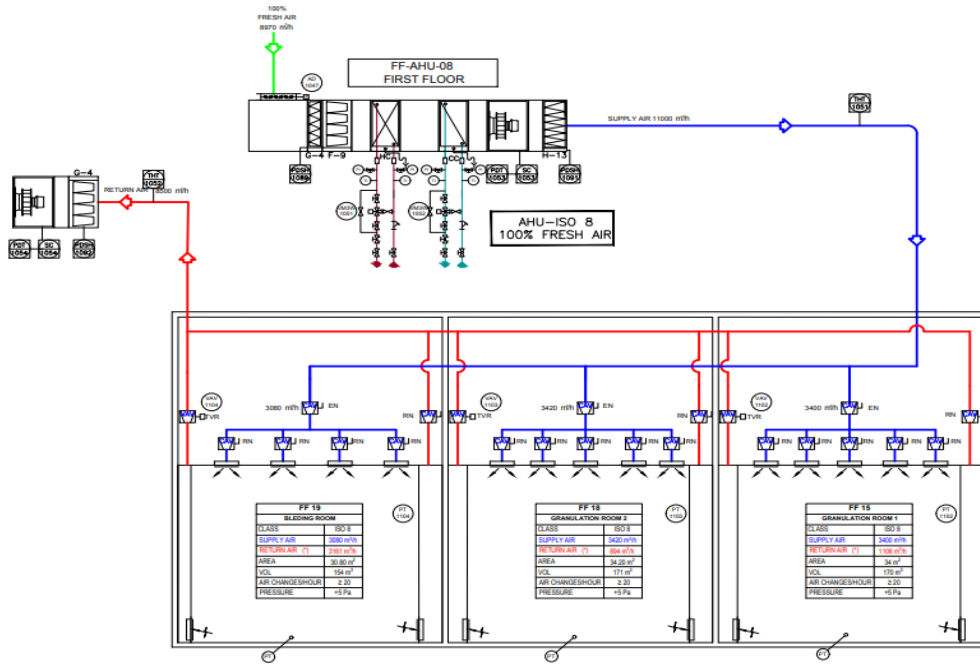
HVAC schematic -AHU-08 ISO 8.



HVAC schematic -AHU-01 ISO 8



HVAC schematic -AHU-02 ISO 8



HVAC schematic -AHU-08 ISO 8