



**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2016

THESE : 2016 TOU3 2118

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Anaïs KERGOAT

**APPLICATION D'UNE DEMARCHE DMAIC DANS LE CADRE D'UNE
PROBLEMATIQUE DE COMPRESSION**

Le 02 Décembre 2016

Directeur de thèse : Mme Sophie CAZALBOU

JURY

Président : Dr. Cécile ARELLANO

1^{er} assesseur : Dr. Audrey COSTESSEQUE

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1^{er} octobre 2015

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie Biologie
M. ROUGE P	Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie Physiologie
M. PARINI A	Bactériologie - Virologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Pharmacologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacie Clinique
Mme SALLERIN B	Hématologie Parasitologie
M. SIÉ P	
M. VALENTIN A	

Universitaires

Mme BARRE A	Mme BAZIARD G	Biologie
Mme BENDERBOUS S		Chimie pharmaceutique
M. BENOIST H		Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V		Immunologie
Mme COUDERC B		Chimie thérapeutique
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)		Biochimie
Mme DOISNEAU-SIXOU S		Physiologie
M. FABRE N		Biochimie Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E		Pharmacologie
Mme MULLER-STAU MONT C	Mme	Toxicologie - Sémiologie
NEPVEU F		Chimie analytique Toxicologie
M. SALLES B		Biologie Cellulaire Chimie
M. SÉGUI B		analytique Droit
M. SOUCHARD J-P	Mme TABOULET F	Pharmaceutique Chimie
M. VERHAEGHE P		Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*) Mme AUTHIER H	Chimie Thérapeutique Parasitologie Bactériologie - Virologie Biophysique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*) Mme BON C	Virologie Biophysique
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BOUJILA J (*) Mme BOUTET E	Chimie analytique Toxicologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique Biochimie	M. BROUILLET F Mme CABOU C	- Sémiologie Pharmacie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Pharmacologie	Mme CAZALBOU S (*)	Galénique Physiologie
Mme THOMAS F		Mme CHAPUY-REGAUD S Mme COSTE A (*)	Pharmacie Galénique Bactériologie - Virologie
		M. DELCOURT N Mme DERA EVE C	Parasitologie
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V Mme EL GARAH F	Biochimie
		Mme EL HAGE S Mme FALLONE F	Chimie Thérapeutique
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A Mme GIROD-FULLANA S (*) Mme HALOVA-LAJOIE B	Physiologie
		Mme JOUANJUS E	Chimie Pharmaceutique
		Mme LAJOIE-MAZENC I Mme LEFEVRE L	Chimie Pharmaceutique Toxicologie
		Mme LE LAMER A-C	Toxicologie
		M. LEMARIE A	Pharmacie Galénique
		M. MARTI G	Chimie Pharmaceutique Pharmacologie
		Mme MIREY G (*)	Biochimie
		Mme MONTFERRAN S	Physiologie Pharmacognosie
		M. Olichon A	Biochimie Pharmacognosie
		M. PERE D	Toxicologie Biochimie
		Mme PORTHE G	Biochimie Pharmacognosie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Immunologie Chimie
		M. SAINTE-MARIE Y	Analytique Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A Mme VANSTEELANDT M	Pharmacie Galénique
		Mme WHITE-KONING M	Pharmacognosie Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie Biophysique
Mme FONTAN C Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N (**)	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie Pharmacie
Mme ROUCH L	Clinique Pharmacie
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Clinique

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2015

REMERCIEMENTS

À **mes parents** et à **mon frère Mickaël**

Pour votre soutien depuis toujours et votre confiance en mes capacités

Pour l'aide apportée dans la réalisation de cette thèse

Pour tout ce que vous m'offrez

À **ma famille** et à **tous mes proches** : ceux déjà partis et ceux que je n'ai pas cités

Pour avoir toujours cru en moi

Pour votre bienveillance et votre amour malgré les kilomètres qui nous séparent

À **Antho**

Pour ta présence et ta patience

Pour tout ce que tu m'apportes et tout ce que tu fais pour moi

À ma belle-famille : **Laurie, Philippe** et **Océane**

Pour votre soutien dans toutes mes épreuves, professionnelles et personnelles

À mes amies : **Marine, Marianne, Gaëlle**

Pour tous les bons moments passés à vos côtés

Pour votre soutien et vos encouragements

Pour votre présence dans les événements marquants

À mes amis pharmas : **Alice, Aurore** et **Benjamin, Charlotte, Christine, Elodie, Fanny, Justine, Lucie** et **Florent, Marine, Mathilde, Mélanie, Mélanie** et **Pierre**

Pour votre amitié depuis la seconde année

Pour votre soutien pendant ces journées de fac et ces nombreuses révisions

Pour tous les repas et les soirées partagés ensemble

Aux **M2 de Bordeaux** :

Pour cette promo soudée, cette cuvée prestige

Aux stagiaires et alternants d'UPSA : **Alice, Anabelle, Arthur, Corentin, Elisa, Fred, Inès, Leila, Loïc, Micka, Seb**

Pour cette super dernière année d'étude

Pour tous les fous rires, les pas de danse, les chansons déformées et les jeudis soirs

À **Madame Cécile ARELLANO**, Maître de Conférences HDR
Pour avoir accepté de présider cette thèse
Pour vos enseignements au sein de la Faculté de Pharmacie de Toulouse
Soyez assurée de mon profond respect

À **Madame Sophie CAZALBOU**, Maître de Conférences HDR
Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse
Je vous fais part de toute ma gratitude

À **Audrey COSTESSEQUE**, Docteur en pharmacie, Pharmacien Responsable de Fabrication
Pour avoir accepté d'être un membre du jury de cette thèse
Pour m'avoir accueillie en alternance, formée et accompagnée au sein de BMS-UPSA
Pour la confiance que tu m'as accordée tout au long de l'année
Pour ton implication dans ce travail
Je t'adresse toute ma gratitude et mes plus sincères remerciements

À **Pauline JULES**
Pour ton accueil au tout début de mon alternance
Pour tous tes conseils avisés

À **Aline SERREAU**
Pour m'avoir donné l'opportunité de faire partie de ce groupe projet
Pour les divers sujets dans lesquels j'ai pu m'investir

Aux **animateurs d'équipes de la fabrication GA1 d'UPSA**
Pour le temps que vous avez accordé à mes questions diverses et variées
Pour vos commentaires pertinents

À **Didier CASTEL, Sylvain BRUNET, Grégory BRUNET et Jean-Michel BENQUET**
Pour votre écoute et votre sympathie au quotidien

À l'équipe de la **pharmacie du Métro : Mmes et Mr CASTEL, Marine , Michelle et Van**
Pour la confiance que vous m'avez apportée durant mes stages officinaux
Pour vos encouragements
Pour votre bonne humeur et complicité

SOMMAIRE

Sommaire	6
Table des tableaux.....	9
Table des figures	10
Liste des abréviations.....	11
Introduction	12
Première partie : partie théorique.....	13
I- L'amélioration continue : le Lean Six Sigma.....	14
1. Le Lean Manufacturing	14
1.1. Les principes et fondements du Lean	14
1.2. Les objectifs du Lean	15
1.3. Les principaux outils.....	15
1.4. Les gains et limites du Lean.....	16
2. Le Six Sigma	17
2.1. Les principes du Six Sigma	17
2.2. Les objectifs du Six Sigma.....	17
2.3. Les statistiques et méthodes.....	17
2.3.1. Le PDCA ou roue de Deming	18
2.3.2. Le DMAIC.....	18
2.4. Les gains et limites du Six Sigma	19
3. Le Lean Six Sigma	19
3.1. Les principes et complémentarité.....	19
3.2. Les 5 lois du Lean Six Sigma.....	20
3.3. Les quatre piliers	20
3.3.1. Satisfaction du client	20
3.3.2. Amélioration du processus.....	21
3.3.3. Travail en équipe	21
3.3.4. Données et faits	21
3.4. Les forces et faiblesses.....	21
3.4.1. Forces du Lean et du Six Sigma	21
3.4.2. Faiblesses du Lean et du Six Sigma	22
4. Conclusion	22
II- L'approche DMAIC.....	23
1. La démarche DMAIC.....	23
2. Les outils appropriés	24
3. DEFINIR.....	26
3.1. Définir le projet	26
3.1.1. La charte projet	26
3.1.2. Le schéma de pensée	26

3.1.3. Le QQQQCP	27
3.2. Exprimer les besoins du client.....	28
3.2.1. Identifier les besoins du client	29
3.2.2. Identifier le processus	29
3.2.2.1. Le SIPOC.....	29
3.2.2.2. La cartographie de processus.....	30
3.2.2.3. La Value Stream Mapping	32
4. MESURER.....	33
4.1. Affiner la cartographie de processus	35
4.2. Définir les performances standards	36
4.3. Développer un plan de collecte de données.....	36
4.4. Mesurer le Gage R&R	38
5. ANALYSER.....	39
5.1. Le Brainstorming et Benchmarking.....	39
5.2. Les 5 Pourquoi	41
5.3. Le diagramme d'Ishikawa	41
5.4. Le diagramme de Pareto	42
5.5. L'AMDEC.....	43
5.6. L'analyses de données.....	44
5.6.1. Analyses statistiques	44
5.6.2. Capabilités	44
6. AMELIORER	46
6.1. Le diagramme d'affinités.....	46
6.2. Le graphique de sélection	47
6.3. Les plans d'expériences.....	47
6.4. Le diagramme de Gantt.....	47
6.5. Le Standard Work.....	48
7. CONTROLER.....	49
7.1. Les outils de contrôle	49
7.1.1. Le plan de contrôle.....	49
7.1.2. Les cartes de contrôle	49
7.2. La conduite du changement.....	50
7.3. Le management visuel	50
7.4. Le reporting régulier.....	51
Deuxième partie : partie pratique	52
I- Les fondamentaux de la compression	53
1. La fabrication d'un comprimé pour pelliculage.....	54
2. La granulation humide	54
3. Le séchage et le refroidissement	56
4. Le pelliculage.....	57
5. Fabrication du produit D	58
II- Le projet D.....	61
1. DEFINIR.....	62

1.1. Définir le projet	62
1.1.1. La charte projet	62
1.1.2. Le schéma de pensée	62
1.2. Exprimer les besoins du client.....	63
1.2.1. Identifier les besoins du client	63
1.2.2. Identifier le processus	64
1.2.2.1. Le SIPOC.....	64
1.2.2.2. La cartographie processus.....	64
1.2.2.3. La Value Stream Mapping	64
2. MESURER.....	66
2.1. Les caractéristiques des Critical To Quality.....	66
2.1.1. Définitions	66
2.1.2. CTQ et matrice QFD.....	68
2.2. Affiner la cartographie de processus	69
2.3. Définir les normes de performance	70
2.4. Développer les plans de collecte et analyser les systèmes de mesure	72
2.5. Mesurer le gage R&R.....	73
3. ANALYSER.....	75
3.1. Le Brainstorming	75
3.2. L'analyse des causes profondes	75
3.3. Analyser les données.....	76
3.3.1. L'AMDEC	76
3.3.2. Les statistiques	77
4. IMPLEMENTER.....	82
4.1. Evaluer les solutions.....	82
4.2. Choisir les solutions.....	82
4.2.1. Les tests d'hypothèses	82
4.2.2. Les plans d'expériences.....	84
4.3. Mettre en place des solutions et le Standard Work	85
5. CONTROLER.....	88
5.1. Les outils de contrôle	88
5.1.1. Le plan de contrôle.....	88
5.1.2. Les cartes de contrôle	89
5.2. La conduite du changement.....	93
5.3. Le reporting régulier.....	93
5.4. Le bilan du projet	93
6. Conclusion du projet D.....	95
Conclusion	96
Bibliographie	97
Table des annexes	99
Annexes	100

Table des tableaux

Tableau 1 - Niveaux de sigma et DPMO	18
Tableau 2 - Comparaison du Lean Management et du Six Sigma	22
Tableau 3 - Grille de criticité d'une AMDEC	35
Tableau 4 - Trame de collecte de données lors du Process Observation	37
Tableau 5 - Exemple d'un plan de collecte	37
Tableau 6- Expression des besoins des clients	63
Tableau 7- Nombre de collages et arrachages avant projet (F1 et F2)	68
Tableau 8 - Matrice QFD	68
Tableau 9 - Normes de performance pour le produit D	70
Tableau 10 - Contrôles en cours durant la compression	71
Tableau 11 - Variables critiques suite à l'AMDEC	76
Tableau 12 - Abaque de pilotage	87
Tableau 13 - Valeur des puissances et LOD MF fournisseur 2	92
Tableau 14 - Bilan financier suite au projet	94

Table des figures

Figure 1 - Combinaison du Lean Management et du Six Sigma.....	22
Figure 2 - Etapes du DMAIC.....	25
Figure 3 - Des entrées aux sorties du SIPOC	30
Figure 4 - Diagramme du SIPOC	30
Figure 5 - Cartographies processus linéaire (haut) et multi-processus verticale (bas)	32
Figure 6 - Symboles de la cartographie de processus.....	36
Figure 7 - Diagramme d'Ishikawa	42
Figure 8 - Carte de contrôle	50
Figure 9 - Schéma des étapes du processus de granulation humide.....	55
Figure 10 - Principe du lit d'air fluidisé.....	56
Figure 11 - Schéma d'une pelliculeuse (côté et face avant)	58
Figure 12 - Schéma des étapes de fabrication du produit D.....	59
Figure 13 - Schéma du module de fabrication	60
Figure 14 - Schéma du cheminement du produit D	64
Figure 15 - VSM simplifiée du produit D	65
Figure 16 - Photo d'un phénomène de collage sur poinçons	67
Figure 17 - Photo de comprimés avec arrachage.....	67
Figure 18 - Photo d'un comprimé clivé	67
Figure 19 - Partie de la cartographie de processus.....	70
Figure 20 - Schéma du mélangeur-granulateur (gauche) et du sécheur (droite).....	72
Figure 21 - Carte de contrôle LOD MB fournisseur 2	73
Figure 22 - Test de capabilité des LOB MB fournisseur 2	74
Figure 23 - Diagramme d'Ishikawa sur le collage et arrachage	76
Figure 24 - Valeurs de LOD MB fournisseur 1 (bleu) et fournisseur 2 (rouge)	78
Figure 25 - LOD MB sur 300 échantillons F1 (gauche) et 300 échantillons F2 (droite)	78
Figure 26 – Boxplot de F1 (gauche) et F2 (droite).....	79
Figure 27 - Test de Student sur les LOD MB de F1 et F2	79
Figure 28 - Pertes matières F1 (gauche) et F2 (droite) sur la presse A.....	80
Figure 29 - Pertes matières F1 (gauche) et F2 (droite) sur la presse B.....	81
Figure 30 - Plan d'expériences sur les LOD MF du fournisseur 2.....	85
Figure 31 - Graphique de relation puissance-température	86
Figure 32 - Carte de contrôle des LOD MB F1 et F2 (Octobre 2015 à Juin 2016)	89
Figure 33 - Carte de contrôle des LOD MF	90
Figure 34 - Carte de contrôle des LOD MB F2 avant (gauche) et après pilotage (droite).....	91

Liste des abréviations

AQ	Assurance Qualité
AMDEC	Analyse des Modes de Défaillances, de leur Effets, et de leur Criticité
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BB	Big Bag
CTQ	Critical To Quality
DMAIC	Définir-Mesurer-Analyser-Implémenter-Contrôler
DPMO	Defects Per Million Opportunities
EP	Eau Purifiée
F1/F2	Fournisseur 1/Fournisseur 2
LOD	Loss On Drying (perte à la dessiccation)
MB	Mélange de Base
MF	Mélange Final
MP	Matières Premières
MT	Manufacturing Technology
N / A	Non Applicable
OOS	Out Of Specification
PA	Principe Actif
PDCA	Plan, Do, Check, Act
QFD	Quality Function Deployment
QOQCP	Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi
R&R	Reproducibility and Repeatability
SIPOC	Suppliers-Inputs-Process-Outputs-Customers
TRS	Taux de Rendement Synthétique
VOC	Voice Of Customer
VSM	Value Stream Mapping

INTRODUCTION

Dans un contexte concurrentiel de plus en plus important, l'amélioration de la performance en matière de productivité est aujourd'hui primordiale pour les laboratoires pharmaceutiques. La situation actuelle, d'un point de vue économique, technologique et social, incite les entreprises à adopter des méthodologies d'amélioration continue performantes.

Les moteurs de croissance et de compétitivité du secteur de l'industrie pharmaceutique permettent la mise en place de nouvelles approches de production dans le respect des contraintes de qualité, de coûts et de délais (1). Ces démarches, comme le Lean Management et le Six Sigma sont initialement implantées dans des entreprises soumises à forte concurrence, à l'instar de l'industrie automobile.

Le Lean Management, développé au Japon au début des années 70, est une méthode prônant une élimination des gaspillages et une production au plus juste. Il s'agit d'une gestion de la production visant à tendre vers la meilleure performance opérationnelle et à améliorer la valeur globale pour le client. La démarche Six Sigma, conçue par des industriels américains, est utilisée pour réduire la variabilité des processus de production afin d'optimiser la qualité du produit et des services. Le rapprochement de ces deux concepts, le Lean Six Sigma, a pour but d'accélérer et de fiabiliser les processus. Les outils utilisés permettent une grande réactivité pour répondre aux exigences du client et rechercher l'excellence opérationnelle.

En partant de ce postulat, le Lean Six Sigma peut être envisagé comme une méthode rigoureuse d'amélioration continue des processus. Alors comment mettre en place une démarche Lean Six Sigma ? Quel est l'apport des solutions pour les entreprises dans cette démarche ? Quels sont les outils à employer ? Quels sont les bénéfices à attendre des projets Lean Six Sigma ?

Autant de questions auxquelles nous allons tenter de répondre. Pour cela l'aspect théorique des approches Lean Manufacturing et Six Sigma ainsi que leur complémentarité seront développés dans la première partie. Les principes et les outils du Lean Six Sigma seront également exposés, en particulier ceux concernant la méthode DMAIC. La seconde partie sera consacrée au déploiement d'une démarche Lean Six Sigma et à la mise en place d'un projet au sein d'un atelier de production. Tout d'abord, quelques notions sur la fabrication de comprimés pelliculés seront rappelées. Puis, le concept d'amélioration continue structuré sur la méthode DMAIC servira d'exemple à l'application du Lean Six Sigma dans le secteur industriel pharmaceutique et détaillera la mise en œuvre des méthodes et des différents outils.

PREMIERE PARTIE

Partie théorique

Les fondements du Lean Six Sigma

L'amélioration continue : le Lean Six Sigma

L'amélioration continue est une démarche de progrès permanents appuyée sur un ensemble d'outils et de méthodes dont le but final est le perfectionnement des objectifs opérationnels. Parmi les méthodologies utilisées dans l'amélioration continue, le Lean Six Sigma est un concept qui allie l'augmentation de la vitesse des processus et l'amélioration de la qualité des produits. Il s'agit du regroupement de deux approches différentes mais complémentaires, le Lean Manufacturing et le Six Sigma.

1. Le Lean Manufacturing (2)

1.1. Les principes et fondements du Lean

Le concept Lean, littéralement « dégraisser » en anglais, est une philosophie de travail créée dans les années 1960 par l'entreprise d'automobiles Toyota pour identifier les gaspillages correspondant à des activités à non-valeur ajoutées et pour les éliminer à moindre coût. Le Lean s'inscrit dans une démarche d'amélioration continue qui vise à atteindre l'excellence opérationnelle. Le système de management Lean oblige l'entreprise à adapter son système de management à son système opérationnel.

Le fondement de la démarche Lean réside dans l'analyse de la valeur par le client. La satisfaction du client est au centre des préoccupations du Lean. L'implication du personnel permet d'aboutir à un système de production à haute performance ; l'ensemble des processus sont donc optimisés en permanence.

Cet état d'esprit repose sur plusieurs principes. D'une part, le *Genchi Genbutsu* qui correspond à la mise en œuvre d'une méthodologie pragmatique basée sur les constatations faites sur le terrain où chaque acteur de l'entreprise propose des améliorations sur des points clés. D'autre part, le principe du *Kaizen* implique de petites améliorations faites au quotidien de façon continue ; cela constitue une mentalité où des processus d'améliorations concrètes, simples et peu coûteuses sont déployées dans un laps de temps court.

La démarche du Lean Management inclut le respect des personnes et l'esprit d'équipe. En effet, une organisation Lean mobilise tous les membres en équipes orientées vers la réalisation des objectifs de l'entreprise. Le passage des comportements individuels à des dynamiques d'équipes responsables suppose de profonds changements. Le Lean est une logique, une manière de voir et de penser (3).

1.2. Les objectifs du Lean

L'objectif du Lean est d'optimiser la qualité, les coûts, les délais et la productivité pour satisfaire le client. Un ensemble d'outils, de pratiques et de techniques permettent d'atteindre un tel objectif en agissant sur les sources d'inefficacité du système telles que les gaspillages et la variabilité des processus. Les causes de performances opérationnelles médiocres sont donc ainsi supprimées (4).

Les gaspillages correspondent aux activités à non-valeur ajoutée c'est-à-dire celles consommant des ressources mais ne créant pas une valeur au produit. L'enjeu du Lean est donc d'accélérer la vitesse des processus en se concentrant sur la production de valeurs nécessaires. Selon la philosophie Lean, le niveau de tolérance doit être nul (zéro panne, zéro défaut, zéro attente, zéro opération inutile) pour ainsi ne tolérer aucun déchet et aucun gaspillage.

Des irrégularités dans un cycle de production ou dans les durées de ses étapes sont inévitables et une variation de la demande est difficilement prévisible. Le Lean permet d'identifier les causes de ces irrégularités et de les traiter grâce à la mise en place d'actions pour parvenir à un système de production fluide. Dans un système Lean, vitesse et simplicité des processus sont liées.

En résumé, l'objectif est de produire « exactement ce que le client demande » en s'adaptant aux variations des demandes. La rapidité et la flexibilité sont les maîtres mots du Lean Management.

1.3. Les principaux outils

La méthodologie Lean repose sur 3 piliers :

- Le « juste-à-temps » correspond à une production en quantité voulue lorsque cela est nécessaire, dans des délais les plus courts possibles. Il s'agit d'une notion de « flux tendu » consistant à réduire les gaspillages de types stock et surproduction
- Le Jidoka est un ensemble de systèmes de détections des non-conformités qui permet d'arrêter la production pour éviter les erreurs de fabrication
- Le Kaizen constitue une progression pas à pas vers l'excellence. La culture d'entreprise, l'état d'esprit et le comportement du personnel sont essentiels

Une démarche Lean s'effectue généralement sous la forme de cinq étapes fondamentales. Il s'agit tout d'abord de définir la valeur avec le client ; la satisfaction du client réside dans le fait que le produit fini correspond à la demande, sans surcoût de fabrication et sans qu'aucune option ou service additionnel ne soit ajouté au produit. La définition de la valeur appartient seule au client.

La seconde étape vise à identifier la chaîne de valeur dans l'entreprise. Les enchaînements des opérations à valeur ajoutée permettant l'élaboration du produit sont identifiés. Cette étape permet également de constater quelles sont les opérations à non-valeur ajoutée et de potentiellement les supprimer.

Favoriser l'écoulement des flux est l'étape suivante qui permet de s'assurer qu'il n'y a pas d'interruption du processus lors de la production du produit. Les flux sont « tirés », c'est-à-dire que l'entreprise ne produit des biens que si le client les a explicitement demandés. Il s'agit d'une production à la demande correspondant à un stade particulier du déroulement de la démarche Lean.

Une fois la dynamique lancée, les opportunités d'éliminer des gaspillages apparaissent et les projets d'amélioration continue se développent. Il s'agit de la dernière étape pour pérenniser ce progrès et viser la perfection du système.

Le Lean utilise de nombreux outils afin d'atteindre ses objectifs ; il est intéressant de noter notamment la Value Stream Mapping (outil visuel de compréhension des processus et des flux critiques), la Total Product Maintenance (méthode de résolution des pannes pour maximiser le temps de production), le 5S (démarche d'organisation et de mise en ordre d'un endroit), le Single Minute Exchange of Dies (concept de diminution de temps de changement de production ou de série entre différents produits) etc...

1.4. Les gains et limites du Lean

Un processus est dit « Lean » lorsque son efficience est supérieure à 20% ; c'est-à-dire lorsqu'au moins 20% de ses activités sont à valeur ajoutée. Il existe également un taux d'accroissement de productivité de 25% et d'une réduction des déchets de 25% suite à la mise en place d'un système de Lean Manufacturing dans une entreprise (4). Le Lean permet de développer des méthodes de résolution de problèmes et une capacité de proposition de solution en collectivité.

Cependant, la méthodologie Lean rencontre aussi des obstacles. Vu comme une philosophie d'amélioration, le Lean se base sur la remise en question perpétuelle des processus impliquant de nombreux efforts de la part de l'ensemble de l'entreprise. Les résultats obtenus peuvent être rapides mais aussi légers compte-tenu des moyens développés. Malgré la diversité des outils, certains outils sont limités à des utilisations particulières à l'instar du Jidoka qui se concentre sur les gaspillages liés aux non-qualités. La principale difficulté du Lean est de créer une culture d'entreprise de progrès permanent. Le Lean Management traque les gaspillages entraînant une intensification du travail et ayant des répercussions négatives (stress, épuisement etc...) lorsque poussé à l'extrême.

2. Le Six Sigma

2.1. Les principes du Six Sigma

Le Six Sigma est une philosophie d'amélioration de la qualité fondée sur les faits et les données. Développée à la fin des années 1980, cette méthode permet de contrôler les conditions de production afin de réduire le taux de rebuts et d'insatisfaction client au plus bas niveau possible. En effet, les processus industriels comportent de nombreuses tâches souvent répétitives mais tous les biens produits ne peuvent être strictement identiques, c'est pourquoi une des préoccupations majeures de la gestion de la qualité est donc d'assurer la conformité d'un maximum de produits (5). Un des fondements du Six Sigma est de gérer le temps et le coût consacrés aux anomalies et de maîtriser la variabilité des processus. De plus en plus d'entreprises mettent en œuvre la démarche Six Sigma.

2.2. Les objectifs du Six Sigma

L'objectif premier est de satisfaire le client en livrant des produits de qualité. Afin de garantir que le processus génère un minimum de défauts, la méthode Six Sigma offre la possibilité de s'assurer que celui-ci est maîtrisé de façon statistique. Si le procédé n'est pas robuste, l'application du Six Sigma permet une optimisation du processus en réduisant la variabilité. Le but est d'obtenir un niveau de qualité acceptable par le client.

La collecte et l'analyse de données pertinentes sont essentielles pour identifier les origines (appelées « causes racines ») de défaillances du processus afin de l'améliorer. La poursuite d'analyse de données vise à maintenir le processus dans un état stable et à détecter les premiers signes de dérives.

En résumé, la méthode Six Sigma permet de réduire les coûts de non-qualité via la réduction du nombre de défauts, d'optimiser la disponibilité des équipements de production et de satisfaire les exigences du client.

2.3. Les statistiques et méthodes

La lettre grecque σ (Sigma) symbolise la variabilité statistique ou écart-type, permettant de mesurer la dispersion (répartition) des produits autour de la moyenne. Dès qu'un produit se situe hors des limites fixées par l'intervalle de tolérance, il est considéré en rebut et comporte donc un défaut.

En statistique, le Six Sigma (6σ) représente l'objectif idéalisé d'un taux de défauts de 3,4 DPMO (Défauts Par Millions d'Opportunités) soit 3,4 produits défectueux sur un échantillon d'1 million, et correspond à un taux de qualité de 99,9997%. Cependant, la finalité de la démarche Six Sigma n'est pas d'atteindre la perfection mais un niveau de qualité nécessaire pour satisfaire le client (6). Pour atteindre un tel taux de qualité, l'entreprise se doit de réduire considérablement la dispersion et la variabilité du processus concerné. La maîtrise

d'un processus est considérée comme satisfaisante lorsque le niveau 4 Sigma est atteint soit moins de 1% de défauts. La qualité du produit est garantie si le processus est dit fiable c'est-à-dire lorsqu'il présente une faible dispersion. A contrario, une dispersion importante témoigne d'un processus non maîtrisé : les mesures effectuées ne sont pas concentrées autour de la moyenne et sont variables, le niveau de qualité risque donc d'être compromis.

Tableau 1 - Niveaux de sigma et DPMO

Sigma	1	2	3	4	5	6
% Qualité	30,9	69,15	93,32	99,38	99,977	99,99966
% Défaut	69,1	30,85	6,68	0,62	0,023	0,00034
DPMO	691 462	308 537	66 807	6 210	233	3,4

Afin d'améliorer le Sigma global d'un processus, la méthodologie consiste à travailler sur toutes les variables qui ont une influence sur le résultat final. Le Six Sigma est une approche méthodique de résolution de problèmes qui se concentre sur le processus de production et qui permet de détecter les dysfonctionnements en s'appuyant principalement sur l'étude statistique de données. La méthodologie Six Sigma est essentiellement basée sur la roue de Deming et la démarche DMAIC.

2.3.1. Le PDCA ou roue de Deming

Le PDCA, acronyme de « Plan, Do, Check, Act » permet d'améliorer continuellement la qualité d'un produit ou d'un processus et est composé de quatre étapes successives :

- Plan : correspond à la planification de la réalisation du projet
- Do : permet le déploiement de la tâche prévue par des améliorations
- Check : contrôle que les améliorations proposées engendrent les résultats voulus
- Act : vise à corriger et identifier de nouvelles améliorations

Le principe est représenté sous la forme d'une roue en perpétuellement avancement sur la pente du progrès et maintenue par une cale de durabilité symbolisant la mise en place de standards.

2.3.2. Le DMAIC

Pour atteindre les objectifs fixés, le Six Sigma applique une méthode structurée appelée DMAIC utilisant des outils rigoureux. Ces outils permettent d'identifier les paramètres et les variables d'un processus, afin de réduire leur variabilité et améliorer la qualité des produits (7).

2.4. Les gains et limites du Six Sigma

Contrairement au Lean, où les gains se font dans le temps, les gains de la méthodologie Six Sigma correspondent à des cumuls de gains de projets à court terme. Le Six Sigma apporte des gains supérieurs à ceux du Lean Manufacturing en augmentant considérablement la productivité et en réduisant amplement le nombre de défauts.

La principale limite de la méthodologie Six Sigma est qu'il s'agit de projets de grande ampleur. La difficulté est de maintenir les gains du projet Six Sigma dans le temps notamment par la mise en place d'un système de management de la qualité. De plus, cette démarche ne propose pas de nouveaux outils et toutes les composantes doivent être incluses afin d'atteindre les objectifs fixés pour la résolution du problème. Le dernier obstacle que rencontre le Six Sigma est qu'il permet de réduire la variabilité d'un processus pour en améliorer la performance mais sans déterminer lequel contribue le plus à la non-valeur ajoutée et au coût du produit.

3. Le Lean Six Sigma (8)

3.1. Les principes et complémentarité

Utilisées isolément, les deux approches Lean et Six Sigma ont été combinées par la suite, dans les années 1990, en raison de leur complémentarité. Bien que différentes, ces deux démarches ont des objectifs communs de satisfaction des clients à travers l'excellence opérationnelle et l'amélioration continue. Le Lean vise à supprimer les tâches sans valeur ajoutée et à simplifier les processus dans le but d'accroître la valeur pour le client et de contribuer à l'amélioration des performances. Le Six Sigma contribue à diminuer la variabilité des processus afin de les fiabiliser et de les stabiliser pour tendre vers le zéro défaut. Cette fusion relie donc les notions de productivité du Lean et de qualité du Six Sigma et se base sur la gestion de la qualité.

Malgré les différences, ces deux concepts se complètent l'un l'autre. En effet, le Lean facilite l'application de la méthodologie Six Sigma par la simplification du processus ; de meilleurs résultats sont alors obtenus en déployant une démarche DMAIC sur un processus étudié avec une approche Lean. De même, les outils statistiques de la méthode Six Sigma permettent d'assister la démarche Lean lors de l'analyse d'un problème (9).

Le Lean Six Sigma, construit sur la base du Six Sigma de façon structurée et enrichi d'outils du Lean, représente l'approche globale d'optimisation de processus et d'amélioration continue la plus complète. Les projets Lean Six Sigma sont proposés en cohérence avec la stratégie de l'entreprise et entrepris pour soutenir les objectifs. La plupart des projets suivent une démarche DMAIC standardisée et l'entreprise s'assure que les ressources sont suffisantes pour mener à bien le projet.

3.2. Les 5 lois du Lean Six Sigma

Les principes du Lean et du Six Sigma aboutissent à la formulation de 5 lois qui régissent le Lean Six Sigma :

- La loi du marché : nommée ainsi, cette loi indique que les besoins du client constituent la priorité de l'amélioration continue et la satisfaction du client définit le niveau de qualité à atteindre
- La loi de la flexibilité : elle précise que plus le processus est flexible et ouvert aux changements, plus le projet Lean Six Sigma progresse
- La loi de la concentration : cette loi décrit les principaux problèmes sur lesquels intervenir et concentrer les efforts
- La loi de la vitesse : elle explique comment l'inertie des actions mises en place pèse sur la vitesse d'exécution du projet
- La loi de la complexité et du coût : cette dernière loi correspond à la réduction du nombre ou de la diversité des produits proposés

3.3. Les quatre piliers

Le Lean Six Sigma repose sur le travail en équipe dont l'objectif est de satisfaire le client et d'améliorer le processus. Basée sur les données et les faits sur le terrain, cette approche allie tous les éléments pour créer de véritables solutions.

3.3.1. Satisfaction du client

Le terme « client » regroupe à la fois les clients externes à l'entreprise, les clients internes travaillant au sein de l'entreprise et les utilisateurs du travail fourni. La qualité du produit est en lien avec les exigences et les besoins que le client a défini. Dans le cadre du Lean Six Sigma, la « Voix du Client », un outil du DMAIC, liste les opinions et les besoins du client qui sont pris en compte dans les décisions touchant les produits concernés.

La satisfaction du client découle de la qualité du produit, de la vitesse du processus et des coûts les plus bas possibles. En effet, un processus générant de nombreuses erreurs ne peut maintenir la cadence et une mauvaise qualité additionnée d'une faible vitesse induit une élévation du coût de production. Tandis que la démarche Six Sigma se focalise sur la qualité et la méthode Lean sur la vitesse, l'approche Lean Six Sigma travaille sur ces deux axes pour offrir le meilleur coût produit, permettant d'avoir un outil d'amélioration continue puissant.

3.3.2. Amélioration du processus

La méthodologie Lean Six Sigma est organisée et structurée de façon à décrire précisément les étapes constituant le processus, à observer le flux de travail et à fournir les connaissances et les méthodes nécessaires pour améliorer le processus. De nombreux outils sont disponibles et utilisés pour supprimer la variation en qualité et vitesse et améliorer le flux et la vitesse du processus. Cette amélioration est un des moyens d'obtenir des résultats fiables au sein d'une entreprise.

3.3.3. Travail en équipe

La notion de collaboration des équipes de Lean Six Sigma avec d'autres groupes de travail est essentielle pour permettre d'améliorer le processus. En effet, les membres de l'équipe doivent fournir rapidement le produit au niveau de qualité souhaité en écartant les défauts et en se concentrant sur les flux au sein du processus. Les équipes de projet ne travaillent donc pas de manière isolée mais généralement avec d'autres équipes issues de services associés ; cette coopération favorise la résolution de problème par l'échange d'idées et de compétences et par le travail dynamique et interactif. Ce partage s'inscrit au sein de la culture de l'entreprise.

3.3.4. Données et faits

Les fondations d'un projet Lean Six Sigma reposent sur la maîtrise des données et des faits. Lors d'un projet d'amélioration continue, les dysfonctionnements et les axes d'amélioration sont mis en évidence par l'analyse approfondie des données. Il est nécessaire d'obtenir des faits réels et des données fiables et correctes, cependant la récolte de ces données est souvent difficile et insuffisante. Cette étape est indispensable dans une démarche Lean Six Sigma pour avancer rapidement sur le projet.

3.4. Les forces et faiblesses

3.4.1. Forces du Lean et du Six Sigma

Le Lean est une philosophie d'amélioration continue qui examine en profondeur la structure du produit et met en évidence les gaspillages permettant ensuite de les supprimer. La finalité de cette approche est d'obtenir la satisfaction du client sur les produits fournis.

Le Six Sigma offre des solutions pour améliorer significativement la qualité des produits en éliminant les variations des processus grâce au contrôle statistique. Les changements induits par cette démarche sont importants et à long terme rapportent des gains considérables à l'entreprise.

3.4.2. Faiblesses du Lean et du Six Sigma

La méthodologie du Lean est basée sur l'effort et reconsidère constamment les processus alors que les résultats obtenus sont rapides mais légers. La création d'une culture d'entreprise tournée vers l'amélioration continue est indispensable pour mener à bien un projet Lean.

L'approche Six Sigma concerne des projets de grande ampleur et complexes (de nouveaux process ou produits) qui demandent du temps et s'appuie donc sur une organisation assez lourde. Bien qu'utilisé pour réduire la variabilité du processus, le Six Sigma n'offre pas de nouveaux outils mais intègre des analyses statistiques qui nécessitent des formations.

4. Conclusion

Les systèmes Lean et Six Sigma sont complémentaires par leur objectif commun de satisfaire le client via une démarche d'amélioration continue. L'association de ces deux approches combine les points forts de chaque méthode pour aboutir à une démarche globale efficace (Figure 1). La mise en place de la méthodologie Lean Six Sigma est un facteur de changements importants au sein de l'entreprise qui peut engendrer des blocages. L'intégration du Lean Six Sigma dans l'entreprise nécessite donc un accompagnement pour conduire et maîtriser les changements induits.

Tableau 2 - Comparaison du Lean Management et du Six Sigma

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

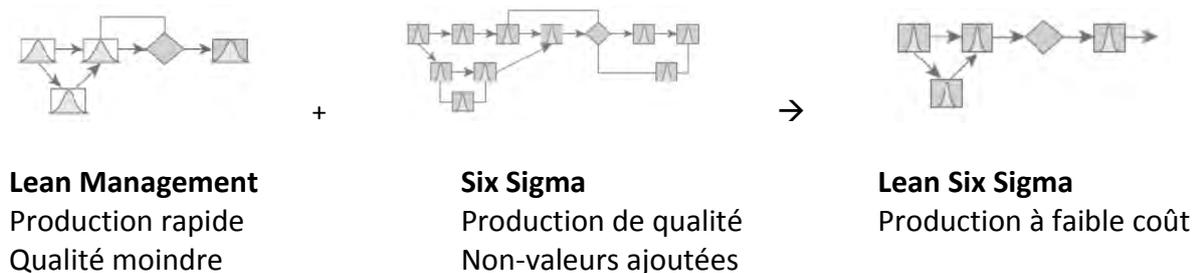


Figure 1 - Combinaison du Lean Management et du Six Sigma

L'approche DMAIC

La démarche DMAIC est utilisée dans le cadre des projets Lean Six Sigma pour améliorer la performance opérationnelle des processus. Il s'agit d'une méthode de résolution de problèmes pour piloter les projets. Cinq étapes distinctes sont nécessaires à l'obtention de résultats fiables et celles-ci sont symbolisées par l'acronyme DMAIC pour Définir, Mesurer, Analyser, Implémenter et Contrôler.

1. La démarche DMAIC (10)

Le choix du projet est basé sur les besoins des clients. Une équipe pluridisciplinaire est alors construite pour piloter ce projet. Le groupe repose sur des membres permanents ayant une maîtrise du sujet impacté par le projet, d'un ou des responsables de projet nommés pour animer les réunions de projet et diriger l'avancement du DMAIC et d'un sponsor, le plus souvent faisant partie de la direction de l'entreprise, désigné comme étant le décideur final des actions et du budget relatif au projet. Des membres ad'hoc au projet peuvent être intégrés en cours de DMAIC, à certaines étapes, pour faciliter la prise de décisions.

Le DMAIC est décrit comme étant un processus structuré de résolution de problèmes fondé sur les données récoltées. Les étapes sont établies les unes après les autres afin d'obtenir des données et de réaliser des activités spécifiques dans un ordre déterminé. A chaque fin de phase, les décisions sont étayées, un point est réalisé pour évaluer et présenter l'avancement du projet et les actions à effectuer dans la phase suivante sont déterminées. Tout au long du projet, une ou des solutions sont mises en place pour éliminer la cause racine du problème à résoudre.

La démarche DMAIC propose un cadre d'analyse s'appuyant sur :

- Les attentes clients
- Des données objectives et une approche statistique
- La recherche des sources de dysfonctionnement et des zones potentielles d'améliorations
- Une dynamique de progrès

Cette méthodologie permet d'identifier les causes du problème et les défaillances du processus, de les évaluer et de mettre en place des actions pour en limiter les effets.

2. Les outils appropriés (11)

La démarche DMAIC se compose d'un ensemble d'outils successifs et agit comme un filtre permettant de passer d'une problématique complexe présentant des variables non maîtrisées, à une amélioration et une maîtrise du processus (Figure 2).

- D pour *Define* ou Définir

Il s'agit de la première étape de la démarche qui clarifie les enjeux du projet, identifie les attentes du client, fixe les objectifs à atteindre et désigne les membres du groupe projet. Cette phase permet de comprendre le problème et son ou ses impacts et d'identifier les opportunités. Il est donc nécessaire de réaliser un focus sur le processus qui génère le produit en première partie.

- M pour *Measure* ou Mesurer

Cette étape permet de collecter des données sur les paramètres mesurables du processus et d'étudier le système de mesure. L'objectif est de se concentrer sur les paramètres critiques pour la qualité, c'est-à-dire ceux dont l'influence sur le résultat est la plus grande. A ce stade, les contours du problème sont délimités et des méthodes de collecte de données appropriées sont développées.

A partir de ces deux premières étapes, le groupe projet est capable de déterminer l'état du problème, de collecter des données en gardant leur intégrité.

- A pour *Analyze* ou Analyser

Les données obtenues à la phase précédente sont analysées afin de calculer les écarts de performance ; le problème est traduit en données du procédé. Les origines de la variabilité du processus sont étudiées dans le but d'en déterminer les causes racines. Le groupe projet propose alors des solutions d'amélioration répondant aux objectifs.

Suite à ces trois étapes, le problème est entièrement caractérisé (stabilité du processus, étendue des impacts, variations potentielles etc...).

- I pour *Improve* ou Implémenter

Les solutions aux dysfonctionnements sont générées, validées et mises en application par l'équipe projet. Un plan d'action détaillant la mise en œuvre des solutions retenues est élaboré afin de piloter les solutions implémentées et de mitiger les risques induits.

- C pour *Control* ou Contrôler

Cette dernière étape consiste à contrôler le processus pour s'assurer que le problème est résolu et que la solution mise en place atteint le niveau de qualité souhaité. Le processus est standardisé et un bilan est réalisé afin de vérifier la solution pratique, de chiffrer les gains obtenus et de garantir la pérennité des résultats.

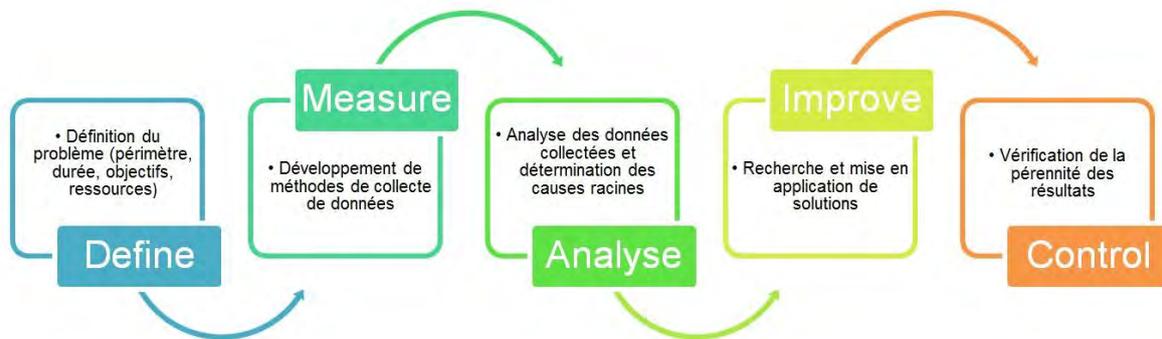


Figure 2 - Etapes du DMAIC

L'application de la démarche DMAIC nécessite un recours à de nombreux outils s'appuyant sur des techniques statistiques et différentes méthodes d'analyse de processus (type AMDEC, plans d'expériences...).

3. DEFINIR

La phase *Define* ou Définir de la méthode DMAIC consiste à décrire de façon précise le périmètre du projet ainsi que les enjeux pour les traduire en objectifs opérationnels clairs et concis. Elle se divise en trois grands axes qui sont la définition du projet, l'identification des attentes du client et l'identification du ou des processus (12).

Des outils et des investigations développés pour l'étape *Define* permettent de :

- Définir la problématique, délimiter le projet et fixer son objectif
- Faire la synthèse des exigences du client
- Cartographier les flux de matières et d'informations, se concentrer sur le processus qui génère le produit

3.1. Définir le projet

La définition du projet comporte la description du problème à résoudre, les objectifs à atteindre, la désignation du groupe de projet (les membres de l'équipe, le(s) chef(s) de projet, le sponsor...), l'étendue et les limites du projet. Plusieurs outils aident à définir le périmètre du projet tels que la charte de projet, le schéma de pensée et le QQQQCP.

3.1.1. La charte projet

La charte projet est le standard pour commencer la phase *Define* d'une démarche DMAIC. Cette fiche support autorise le lancement officiel du projet. C'est le document fondateur qui permet d'organiser le projet. Destiné aux décideurs et au comité de pilotage du projet, son approbation a valeur d'engagement du groupe vis-à-vis des clients et des membres impliqués.

Elle se présente généralement sur une page et inclut la problématique, l'objectif, le business case, le scope (et hors scope si besoin), le bénéfice escompté (en terme de performance et/ou de budget), l'équipe projet, le planning et les principaux jalons. La charte projet sera développée et affinée avec l'analyse. En effet, la charte n'est pas figée dans le temps et peut être modifiée au cours de l'avancement du projet ; si par exemple lors de l'analyse des données le périmètre est à redéfinir, de nouveaux membres sont à inclure....

Cet outil permet de mettre par écrit ce qui sera demandé à l'équipe de travail et de clarifier les différents points du projet.

3.1.2. Le schéma de pensée

Le schéma de pensée permet de structurer le projet et d'identifier les éléments ainsi que les méthodes et les outils à utiliser dans la démarche DMAIC. Cet outil strictement spécifique au projet, doit être souple et, tout comme la charte projet, peut évoluer en

fonction du déroulement du projet et de l'exploitation des données.

Il est nécessaire d'identifier les questions initiales et de les intégrer au schéma de pensée :

- Quel est la situation actuelle, le contexte ? Pourquoi réalise-t-on ce projet ?
- Quels sont les produits dans le périmètre de l'étude ?
- Quels sont les ateliers étudiés ?
- Que souhaite-t-on améliorer ?
- Quels sont les gains attendus ?

Les réponses associées, les données et outils permettant de répondre aux questions, le champ d'action du projet et les actions à accomplir apparaissent également dans ce schéma.

3.1.3. Le QQQQCP

La méthode QQQQCP est utilisée pour identifier les aspects d'un problème de la façon la plus complète et la plus rapide possible. Les six questions clés : Qui, Quoi, Où, Quand, Comment, Pourquoi, sont posées afin d'obtenir une réponse précise et spécifique. Par conséquent, toutes les dimensions d'une situation sont explorées en collectant le maximum d'informations. Cet outil peut aussi être utilisé pour définir les modalités de mise en œuvre d'un plan d'action. Les six questions doivent être posées systématiquement afin de n'omettre aucun aspect important du projet :

Qui ? Décrire les personnes concernées :

- Qui est concerné par le projet ?
- Qui est acteur, responsable ?
- Qui est le fournisseur ou client ?
- Qui a constaté le problème ?
- Qui est intéressé par le résultat ?

Quoi ? Décrire le processus :

- Quel est le problème ?
- Qu'a-t-on observé ou quel est le défaut ?
- Quels sont les produits, quels sont les constituants ?
- Quels sont les éléments, actions, opérations qui caractérisent la situation ?
- Quelles sont les conséquences et impacts de la situation ?

Où ? Décrire le(s) lieu(x) d'apparition du problème :

- Où se passe la situation ? Dans quel service ?
- Sur quel équipement ou sur quel procédé ?
- A quelle étape (à l'arrêt, pendant un déplacement, un transport) ?

Quand ? Décrire les temps :

- Quand le problème a-t-il été découvert ?
- Quand se passe la situation : mois, jour ?
- Quelle est sa fréquence ?

Comment ? Décrire la méthode :

- Comment a été détecté le problème ?
- De quelle manière : procédures, instructions, modalités ?
- Par quel moyen ? Quel matériel, outillage, équipement ?

Pourquoi ? A chaque question, il est important de se demander pourquoi :

- Pourquoi respecter cette procédure ?
- Pourquoi telle fréquence de changement de pièces ?
- Pourquoi réaliser cette action dans ces conditions ?

Il existe une variante supplémentaire, la question : **Combien ?** Elle donne une mesure de l'enjeu global, en termes de finances ou de volumes. Cette question s'applique de la même façon que le **Pourquoi**, c'est-à-dire à la fin de chaque questionnement.

C'est un outil simple et fréquemment utilisé afin de faire le tour de l'ensemble d'un sujet ; les idées et réponses aux questions sont notées pour être débattues en groupe et définir concrètement le plan d'action (objectifs à atteindre, actions à entreprendre et rôle de chaque membre de l'équipe).

3.2. Exprimer les besoins du client

Différents outils sont à disposition pour identifier les besoins mesurables des clients afin de les améliorer ; il s'agit des enquêtes des besoins du client (par la Voix du client) et des processus (SIPOC et cartographies).

3.2.1. Identifier les besoins du client

La satisfaction du client est l'une des exigences de la démarche Lean Six Sigma, il est donc important de distinguer les clients externes et internes et d'étudier les besoins réels de chacun. La voix du client ou Voice Of Customer (VOC) est un outil qui recueille les exigences du client et permet d'éviter tout investissement coûteux et inutile. Le groupe projet s'interroge ensuite sur la capacité des processus à délivrer le service attendu.

3.2.2. Identifier le processus

Pour répondre aux besoins du client, il est primordial de définir le process, d'identifier le flux, les entrées et les sorties et de saisir ces informations en utilisant les outils tels que le SIPOC, la cartographie processus, ou la cartographie de la chaîne de la valeur selon les cas.

3.2.2.1. Le SIPOC

Le SIPOC, acronyme de *Suppliers-Inputs-Process-Outputs-Customers*, est une description macroscopique des étapes du procédé (*Process*) présentée sous la forme d'un schéma et réalisée par l'équipe projet. Cette forme de cartographie permet de définir l'étendue d'un processus de façon visuelle et synthétique et de se concentrer sur l'optimisation de ce processus (13).

Pour chaque étape du processus, l'équipe détermine quelles sont les entrées (*Inputs*), les fournisseurs de ces entrées (*Suppliers*), les sorties (*Outputs*), et le(s) destinataire(s) de ces sorties (*Customers*) (Figure 3). Cet outil permet de créer une représentation illustrée du processus en établissant :

- Les fournisseurs : le plus souvent, des personnes ou d'équipes qui fournissent les *Inputs* au *Process*. Il peut aussi s'agir de matériels ou d'informations apportant au processus tout ce qui est nécessaire pour qu'il se déroule correctement
- Les entrées : éléments utilisés et indispensables au fonctionnement du processus qui sont ensuite transformés par le *Process* pour donner les *Outputs*
- Le processus : étapes ou activités différentes à améliorer pour satisfaire le client
- Les sorties : produits, services ou informations fournis au client résultant de l'application du *Process*
- Les clients : personne recevant les *Outputs* ou étape suivante dans le *Process*

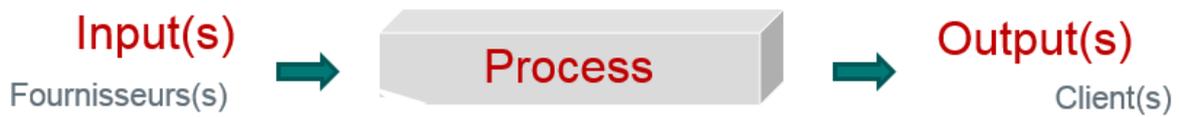


Figure 3 - Des entrées aux sorties du SIPOC

Un SIPOC bien rédigé montre une vision globale des fournisseurs aux clients en incluant le processus (Figure 4). L'ordre de rédaction d'un SIPOC est fondamental ; la méthodologie est la suivante:

- Décrire le processus : le périmètre du projet est défini, les grandes étapes du processus, des matières premières jusqu'au produit fini, peuvent être succinctement détaillées
- Déterminer les sorties du processus : tous les éléments sortant du processus
- Détailler les clients : une association entre chaque sortie et client est réalisée
- Définir les besoins des clients : à chaque sortie du processus
- Déterminer les entrées : les éléments dont le processus a besoin pour fonctionner sont listés
- Définir les fournisseurs : associés aux entrées
- Définir les besoins : à chaque entrée du processus



Figure 4 - Diagramme du SIPOC

3.2.2.2. La cartographie de processus

La cartographie de processus permet de cerner précisément le processus, c'est la colonne vertébrale du projet. C'est une démarche collaborative incluant fournisseurs et clients. La cartographie se base sur le SIPOC précédemment créé, les schémas de fabrication et les procédures existantes.

La première étape de la modélisation consiste à identifier toutes les étapes indépendantes puis d'orienter sur les variables de sorties appelées Y pour chacune de ces étapes et enfin sur les variables d'entrées nommées X (Figure 5).

Les variables d'entrées sont catégorisées comme suit :

- Critique : identifiées comme étant influentes sur les étapes du processus
- Réglable : variables sur lesquelles on peut techniquement influencer et qui ont une corrélation directe sur les Y
- Bruit : non maitrisables et pouvant avoir une influence mais sur lesquelles il n'y a pas d'actions directes
- Standard : applicables au procédé mais n'ayant peu ou pas d'action possible (l'environnement, la réglementation etc...)

Cette approche permet de concevoir un processus robuste et réaliste. L'ordre de réalisation de la cartographie est essentiel :

- Reprendre le SIPOC
- Choisir le modèle de cartographie : cartographie de diagramme linéaire des étapes indépendantes
- Identifier les étapes
- Rechercher les sorties Y pour chaque étape
- Rechercher les entrées X
- Classer les entrées par nature (Critique, Réglable, Bruit et Standard)
- Rechercher les spécifications des étapes
- Ajouter des données complémentaires du processus

La conception de la cartographie peut faire apparaître de nouvelles données, qu'il convient de les incorporer à la charte de projet et au SIPOC.

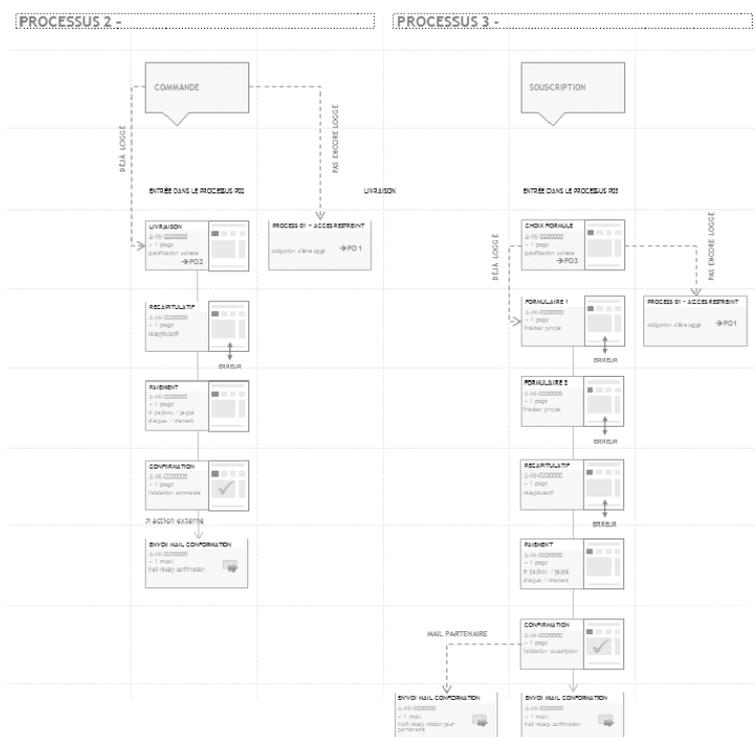
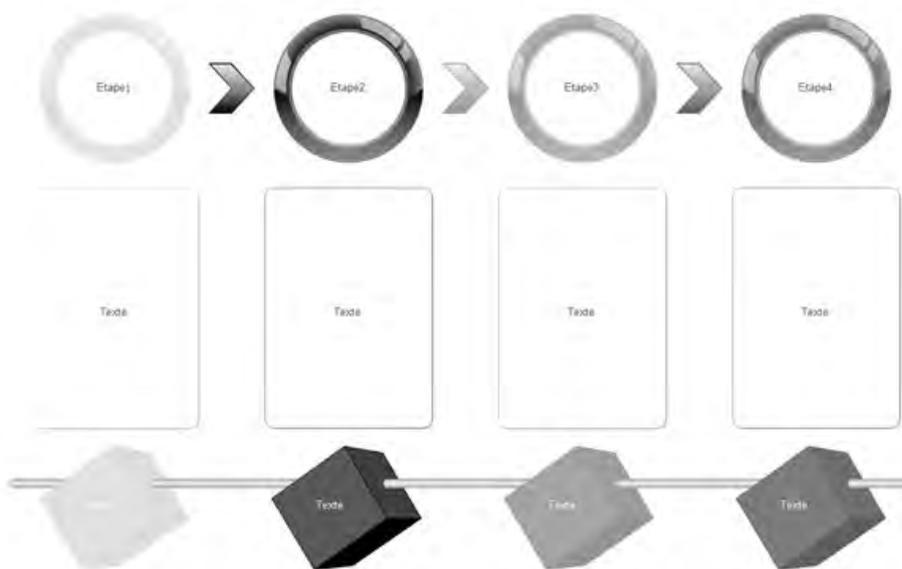


Figure 5 - Cartographies processus linéaire (haut) et multi-processus verticale (bas)

3.2.2.3. La Value Stream Mapping

La cartographie de la chaîne des valeurs ou VSM permet de décrire le processus à améliorer de façon plus détaillée que le SIPOC et que la cartographie processus. Elle permet de distinguer les activités à valeur ajoutée de celles à non-valeur ajoutée, de visualiser les liens entre les flux d'information et le flux physique du produit et de mettre en évidence des tâches spécifiques générant des délais d'attente.

4. MESURER

La phase *Measure* est une phase de recueil de données qui consiste à étudier le système de mesure, collecter les données permettant de mesurer objectivement les performances du processus et quantifier les problèmes, au démarrage du projet. Ceci dans le but de déterminer le sigma du processus concerné (12).

Pour cela, l'équipe projet se charge de récolter des données en observant le processus. L'objectif principal de cette phase est de comprendre les besoins du client avec des éléments quantifiables (paramètres ou facteurs externes au problème initial) et de déterminer la capacité du process en réalisant une campagne de relevés sur le processus.

L'intérêt de cette phase est d'évaluer la performance du processus et son adéquation aux demandes du client. L'étude des informations rassemblées peut influencer l'orientation du projet. En effet, le choix des paramètres de mesure est crucial puisqu'ils seront suivis tout au long du projet ; les mesures doivent donc être fiables. Cette partie du DMAIC se déroule en plusieurs étapes :

- Affiner la cartographie de processus : l'approfondissement du process permet d'identifier les principales variables de sorties Y et de sélectionner les paramètres critiques et les caractéristiques CTQ (Critical To Quality) ; les moyens de mesure et les procédures associées sont ensuite déterminés.
- Définir les performances standards : cette étape, généralement longue, se fait par l'étude de documents et l'identification des sources de variabilité du processus. Les performances standards et les paramètres mesurables sont ainsi spécifiés.
- Développer le plan de collecte de données : le « Process Observation » est une méthode de collecte de données basée sur l'observation terrain dont l'objectif est d'avoir une vision factuelle sur le déroulement et les dérives d'un processus.

Quelques outils de la phase « *Measure* » :

- Le calcul du DPMO et Sigma

Le DPMO (en anglais, « défauts par millions d'occurrences ») est un indicateur utilisé pour représenter le nombre de défaillances par millions d'unités prises en compte. La collecte de données représentatives du processus permet l'analyse statistique de ce process. L'objectif 6 Sigma étant de ne pas dépasser 3,4 DPMO, soit 3,4 défauts par million d'unités produites afin d'améliorer la qualité et l'efficacité du processus en supprimant des sources de non-qualité.

- La matrice QFD

La matrice QFD acronyme anglo-saxon pour Développement des Fonctions Qualités est un outil d'aide à la décision dans la conception de produits ou de services. Elle permet de représenter les caractéristiques et paramètres critiques pour le client (attentes, besoin du marché etc..) et de les coupler aux différentes solutions envisagées. Les solutions sont ainsi évaluées selon le diagramme.

- L'analyse fonctionnelle

Cette démarche conduite en mode projet consiste à rechercher, ordonner, caractériser, hiérarchiser et/ou valoriser les fonctions du processus pour satisfaire les besoins du client. Celle-ci sert d'étape préliminaire à la réalisation de l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances, de leurs Effets et de leur Criticité).

- L'AMDEC

L'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité) est une méthode d'analyse préventive de la sûreté de fonctionnement et d'évaluation de l'impact des modes de défaillance d'un système ou d'un processus. Cette démarche recense les modes de défaillance du process, estime les effets et analyse les causes (14).

La méthodologie de l'AMDEC est la suivante :

- Définir les moyens nécessaires et l'organisation : les informations résultantes de l'analyse fonctionnelle permettent de connaître précisément le système ; ainsi toutes les défaillances potentielles sont envisagées. Les effets, les causes directes et les moyens de contrôle de chaque mode de défaillance sont ensuite étudiés.
- Evaluer les effets des modes de défaillance : ces effets peuvent être de différentes natures, tout d'abord les effets locaux en interface directe avec la défaillance du système, les effets de zone recueillis de proche en proche et les effets globaux sur le système et son environnement. La criticité des défauts relevés est alors établie.
- Classer les effets par criticité : une grille de cotation est construite en fonction des différents niveaux des critères de la défaillance constatée. L'établissement de la criticité d'un défaut se fait selon l'occurrence de celui-ci (probable apparition jusqu'à fréquence réelle), sa gravité (impact sur le process, le produit, la fiabilité...) et sa détectabilité (facilement détectable par différent moyens jusqu'à une complète indétectabilité). Chaque échelon est pondéré d'un indice sachant qu'un indice élevé correspond à un impact conséquent sur le processus. Les modes de défaillances sont ainsi hiérarchisés selon le palier de criticité de leurs effets.

Tableau 3 - Grille de criticité d'une AMDEC

	Terminologie	Indice
Fréquence	Très fréquent	5
	Fréquent	4
	Occasionnel	3
	Rare	2
Gravité	Impact majeur	5
	Impact moyen	3
	Impact mineur	2
	Pas d'impact	1
Détectabilité	Pas de détection possible	5
	Suite à maintenance préventive ou corrective, nettoyage...)	3
	Suivi opérateur (bruit, visuel...)	2
	Détection automatique (alarme, capteur...)	1

Le résultat de cette analyse est traduit par l'IPR ou Indice de Priorité des Risques qui correspond au produit des scores obtenus pour chaque critère. Cet IPR est calculé selon la formule suivante :

$$IPR = Occurrence \times Gravité \times Déteçtabilité$$

Les variables ayant l'indice de criticité le plus élevé feront l'objet d'améliorations. L'AMDEC aboutit donc à la proposition d'un plan d'action visant à éliminer les causes des défauts les plus critiques.

4.1. Affiner la cartographie de processus

La cartographie de processus, réalisée à l'étape précédente *Define*, est une représentation visuelle des étapes et points décisionnels principaux d'un processus. Dans la partie *Measure* du DMAIC, le « Process Flow » est affiné. Cet outil matérialise toutes les étapes du processus sur lequel est axé le projet ce qui permet donc d'identifier les zones de dysfonctionnement et les axes d'amélioration. Basé sur l'observation terrain, il caractérise notamment les flux de matières, d'informations ou de connaissances. Ce schéma sert également de support aux autres phases du DMAIC.

Les étapes et flux du processus sont représentés par un symbole propre à chacun pour faciliter la compréhension de la cartographie (Figure 6). Si plus de détails sont requis, certains symboles peuvent être ajoutés à ceux déjà en place. La cartographie peut être organisée de façon horizontale ou verticale.

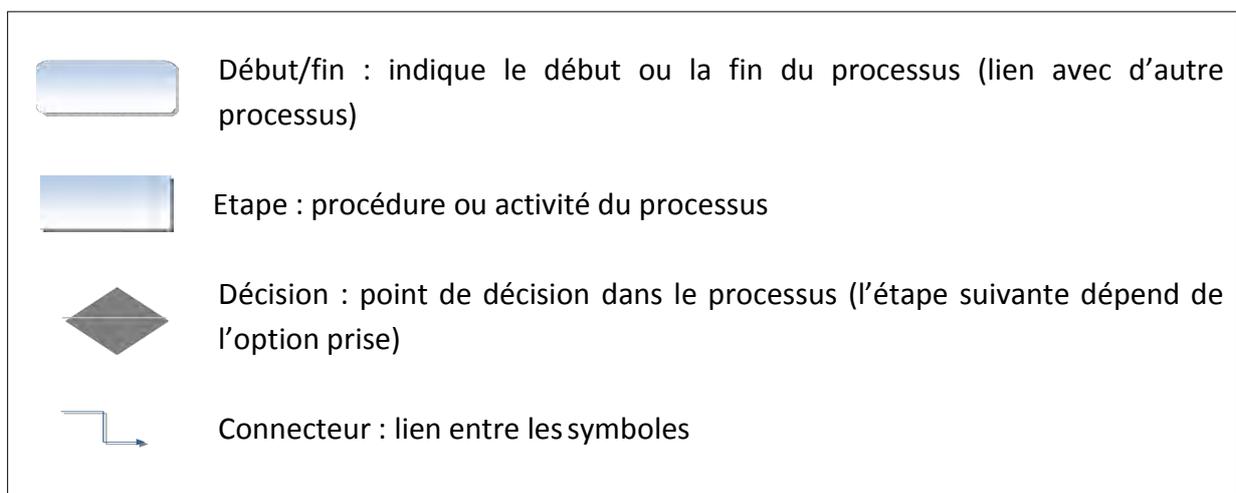


Figure 6 - Symboles de la cartographie de processus

A partir de la cartographie de processus, une première série de données est obtenue. Un plan de mesure est établi pour récolter les informations nécessaires à la suite du projet en tenant compte des données récoltées et des besoins du client. La phase Analyse du DMAIC reprend ensuite l'ensemble des variables Y et permet de sélectionner les plus influentes.

4.2. Définir les performances standards

La notion de performance est difficile à appréhender car elle peut être mesurée par de très nombreux indicateurs. Cette étape permet donc de déterminer les moyens de mesure, pour mieux définir les objectifs d'amélioration. Plusieurs questions sont à se poser à ce stade de la phase *Measure* telles que : « Quels sont les moyens de mesure utilisés ? » et « Quelles sont les procédures ? ».

4.3. Développer un plan de collecte de données

Le « Process Observation » permet de décomposer un processus en un maximum d'étapes élémentaires afin de l'optimiser au maximum. Pour établir un plan de collecte de données, il est important de s'assurer de la disponibilité des données, du moyen de recueil de ces données, de façon périodique ou ordonnée, et sur la représentativité de ces données selon la situation actuelle. Les méthodes de prélèvement doivent permettre d'assurer le recueil de données fiables qui permettront une étude significative.

Cette phase se déroule en 2 étapes :

- Observer le processus : sur le terrain, toutes les étapes du process sont listées dans un ordre chronologique, chronométrées et chaque donnée (temps, matières, équipements etc...) est captée ; les relevés peuvent être de différentes natures (automates ou manuels).

- Reporter les informations : les différentes étapes observées sont caractérisées selon le type d'étape, la durée, la valeur ajoutée au processus, les gaspillages engendrés etc... Les données doivent être structurées de la manière la plus simple possible afin de pouvoir travailler la base de données par la suite. La réalisation d'un tableau de collecte de données est l'outil le plus approprié pour ce travail.

Tableau 4 - Trame de collecte de données lors du Process Observation

Détails								
Etapes du processus	Processus							
	Attente							
	Contrôle							
	Retard							
	Stockage							
Temps	Valeur Ajoutée							
	Non-Valeur Ajoutée							
Distance parcourue								
Temps de parcours								
Types de gaspillages	Défauts et rebuts							
	Surproduction							
	Déplacements inutiles							
	Attentes							
	Gestes inutiles							
	Opérations inutiles							
	Stock excessif							

Tableau 5 - Exemple d'un plan de collecte

CTQ	Quoi	Quand	Qui	Comment
Temps cycle	Toutes les étapes	Période	Tous les souscripteurs	Type de collecte de données

Les données recueillies sont ensuite examinées et traitées sous forme de graphiques divers afin de conduire aux améliorations qui pourront optimiser le processus.

4.4. Mesurer le Gage R&R

La Jauge de reproductibilité et répétabilité ou Gage R&R permet de mesurer la fiabilité d'un moyen de mesure. C'est un indicateur important qui évalue la répétabilité et la reproductibilité des outils de mesure et qui valide le moyen par lequel les données seront collectées. En effet, sans un système de mesure suffisamment performant, la suite de l'étude ne pourra pas être de qualité. Le Gage R&R s'assure de cette performance et permet de mettre en œuvre les premières actions d'améliorations.

- **Reproductibilité** : capacité d'un moyen à mesurer dans des conditions variables, en fonction de l'opérateur, de l'appareillage, de l'époque etc... Plus la reproductibilité est grande plus le moyen de mesure est fiable
- **Répétabilité** : capacité d'un moyen à reproduire une action effectuée dans des conditions expérimentales très faiblement variables. Plus la répétabilité est élevée plus la qualité de l'action est stable

L'outil de mesure doit donc être précis, mais également capable vis à vis du projet. Autrement dit, est-ce que ce moyen permet de mesurer ce que le client demande ?

5. ANALYSER

Suite à la collecte des données nécessaires, celles-ci sont analysées puis éliminées progressivement jusqu'à définir les paramètres critiques influençant le processus et les écarts de performance sont calculés. La phase *Analyze* étudie les origines de la variabilité du processus et détermine les causes racines ; elle caractérise le problème (stabilité, forme, étendue, centrage, variation) et le transpose en solution statistique (12).

Les parties *Define* et *Measure* ont permis de définir les entrées du processus et de récolter des données sur la base de moyens de mesure. L'objectif de la phase *Analyze* est d'utiliser l'expérimentation pour établir une relation entre les quelques entrées critiques X et les sorties recherchées Y. Les causes principales contributrices à la variation des sorties importantes sont identifiées et hiérarchisées. L'équipe projet se concentre ainsi sur certaines causes. L'étape *Analyze* du DMAIC est réalisée avant toute modification du processus. En effet, aucune évolution ne doit être apportée au processus avant la phase suivante *Improve* (Amélioration).

Les données de base sont tout d'abord analysées et permettent de comprendre la façon dont le processus change au cours du temps. La capacité du processus est ensuite étudiée et le risque associé est calculé. Lorsque la charte est finalisée, l'approche d'amélioration est déterminée et la cartographie de processus est revisitée pour mettre à profit les graphiques, les tableaux et les données statistiques.

Les outils de la phase d'analyse sont nombreux et celle-ci se déroule fréquemment selon le plan suivant (12) :

- Mettre en commun des données et identifier des causes liées à la problématique par le Brainstorming et/ou le Benchmarking
- Déterminer et analyser les causes profondes des dysfonctionnements grâce à l'outil 5 pourquoi et l'outil diagramme cause-effet. Le plus souvent, le bilan des investigations est présenté sous forme d'un diagramme en arête de poisson.
- Proposer des solutions et évaluer leur criticité au moyen d'une AMDEC ou d'outils statistiques pour quantifier les relations

5.1. Le Brainstorming et Benchmarking

Le Brainstorming, littéralement « remue-méninges », est une méthode participative de résolution de problèmes s'appuyant sur la créativité spontanée des membres du groupe projet. Cet exercice a pour but de stimuler la créativité et de favoriser la production d'idées

nouvelles dans un temps court, sans critique ni jugement, et basé sur l'interaction entre les participants. L'objectif n'étant pas de trouver de bonnes idées mais d'énoncer le plus d'idées possibles. C'est un outil simple qui nécessite un minimum d'organisation et de règles de conduite axées sur les conditions optimales de créativité pour optimiser la construction progressive d'idées (15).

Il s'agit généralement d'une séance pilotée par un animateur formé et se déroule en 3 sections distinctes :

- Présentation : le responsable de la réunion Brainstorming énonce les règles de fonctionnement aux membres de l'étude et redéfinit le sujet clairement exposé sous forme d'une question
- Animation : chaque participant énonce une idée à tour de rôle ou peut reprendre et rebondir sur une idée déjà émise pour faire une nouvelle proposition. L'animation n'est pas limitée dans le temps mais celle-ci se termine lorsque le groupe n'émet plus d'idées ou paraphrase les propositions déposées au préalable
- Exploitation : les idées sont alors répertoriées et seul 10% à 15% des propositions faites sont retenues après élimination des idées sans liens exploitables avec le problème traité. Celles-ci sont ensuite classées par « famille d'idées », regroupant les idées de même nature, puis ordonnancées par catégories pour obtenir un classement logique. Enfin, les solutions réalisables sont sélectionnées selon les critères définis par la charte projet (rentabilité, coût, temps de réalisation etc...)

La séance de Brainstorming permet a posteriori de déterminer les paramètres ayant réellement de l'influence sur le processus concerné en faisant l'inventaire des dysfonctionnements observés.

Le Benchmarking est une démarche de comparaison entre entreprises, services ou ateliers de production, utilisée essentiellement pour évaluer la performance des processus vis-à-vis d'un référent. C'est une technique qui consiste à rechercher les meilleures pratiques afin de les mettre en œuvre pour progresser et faire évoluer une situation actuelle susceptible d'être améliorée. Cette étude permet ainsi de qualifier le processus, d'en préciser les avantages et les faiblesses et d'identifier les axes d'amélioration continue (16). Ce travail se déroule en 6 étapes essentielles basées sur des questionnements :

- Quels sont les éléments à comparer ? Se focaliser sur les axes de progrès, les aspects et les pistes d'amélioration
- Quelle est la cible ? Trouver les leaders du domaine concerné
- Quelle mesure ? Préciser les critères et les mesures à comparer
- Comment collecter les informations ? Ne négliger aucune source d'informations

- Quelles sont les différences entre les deux éléments à comparer ? Analyser les meilleures méthodes ou approches
- Comment utiliser ces données ? Faire une démarche active et de progrès continu

Le but du Benchmarking est de s'inspirer de modèles pour trouver sa propre voie d'amélioration.

5.2. Les 5 Pourquoi

La méthode des 5 pourquoi consiste à se poser la question « Pourquoi ? » au moins cinq fois de suite pour être sûr de remonter à la cause première. En posant à plusieurs reprises cette question, chaque niveau est étudié et permet l'identification de la cause racine du problème. Une fois que l'une des causes (défaut ou problème) est identifiée et corrigée, la prévention de la récurrence est possible (17).

5.3. Le diagramme d'Ishikawa

Le diagramme d'Ishikawa ou diagramme en arête de poisson, encore appelé diagramme causes-effets est un outil graphique de travail en groupe utilisé pour identifier, exposer, étudier et catégoriser les causes potentielles d'une situation constatée dans des branches par famille (18).

Cette méthode de résolution de problème est basée sur la recherche des causes et effets selon 5 axes, les 5 M :

- Matière : tout ce qui est consommable, transformable : matières premières, documents, informations...
- Milieu : tout ce qui est extérieur à l'effet : environnement de travail, conditions de travail, espace...
- Main d'œuvre : tout ce qui est lié à une action humaine : comportement, qualification, formation, expérience etc...
- Méthode : tout ce qui est lié à l'organisation tels que les circuits et procédures, les modes opératoires, les spécifications etc...
- Matériel ou Machine : tout ce qui nécessite un investissement : équipements, informatique...

Parfois sont ajoutés 1 ou 2 autres « M » qui sont Management et Mesures et qui constituent des facteurs intervenant notamment dans les domaines immatériels, services, gestion de projets et logiciels par exemple.

Cet outil est souvent lié à un *Process Flow* et est établi suite à des séances de Brainstorming.

Les étapes de réalisation d'un diagramme en arête de poisson sont les suivantes :

- Définir et inscrire le problème à la tête de l'arête
- Tracer le schéma en y inscrivant les 5 branches représentant les 5 M (ou 7 M)
- Réaliser ou reprendre le Brainstorming afin d'identifier toutes les causes inhérentes au sujet
- Catégoriser les causes identifiées et les ordonner dans chaque « M » apparenté en se posant la question « pourquoi cette cause produit-elle cet effet ? »
- Etablir des sous-catégories si les causes suggérées le nécessitent

Le diagramme d'Ishikawa permet de trouver les domaines du processus où les défauts peuvent se produire (Figure 7). Son exploitation ne peut se faire qu'après la vérification sur le terrain de l'existence et de l'enchaînement des causes afin d'éliminer celles qui sont peu probables. Pour les causes imputées, un diagramme de Pareto peut être réalisé pour chaque famille afin d'ordonner leur prise en compte dans la recherche des solutions.

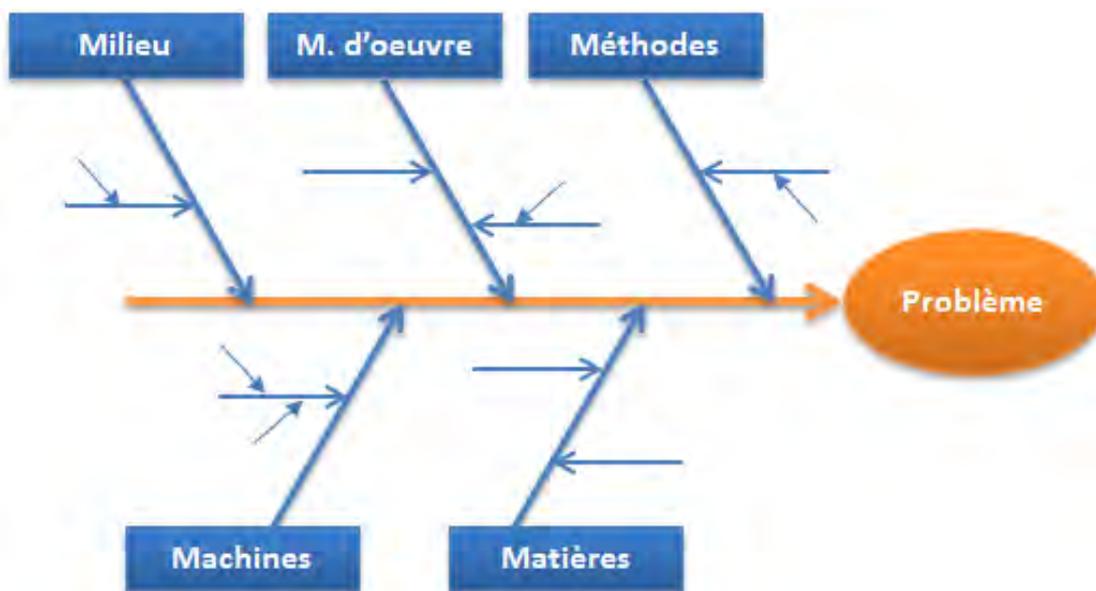


Figure 7 - Diagramme d'Ishikawa

5.4. Le diagramme de Pareto

Le diagramme de Pareto est un outil simple utilisé pour classer les phénomènes par ordre d'importance et pour mettre en évidence les causes principales d'un dysfonctionnement. Ce principe fait apparaître les causes les plus importantes à l'origine du plus grand nombre d'effets. En effet, environ 80 % des effets sont le produit de 20 % des causes ; en se focalisant donc sur les 20% de causes principales, on peut ainsi régler 80 % des problèmes (19).

La règle dite des « 20/80 » est un moyen efficace de prise de décisions sur les axes d'améliorations à effectuer en priorité. Cependant, il arrive que les 80% de causes restantes représentent des améliorations faciles, peu coûteuses et rapides à réaliser qui peuvent influencer sur le processus. Cet outil est donc à utiliser avec souplesse et attention.

La représentation de la loi de Pareto se fait sous forme de diagramme permettant de dégager des tendances qui seront étudiées dans la phase d'analyse. Les objectifs de ce diagramme sont de :

- Faire apparaître les causes essentielles d'un phénomène
- Hiérarchiser les causes d'un problème
- Evaluer les effets d'une solution
- Cibler les actions à mettre en œuvre
- Prioriser certains axes d'amélioration

Un diagramme de Pareto peut être réalisé au vu des résultats obtenus par le diagramme d'Ishikawa et suit le principe subséquent :

- Collecter les données ou utiliser les variables préexistantes (issues du 5 M par exemple)
- Calculer les pourcentages représentant de chaque cause
- Organiser les pourcentages par valeur décroissante et établir le pourcentage cumulé
- Représenter sous forme de graphique et déterminer les variables qui représentent 80% de l'effet observé

Les priorités d'actions sont ainsi visualisées et peuvent être actées. L'équipe projet se concentre alors sur les causes principales identifiées.

5.5. L'AMDEC

L'AMDEC (Analyse des modes de défaillances, de leurs effets et de leur criticité) est un outil élaboré pour rechercher les causes, les entrées X, ayant une influence sur le résultat du projet et pour identifier les axes d'amélioration. Il s'agit d'une méthode inductive d'analyse prévisionnelle permettant d'évaluer et de hiérarchiser les défaillances et les risques potentiels afin de traiter les plus importants.

Amorcé dans la phase Mesurer, l'AMDEC permet de structurer et hiérarchiser des données ayant été identifiées dans la cartographie de processus puis dans le diagramme d'Ishikawa. Dans la phase suivante *Improve*, l'AMDEC permet de choisir et de déployer des solutions en fonction des risques potentiels générés. Dans cette phase, l'AMDEC permet de déduire les actions correctives et préventives (20).

Dans cette phase, l'équipe calcule la nouvelle criticité, c'est-à-dire la nouvelle cotation de la criticité suivant les résultats des actions mises en place. Ce travail participe également à l'optimisation du processus d'un point de vue fiabilité et coût.

5.6. L'analyse de données

L'analyse de données comprend les études graphiques ainsi que les tests d'hypothèses. Les graphiques mettent en évidence l'impact d'une variable critique tandis que les tests d'hypothèses permettent d'analyser les données récoltées via des outils statistiques. L'influence d'un ou plusieurs paramètres est exposée par les analyses statistiques et l'étude des capacités.

5.6.1. Analyses statistiques

Il existe différents tests statistiques en fonction du paramètre étudié :

- Méthode de régression : prouve et quantifie la relation entre une variable Y et une ou plusieurs variables X
- Khi-Carré (χ^2) : détermine la nature d'une répartition (proportions)
- ANOVA (Analysis Of Variance) : compare des groupes multiples (moyennes ou variances, minimum de 3 groupes)
- Test-t : compare 2 moyennes de groupes indépendants ou de groupes dont les données sont appariées

5.6.2. Capabilités

La capabilité d'un processus évalue la dispersion de ce processus contenu dans les limites de la tolérance spécifiée, c'est-à-dire l'aptitude du processus à réaliser une certaine tâche. Il s'agit d'identifier les impacts significatifs de la variation du processus et les écarts sur les paramètres critiques. Cet indicateur mesure le rapport entre la performance demandée et la performance réelle d'un processus.

On distingue deux types de capabilités :

- La capabilité long terme : traduit la réalité des produits livrés, c'est la performance de processus
- La capabilité court terme : traduit la dispersion sur un temps très court, c'est la capabilité de processus

Un processus est considéré capable si le résultat $C_p > 1,33$. L'utilisation de ces différents outils permet donc la collecte de données et l'identification des principales causes de mauvaises performances du processus (21).

La phase *Analyze* est la plus longue à réaliser dans une démarche DMAIC. En effet, il existe de nombreux outils qui peuvent être utilisés en complément les uns des autres. Cependant, ceux-ci nécessitent toujours une étape de collecte des données faite en amont qui doivent être étudiées par la suite. La mise au point d'expériences et la réalisation des différentes expérimentations permettent d'identifier les causes racines des défaillances du processus concerné par le projet. Des actions directes sur le processus sont ensuite menées dans la phase suivante d'amélioration (*Improve*).

6. AMELIORER

La phase *Improve* correspond à l'étape d'amélioration du processus ou d'implémentation des solutions adéquates qui seront identifiées, évaluées et enfin sélectionnées. Les sources potentielles de dispersion constatées lors de la phase *Analyze* sont corrigées pour permettre de centrer le processus sur la cible et de diminuer sa variabilité. L'utilisation des tests statistiques permet de confirmer les résultats trouvés lors de la phase précédente (12).

Cette étape consiste donc à identifier les plans d'amélioration de la performance. L'objectif, à ce niveau de progression de la méthode DMAIC, est d'envisager et de créer les modifications à apporter au processus : il s'agit d'une phase de génération de solutions à travers des plans d'expériences, de différents diagrammes, des analyses de futures VSM etc...

Plusieurs solutions sont retenues permettant ainsi de réduire la variabilité. Des plans d'actions issus des solutions sont ensuite mis en œuvre. Cependant, des contraintes au projet peuvent apparaître à ce moment du DMAIC tels que l'investissement, les délais de mise en place, les difficultés techniques, les nouveaux risques potentiels.

Les outils d'amélioration permettent de favoriser la créativité et de produire un grand nombre d'idées grâce au management de pensées analytiques. Les outils les plus courants de cette phase servent à :

- Evaluer que les solutions proposées sont en lien avec la problématique (diagramme d'affinités)
- Choisir les solutions à exécuter (graphique de sélection, plans d'expériences)
- Mettre en place les solutions d'amélioration (diagramme de Gantt, Standard Work)

6.1. Le diagramme d'affinités

Cet outil a pour but de regrouper les idées et de formuler des synthèses afin d'évaluer l'impact potentiel des solutions proposées.

Un diagramme d'affinités se crée suite à une étape de Benchmarking consistant à comparer différents critères objectifs ou subjectifs mais tous quantifiables afin de déterminer lesquels nécessitent un travail d'amélioration pour arriver à l'optimum. Il peut également s'agir d'une étape de Brainstorming du groupe projet générant ainsi plusieurs idées. Celles-ci sont ensuite étudiées et regroupées dans des zones de synthèse. Les idées similaires sont rassemblées et reformulées pour en découler des solutions claires et identifiées.

6.2. Le graphique de sélection

Ce type de graphique est un outil de sélection de solutions. En effet, à ce stade de la démarche DMAIC, la réalisation pratique de la totalité des solutions proposées est inenvisageable. Ainsi, l'utilisation d'un graphique permettant de comparer les solutions entre elles est essentielle pour éditer une série d'alternatives de résolution du problème. Il s'agit d'évaluer toutes les solutions à travers une série de critères pour identifier la meilleure, revoir la cartographie et les opportunités de changement de process.

A partir d'un tableau, l'équipe projet envisage les résultats escomptés et la quantité d'efforts qu'il sera nécessaire de développer. Cette analyse réalisée en groupe va permettre de catégoriser les idées :

- Solutions à entreprendre car résultats importants avec peu d'efforts nécessaires
- Solutions écartées car résultats faibles et ressources trop importantes ou coûteuses
- Solutions discutables nécessitant d'avantages d'éléments pour décider de la réalisation

Il est nécessaire de pratiquer cette analyse subjective en groupe afin d'obtenir le maximum d'avis et d'idées différentes.

6.3. Les plans d'expériences

Un plan d'expérience établit les possibles relations entre les causes et les effets en minimisant le nombre d'essais visant à tirer le maximum de résultats. En effet, la minimisation du nombre nécessaire d'expériences permet un gain en termes de temps et de coût financier. Les plans d'expériences identifient les sources de variation des variables X influençant les résultats et quantifient les effets. Les interactions entre variables sont également analysées.

Les étapes de réalisation d'un plan d'expériences sont à menées dans un ordre précis. En premier, sont déterminés la réponse correspondant à la grandeur mesurée à chaque essai et les facteurs d'études potentiellement influents. Les interactions à rechercher sont ensuite exploitées. Le modèle mathématique peut alors être écrit. Les dernières étapes sont la sélection des expériences à réaliser, l'exécution des tests et l'interprétation des résultats.

6.4. Le diagramme de Gantt

Les solutions retenues sont mises en œuvre grâce à un diagramme de Gantt. C'est un outil qui permet de modéliser la planification des tâches nécessaires à la réalisation du projet.

Représenté sous la forme d'un diagramme à étage, chaque ligne correspond à une tâche définie et chaque colonne correspond à une durée et indique le temps consacré à la réalisation d'une tâche. Les activités planifiées peuvent s'enchaîner séquentiellement ou bien être exécutées en parallèle et des jalons apparaissent aux points d'accroche. La création du diagramme de Gantt permet au responsable du groupe de manager le projet, de visualiser le déroulement du processus et modifier l'ordonnancement des tâches si nécessaire. Néanmoins, bien que pratique car facilement compréhensible et visuel, cet outil peut ne pas être compatible avec la réalité du terrain sur l'accomplissement des tâches dans l'ordre et le temps impartit.

6.5. Le Standard Work

Le Standard Work correspond à la réalisation d'une tâche selon la meilleure façon de procéder. Cet outil est un réducteur de variabilité et vise à garantir la reproductibilité des opérations. Les tâches sont ainsi reproduites toujours de la même manière quel que soit la personne. Le Standard Work est utilisé pour améliorer la performance et pour optimiser la qualité des produits ou du processus. La mise en place d'un standard de mode opératoire améliore l'efficacité et facilite la création de nouvelles actions en évitant toute dérive lors de leurs exécutions.

Le processus de déploiement du Standard Work s'organise de la façon suivante :

- Analyser le travail : découper en étapes, étudier les positions et les mouvements, indiquer le temps de réalisation
- Ordonner les étapes : prendre en compte les déplacements et la disposition des postes
- Allouer un temps de réalisation pour chaque étape
- Etablir un mode opératoire: prouver son efficacité
- Intégrer le Standard Work aux procédures

Il convient également de réaliser un pilote de la solution à petite échelle et évaluer les résultats, de développer un plan complet d'implémentation et d'initier le management du changement.

Les actions d'amélioration sont choisies et mises en place dans cette phase *Improve* et les résultats et bénéfices attendus sont suivis lors de la prochaine phase, l'étape *Control*.

7. CONTROLER

La dernière étape du DMAIC, la phase *Control* a pour objectif de garantir la pérennité des améliorations et de s'assurer de la non dégradation du processus. Il y a tout d'abord une validation des actions déployées puis une standardisation de ces actions par de la documentation et de la formation ; enfin des moyens de mesure et de contrôle des variables sont instaurés. Cette étape consiste à définir les indicateurs permettant de mesurer la performance du processus cible et donc la pertinence des plans d'amélioration mis en œuvre. Les systèmes de mesure sont alors définis et validés, la capacité du process est déterminée et le contrôle du process est implémenté. Il existe différents moyens de contrôler les actions mises en place. L'amélioration peut être analysée graphiquement (12).

7.1. Les outils de contrôle

L'importance de ces outils est de vérifier le succès du changement (qualifier et valider selon les besoins), d'évaluer les résultats (capabilité process, rendements, résultats financiers) et de documenter et standardiser. L'objectif de ces cartes est de prouver le contrôle du process et qu'il est possible de prédire certaines limites. Tout changement dans le processus est pris en compte.

7.1.1. Le plan de contrôle

Le plan de contrôle a pour but de maintenir stable les gains du projet et d'identifier les outils de maîtrise des solutions exploitées. Ce plan doit s'intégrer dans les systèmes déjà existants, être simple, visuel et facile à comprendre.

7.1.2. Les cartes de contrôles

La carte de contrôle reflète la plage attendue de variation des données et représente graphiquement le comportement dans le temps des données de natures homogènes (Figure 8). Il existe plusieurs types de cartes suivant la nature des données, le type de distribution, le nombre d'observations... Les deux types les plus utilisés sont la carte des moyennes de chaque sous-groupe et la carte de dispersion au sein de chaque sous-groupe. Les informations déterminées sont :

- Le décalage de la moyenne
- La variabilité du processus
- L'apparition d'une cause spécifique
- Les évènements entraînant une tendance

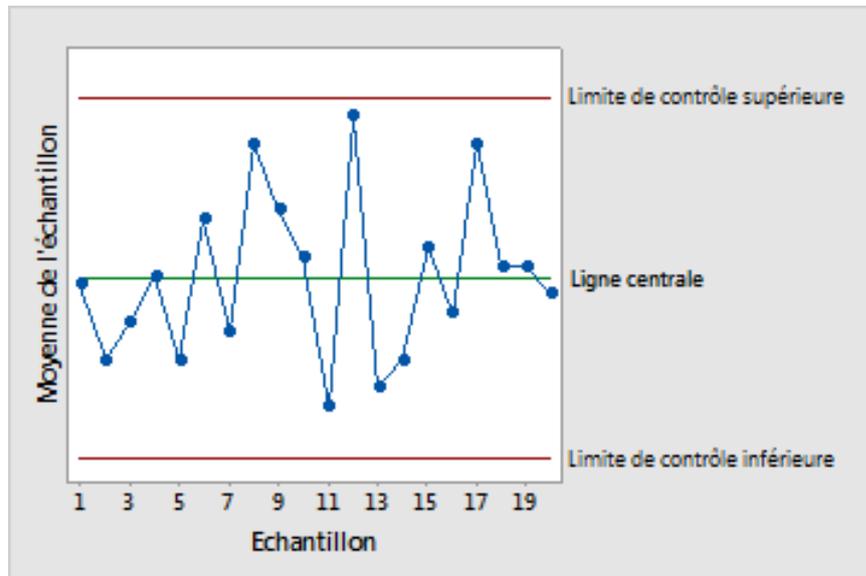


Figure 8 - Carte de contrôle

7.2. La conduite du changement

Lorsqu'un changement ou une solution est apporté au problème, il est important de communiquer à tous les acteurs. La conduite du changement est une pratique utilisée dans la démarche Lean Six Sigma pour accompagner les équipes à mettre en place correctement les solutions apportées au problème reporté. Les changements impactent sur les moyens et les modes de fonctionnements tels que l'approche processus, la communication et l'information interne mais aussi sur les aspects humains impliquant les pratiques individuelles et collectives, la gestion des compétences, la structure organisationnelle etc...

La conduite du changement permet de maîtriser les risques humains, techniques, fonctionnels et financiers. Une résistance au changement peut apparaître au niveau des équipes, liée à différentes formes de peurs (inconnu, perte d'habitudes, incapacité etc...) ou de désintéressements (pas d'intérêt propre, perte d'autonomie etc...) ; un accompagnement est alors nécessaire. Un pré-requis au changement est de comprendre la nécessité de celui-ci. L'objectif de la conduite du changement est de rappeler l'intérêt de la résolution du problème du point de vue collectif et individuel.

7.3. Le management visuel

Le management visuel est une démarche d'amélioration continue basée sur la création d'espaces interactifs, d'échanges et d'animations sur les points clés et les changements détectés. La méthode est axée sur la communication régulière (quotidienne ou hebdomadaire) autour des résultats des indicateurs de performance, des informations notifiées, des formations proposées...

Cet outil de management est conçu de façon à être le plus accessible et le plus simple possible. Le problème est exposé visuellement sur un support adapté puis les solutions sont proposées en équipe. L'objectif est de créer une situation de partage et de prises d'initiatives sur l'instant. La réactivité favorisée par cette méthode permet de traiter le problème dès son origine et d'en identifier directement la cause. Le management visuel se fonde sur le concept de transparence des résultats en temps réel et de sensibilisation des équipes. Tous les participants sont alors responsables, acteurs de la performance et de la mise en place de solutions.

Ce concept repose sur 5 principes :

- Représenter et comparer les données
- Représenter les dérives versus les standards
- Identifier les causes des problèmes
- Ordonner les équipements
- Représenter les structures, les flux et les relations

Dans la phase *Control* du DMAIC, le management visuel permet aux équipes d'avertir ou d'être informées des dérives apparues lors de la mise en place des solutions du projet concerné, des résultats induits etc...

7.4. Le reporting régulier

Afin d'assurer la phase de contrôle du projet, un reporting régulier est instauré. Il s'agit de présentations périodiques de rapports et de bilans sur les activités et les résultats obtenus destinés à informer les superviseurs du projet. L'objectif est d'évaluer l'avancement des sujets d'amélioration continue tels que les projets, la performance, la gestion des améliorations techniques etc...

A la suite du projet, les sorties du processus sont monitorées et les entrées sont contrôlées afin de garder le process sous contrôle et de répondre aux spécifications du client. La communication des données et les comptes rendus de bilans de façon régulière est une des dernières étapes de la phase de contrôle pour assurer la stabilité des solutions apportées au problème initial.

La phase de contrôle est suivie d'un bilan de fin de projet qui décrit les éléments présents dans la charte de projet (problématique, objet du projet), la méthodologie utilisée, les améliorations proposées et entérinées avec les plans d'action et le bilan du projet (réussite, points à poursuivre ou améliorer etc...). Les résultats et les enseignements clés sont documentés pour de futurs projets éventuels et enfin le projet est clôturé.

DEUXIEME PARTIE

Partie pratique

**Application de la méthode DMAIC à l'amélioration
d'un processus de fabrication d'un comprimé pelliculé**

Les fondamentaux de la compression

Les formes pharmaceutiques les plus utilisées aujourd'hui, loin devant les formes liquides et les formes semi-solides sont les formes solides. Parmi ces dernières, les comprimés sont les formes galéniques qui représentent environ la moitié des médicaments humains produits et administrés. Cette part importante s'explique par leur facilité de prise (formes ambulatoires), leur volume réduit, leur solidité suffisante pour résister au conditionnement et autres transports mais aussi par leur stabilité accrue et la possibilité de proposer de nombreux profils de dissolution (rapides, retardés, prolongés)

Ils sont définis de la façon suivante dans la Pharmacopée Européenne 8^{ème} Edition (22) : « Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ». Dans la majorité des cas, les comprimés sont destinés à la voie orale et la Pharmacopée distingue plusieurs catégories de comprimés :

- Comprimés non enrobés
- Comprimés enrobés
 - o Comprimés pelliculés
- Comprimés effervescents
- Comprimés solubles
- Comprimés dispersibles
- Comprimés orodispersibles
- Comprimés à libération modifiée
 - o Comprimés gastro-résistants
 - o Comprimés à libération accélérée
 - o Comprimés à libération prolongée

La mise au point de la formule d'un comprimé est un processus complexe et dépendant du choix des excipients et de leur quantité afin de faciliter les opérations industrielles et d'assurer la libération en temps voulu du principe actif. La fabrication d'un comprimé se décompose en une suite d'opérations unitaires pharmaceutiques.

Pour des raisons de confidentialité, les données exposées sont codées. Par exemple, le projet est nommé projet D, le principe actif PA et les fournisseurs de matières premières F (F1 et F2), les presses à comprimer A et B et le module de fabrication M. Les excipients, ainsi que les quantités et les proportions de la formule ne sont pas indiqués.

1. La fabrication d'un comprimé pour pelliculage

Dans le cas du projet D, il s'agit de comprimés pelliculés, formés par le procédé de granulation humide. La granulation humide étant la voie la plus répandue pour la granulation. Le pelliculage correspond à une mince couche de film polymérique réalisé en une étape dans un atelier dédié, séparé de l'atelier de granulation et de l'atelier de compression. Le principe actif contenu dans les comprimés D ne peut être réalisé en compression directe de par ses propriétés physiques et chimiques.

2. La granulation humide

Lors de la fabrication de comprimés, le mélange des poudres nécessite une étape de granulation permettant la compressibilité de la poudre. La granulation a pour but de transformer des particules de poudres en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux après une étape de calibrage. C'est une opération préliminaire à la compression.

Granuler permet d'assurer une composition homogène insensible à la ségrégation (le principe actif étant réparti uniformément), d'apporter une propriété de comprimabilité à la poudre, d'obtenir un meilleur écoulement pour une alimentation régulière de la presse, de réduire l'empoussièrément pour limiter les contaminations, de fixer une porosité interne, et de densifier par diminution de la surface spécifique.

Dans le cas de la granulation humide, les particules des poudres mélangées sont constituées d'excipients tels qu'un diluant et/ou un liant. L'ajout d'un liquide de mouillage à la poudre sèche permet la formation de la phase interne du grain constituée des premiers « nucléi » ou granulés. Cette phase associée à un excipient de désintégration et à un lubrifiant forment la phase externe du grain. La collision entre 2 granulés permet la croissance granulaire et la consolidation des grains (23).

Le processus de granulation humide peut se décomposer selon les étapes suivantes (Figure 9) :

- Pesée des différents composants de manière très précise
- Mélange-granulation des poudres introduites
- Séchage puis refroidissement de la température de la poudre granulée
- Calibrage de la poudre refroidie afin d'obtenir la granulométrie désirée
- Ajout des produits adjuvants pour former le lot pharmaceutique

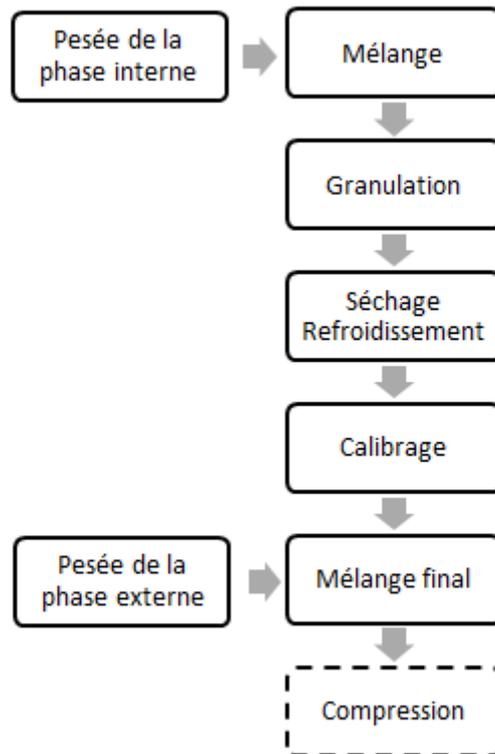


Figure 9 - Schéma des étapes du processus de granulation humide

Les facteurs déterminants à prendre en compte lors de la granulation sont :

- L'homogénéité de distribution et la quantité du liquide de mouillage qui a une incidence sur la propriété finale du grain
- Les paramètres thermodynamiques du mélange, dépendant de la nature des liants et des poudres qui rentrent dans la composition du produit final
- Les paramètres des procédés qui sont susceptibles d'intervenir tout au long des étapes de fabrication : vitesse et intensité d'agitation, pression environnante, température...

Lors de la fabrication des comprimés, les conditions environnementales, et notamment l'humidité, sont des paramètres qui influencent le comportement rhéologique des poudres et granulés ainsi que les caractéristiques finales des comprimés dont il faut impérativement tenir compte (24). En effet, les conditions d'humidité et de température pour la production sont strictes : l'hygrométrie ambiante ne doit pas dépasser une teneur de 3,5 g d'eau/m³ d'air et la température dans les espaces de production doit être comprise entre 20°C et 25°C. Même si l'humidité du comprimé est faible, l'activité de cette eau est augmentée par l'élévation de la température et peut suffire à altérer irréversiblement la qualité du comprimé et empêcher une bonne conservation dans les conditions domestiques habituelles.

Des irrégularités peuvent apparaître après la phase de granulation et de séchage :

- Granulométrie des grains trop faible ou trop élevée pour la dimension du comprimé (mauvais calibrage)
- Mauvais écoulement de la poudre
- Rupture ou attrition due à des grains humides mais insuffisamment consolidés ou sur des grains secs lorsque le séchage se prolonge trop

3. Le séchage et le refroidissement

Après une granulation par voie humide, les grains sont séchés pour éliminer partiellement le solvant (le plus souvent l'eau) contenu dans le liquide de mouillage, consolider les liaisons interparticulaires et obtenir un taux d'humidité conforme aux spécifications générales requises par le dossier réglementaire. Si l'humidité est trop faible, le grain sera trop sec et des problèmes de cohésion lors de la compression peuvent apparaître et induire des comprimés friables. En revanche, si l'humidité résiduelle est trop élevée, le grain provoquera des phénomènes de collage sur les poinçons des machines à comprimer ainsi que des phénomènes de grippage au niveau de la matrice métallique. Par conséquent, un taux optimal d'humidité est défini et est atteint grâce aux paramètres de séchage (25).

La technique la plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique, et dans le cas du projet D, est la fluidisation (Figure 10). Le séchage par lit d'air fluidisé consiste à traverser le lit de poudre par un courant d'air permettant ainsi d'évaporer le solvant de granulation par apport de chaleur et par évacuation des vapeurs désorbées. Les paramètres influant la qualité du séchage sont (26) :

- La charge du lit
- La température, le débit et l'humidité de l'air de fluidisation
- Le temps de séchage
- La dépression de l'équipement



Figure 10 - Principe du lit d'air fluidisé

Suite au séchage, une étape de refroidissement est nécessaire afin de diminuer la température des granulés, permettant de définir la qualité du grain avant calibrage. La température de la poudre est abaissée afin d'éviter la réabsorption d'humidité liée à la chaleur ambiante des grains. Le refroidissement est effectué suivant le même principe que le séchage, c'est-à-dire sous lit d'air fluidisé.

Les caractéristiques techniques principales du sécheur et du refroidisseur sont communes :

- Le traitement de l'air déshumidifié, filtré et mis à température
- Le débit d'air
- Les températures d'air d'entrée et de sortie
- La dépression de l'équipement

4. Le pelliculage

Le pelliculage par un film représente la principale technique de macro-enrobage des comprimés. Il s'agit d'un procédé simple permettant de déposer sur support solide (cristaux, grains, granules, comprimés) une mince pellicule de film polymérique 20 à 100 μm (27). Selon le polymère choisit pour le pelliculage, plusieurs fonctionnalités sont possibles :

- Les caractères organoleptiques sont supprimés, masquage de goût notamment
- L'aspect esthétique de la forme pharmaceutique est amélioré
- Les principes actifs fragiles sont protégés de l'environnement extérieur (poussières, salissures, lumière, oxydation, humidité etc...)
- Les propriétés mécaniques sont transformées
- Les problèmes d'incompatibilité entre principes actifs sont résolus (séparation physique par couche d'enrobage)
- La libération du principe actif est modifiée ou contrôlée

Et ce, tout en conservant les caractéristiques macroscopiques (par exemple gravures et barre de sécabilité). La formulation du liquide d'enrobage intègre des polymères filmogènes et/ou des plastifiants, des substances de charges ou des pigments et un solvant de pelliculage. Le pelliculage est le plus souvent effectué en turbine (28). Le lot de comprimés est introduit dans le tambour rotatif perforé de la pelliculeuse. L'inclinaison du tambour et le flux d'air associé à la rotation du tambour permettent de mélanger la couche de comprimés et d'exposer ainsi l'ensemble des surfaces des comprimés aux pistolets pulvérisateurs situés au centre du tambour. La pulvérisation très fine de la solution de pelliculage permet de recouvrir les comprimés qui sont ensuite séchés sous flux d'air chaud (Figure 11).

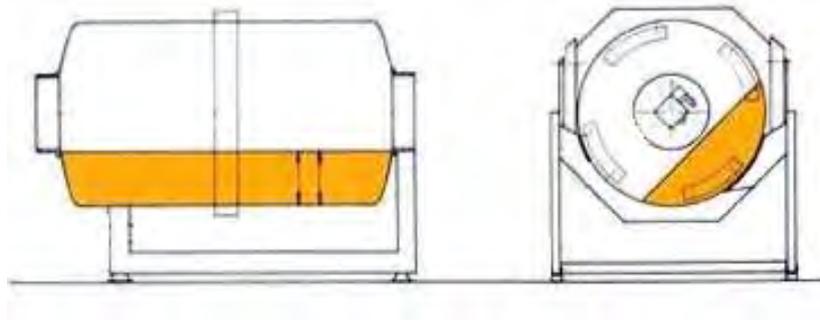


Figure 11 - Schéma d'une pelliculeuse (côté et face avant)

Les paramètres d'appareillage de la pelliculeuse, délicats à régler, sont (29) :

- Le diamètre et volume du tambour
- La vitesse et durée de rotation du tambour
- La distance sprays-lit de comprimés
- La quantité et le débit de pulvérisation
- Les températures d'entrée et de sortie (préchauffage, revêtement, refroidissement)

5. Fabrication du produit D

Le comprimé D est composé de plusieurs excipients, chacun jouant un rôle particulier :

- Le liant : favorise la création des liaisons interparticulaires au cours du procédé de granulation (liant humide) ou au cours de la compression (liant sec)
- Le lubrifiant : antigrippage (diminue les phénomènes de grippage en diminuant l'adhérence du grain à la matrice), antifriction (réduit les frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission des forces dans la masse du grain et diminue l'adhérence aux poinçons) et agent d'écoulement (améliore la fluidité du grain) ; ainsi, les lubrifiants antigrippage et antifriction facilitent la compression des poudres alors que les lubrifiants d'écoulement assurent un meilleur remplissage des matrices pour une bonne régularité de masse des comprimés, donne un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés
- Le désintégrant : ou délitant, accélère la désagrégation du comprimé pour permettre la libération du principe actif

Le schéma de fabrication (Figure 12) et le schéma du module (Figure 13) décrivent les différentes étapes de production du produit D. Le procédé de fabrication des comprimés débute par la pesée des matières premières en poudre et par la préparation de la solution de mouillage utilisée durant l'étape de granulation. Les matières premières sont ensuite introduites et chargées dans un mélangeur-granulateur (30). Une phase de mélange à sec des poudres en cuve fixe débute avant l'incorporation de l'agent mouillant. La granulation est réalisée dans un granulateur rotatif par pulvérisation de la solution de mouillage sur le lit de poudre en agitation et à pression atmosphérique. La poudre ainsi humidifiée est ensuite calibrée à travers un calibre « humide » afin d'obtenir des grains de mêmes dimensions pour faciliter le séchage. Les granulés formés sont enfin séchés par lit d'air fluidisé et refroidis avant d'être à nouveau calibrés par un calibre « sec ».

Le mélange de base ou « sous-lot » est obtenu par mélange du principe actif avec les excipients liant et désintégrant. Cette opération est répétée 4 fois permettant d'obtenir 4 sous-lots qui sont incorporés dans un même contenant. Les autres excipients sont ensuite ajoutés aux 4 sous-lots afin de réaliser le mélange final ou « lot ». Le lot est alors mélangé dans un mélangeur par retournement avant d'être stocké et comprimé.

La compression de la poudre est réalisée sur des presses rotatives, sachant qu'un lot de produit D correspond à environ 1 400 000 comprimés. Les comprimés ainsi obtenus sont divisés en quatre portions (plus ou moins équivalentes) pour être pelliculés puis conditionnés en blister PVC/Aluminium puis en étui carton.

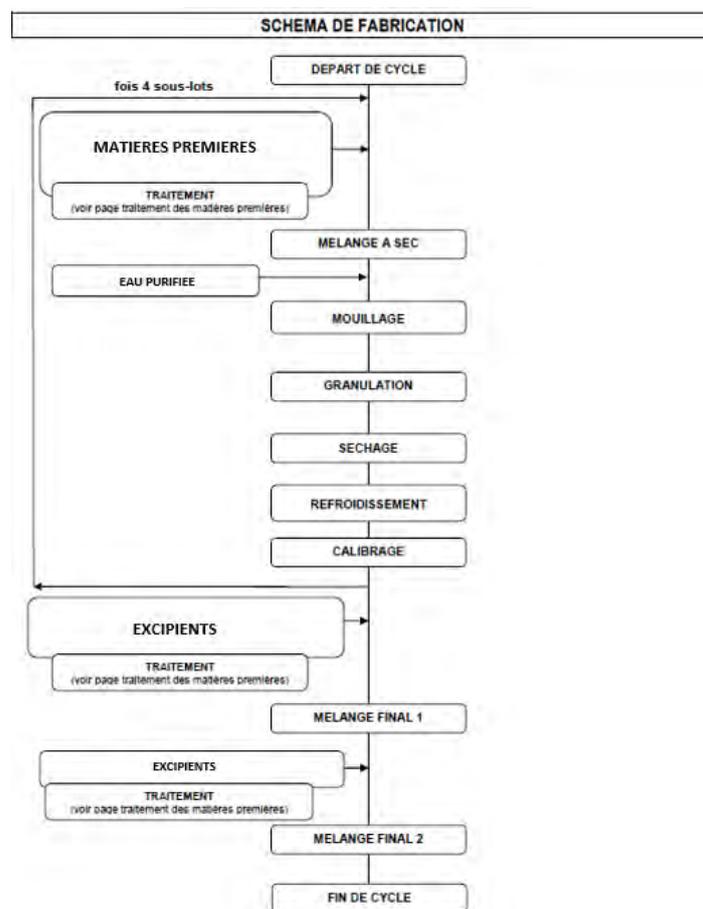


Figure 12 - Schéma des étapes de fabrication du produit D

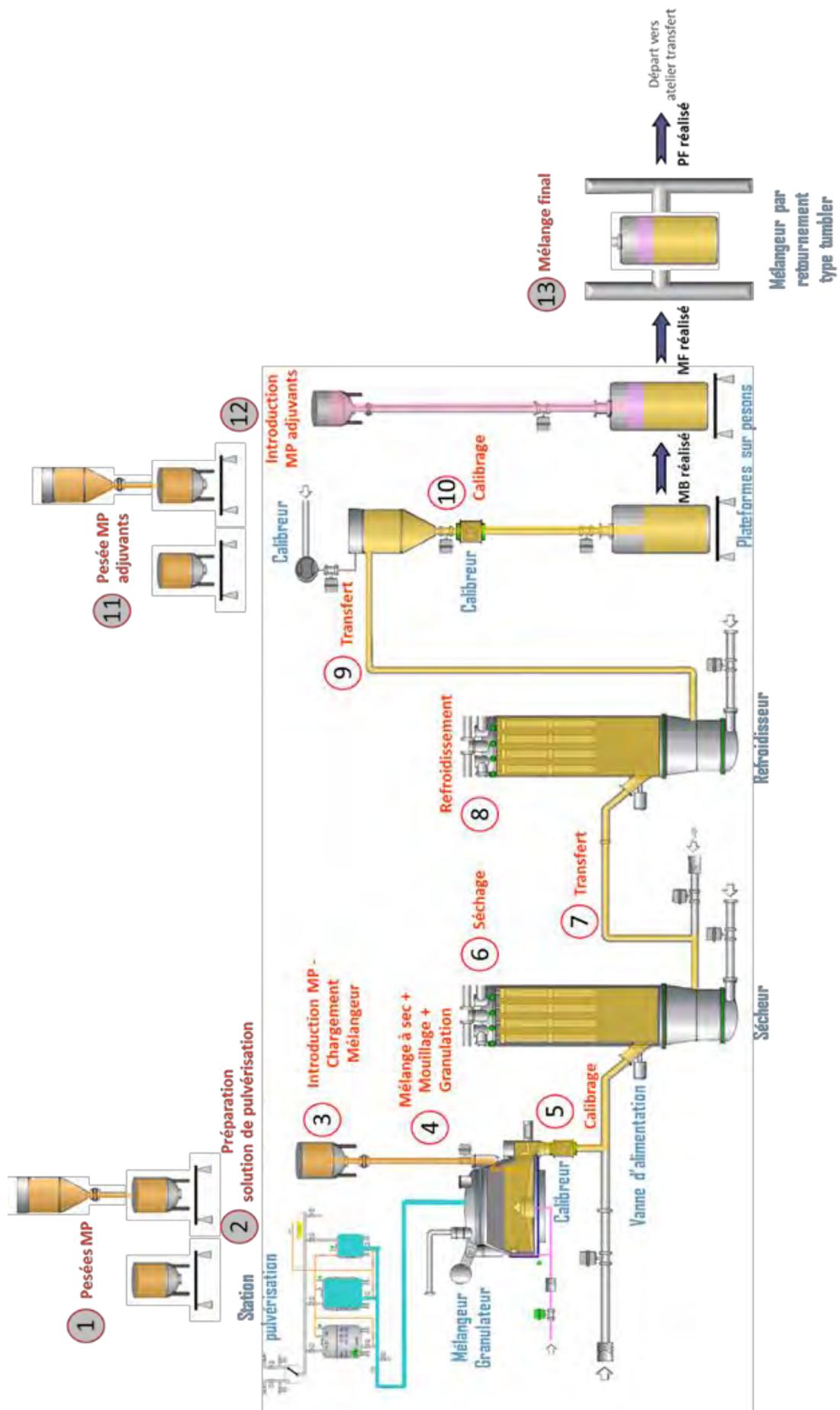


Figure 13 - Schéma du module de fabrication

Le projet D

Les situations de mono-source (fournisseur unique de matières premières) sont les plus difficiles à appréhender pour les entreprises. Dans le cas du produit D, les comprimés fabriqués représentant 10% du volume des boîtes produites par an sur site, il est important et nécessaire de produire des comprimés conformes sans difficulté à partir de différents fournisseurs.

La fabrication de comprimés D est à l'origine exécutée uniquement à partir d'un mono-sourcing de principe actif : le fabricant 1. Le produit D représentant un produit majeur pour l'activité du site de l'entreprise, il a été décidé de valider pour le procédé de fabrication un sourcing alternatif pour le PA : le fabricant 2. Ce multi-sourcing est justifié par plusieurs raisons de la part du groupe pharmaceutique, qu'elles soient stratégiques ou économiques. D'une part, un mono-sourcing présente toujours un risque pour n'importe quelle industrie ; en effet, le double sourcing assure un approvisionnement du PA en cas de rupture ou de litige d'un des deux fournisseurs. D'autre part, le fabricant 1 prévoit d'arrêter la production du PA concerné à moyen-long terme ce qui contraint à envisager un fournisseur de remplacement. De plus, une stratégie d'approvisionnement provenant des achats se basant sur la différence de prix entre les deux fournisseurs de PA a permis de sélectionner le fabricant 2 comme alternative au fournisseur 1.

Des études préalables ont été effectuées dans le cadre de la validation du fournisseur 2. Les tests sur les PA de sourcing 1 et 2 ont démontré que ces deux PA ont le même état de surface (par la mesure « Krypton »), la même granulométrie et les mêmes résultats analytiques et d'impuretés, ce qui a permis de valider l'utilisation du PA de sourcing 2 en production. Cependant, plusieurs lots fabriqués avec le PA du fournisseur 2 ont montré des non-conformités d'aspect des comprimés. En effet, des phénomènes de collage sur certaines pièces des presses, et des problèmes d'arrachage au niveau des gravures sur certains comprimés sont apparus. Par ailleurs, les autres paramètres de fabrication sont conformes.

Les non-conformités observées sur les comprimés orientent vers le contrôle de l'humidité relative de la poudre ou plus exactement de sa variabilité. Trois axes sont envisagés :

- Diminuer les problèmes d'écoulement qui engendrent des pertes de cadences et de productivité
- Maîtriser et améliorer le cycle de compression en diminuant notamment les phénomènes de collage
- « Piloter en ligne » (diriger les appareils et leurs paramètres en manuel) de manière plus précise pour contrecarrer les LOD instables

Au vu des problèmes de non-conformité rencontrés et de la diminution du TRS, un groupe projet a été mis en place afin de comprendre et de pallier les problèmes de compression des lots de produit D en réalisant une investigation sur les caractéristiques du principe actif de sourcing 2 utilisé dans la granulation humide.

1. DEFINIR

La phase *Define* est la toute première phase de la méthode Lean Six Sigma. Elle consiste à identifier et définir les motivations, les opportunités et les objectifs opérationnels précis et concis du projet. Elle se divise en trois grandes activités : la définition du projet, l'identification des besoins du client et le développement du processus.

1.1. Définir le projet

1.1.1. La charte projet

La charte du projet D a été réalisée par le sponsor (membre de la Direction à l'initiative du projet) et présenté à l'équipe projet pour validation. L'annexe 1 comprend la charte de ce projet. Cette trame inclut l'équipe projet, une partie du planning et les points clés du projet tels que la problématique, les objectifs et la portée du projet.

L'équipe projet est une équipe pluridisciplinaire, regroupant des membres de l'équipe de fabrication, de la compression, de l'amélioration continue, du développement et de la maintenance. Les participants sont engagés tout au long du projet et partagent leurs connaissances et leurs points de vue sur la problématique. La démarche du groupe projet se base sur le principe du Kaizen, d'amélioration continue.

Il s'agit d'un projet pilote dans une approche de Product Robustness déployée dans d'autres ateliers de fabrication.

1.1.2. Le schéma de pensée

Cet outil a été utilisé afin de définir clairement les objectifs et le périmètre de la phase *Define* et est incorporé à la charte projet (annexe 1). Le champ d'action du projet y est défini, à savoir : fiabiliser le processus de fabrication pour produire des comprimés conformes.

La situation actuelle et le contexte sont indiqués et concernent les problématiques de collage des comprimés et d'arrachage notamment au niveau de la gravure. En effet, le comportement de la poudre nécessite de comprimer sur des plages de fonctionnement « limites » (cadence minimale, force de compression élevée, fonctionnalités des presses etc...). Ce phénomène est accentué avec la matière première du fournisseur 2.

Les impacts du problème sont signalés dans le schéma de pensée, notamment les impacts qualité, financier (pertes matières, coûts de non-qualité) et sur le marché (mono-fournisseur).

Les produits et ateliers du périmètre de l'étude sont fixés : un atelier de fabrication-granulation (le module M) permettant de fabriquer 600 lots par an de produit D, chacun étant constitué de 1494 kg de poudre et un atelier de compression comprenant deux types de presses à comprimer (presse A et B) distinctes qui possèdent un nombre de poinçons différent et par conséquent des cadences de production différentes.

Les outils utilisés, sont notés et choisis en fonction de la problématique. Ils permettent de travailler sur les problèmes de non-conformités des comprimés et sur la robustesse en sortie d'atelier. Compte-tenu des impacts importants, le groupe projet doit œuvrer aussi vite que possible sur la période allouée au projet.

A partir de ces deux outils, le planning, l'organisation et les actions à entreprendre sont clairement déterminés pour mener correctement le projet via l'approche DMAIC.

1.2. Exprimer les besoins du client

1.2.1. Identifier les besoins du client

Il est nécessaire pour débiter le projet d'identifier les besoins des clients dans l'objectif d'axes d'amélioration. La « Voix du client » permet d'identifier les exigences de chaque client en termes de qualité, de prix et de délais. L'analyse des besoins peut être une simple vérification des attentes auprès des clients internes, ou plus complexe en établissant une relation entre les attentes des clients et les caractéristiques spécifiques du process. Le projet n'est pas de fabriquer ou de comprimer plus vite mais de ne pas dégrader la cadence budget c'est-à-dire la performance atelier, correspondant au rapport de la cadence réelle de production à la cadence théorique. La stratégie consiste à fixer un maximum de paramètres pour réussir à traiter le problème. Les clients relatifs à cette problématique sont divers car de nombreux services sont concernés.

Tableau 6- Expression des besoins des clients

Client	Objectif		Caractéristiques de sortie (Y)	
Autorités Auditeurs internes	Conformité aux spécifications du dossier d'AMM		Conforme	
Fabrication	LOD MB : 0,3-0,8%	LOD MF : 0,4-0,9%	LOD MB: 0,56%	LOD MF: 0,65%
Compression	0 arrachage, 0 collage		5 arrachages, 9 collages	
Pelliculage	0 arrachage, 0 collage		0 arrachage, 0 collage	
Assurance Qualité	0 fiche incident		14 fiches incident	

1.2.2. Identifier le processus

1.2.2.1. Le SIPOC

La réalisation du diagramme SIPOC permet de définir clairement le périmètre du projet D et de cartographier les flux de matières et d'informations. Le SIPOC réalisé pour le projet est centré sur la fabrication au module M, les clients étant principalement la production et l'assurance qualité. Le SIPOC proposé pour le projet D est reproduit en annexe 2.

1.2.2.2. La cartographie de processus

La cartographie du processus concernant le projet de fiabilisation du processus de fabrication a été établie en se basant sur le SIPOC ainsi que sur les procédures et modes opératoires existants. Elle décrit le processus général de granulation du produit D. La cartographie de processus de fabrication du produit D a été réalisée par le groupe projet.

1.2.2.3. La Value Stream Mapping

La Value Stream Mapping du projet permet de décrire précisément le processus suivi par le produit D. Le principe du cheminement de la fabrication au conditionnement du produit D est présenté en Figure 14. Les tâches générant des temps d'attente après la fabrication peuvent impacter sur la qualité et la conformité du produit (Figure 15).

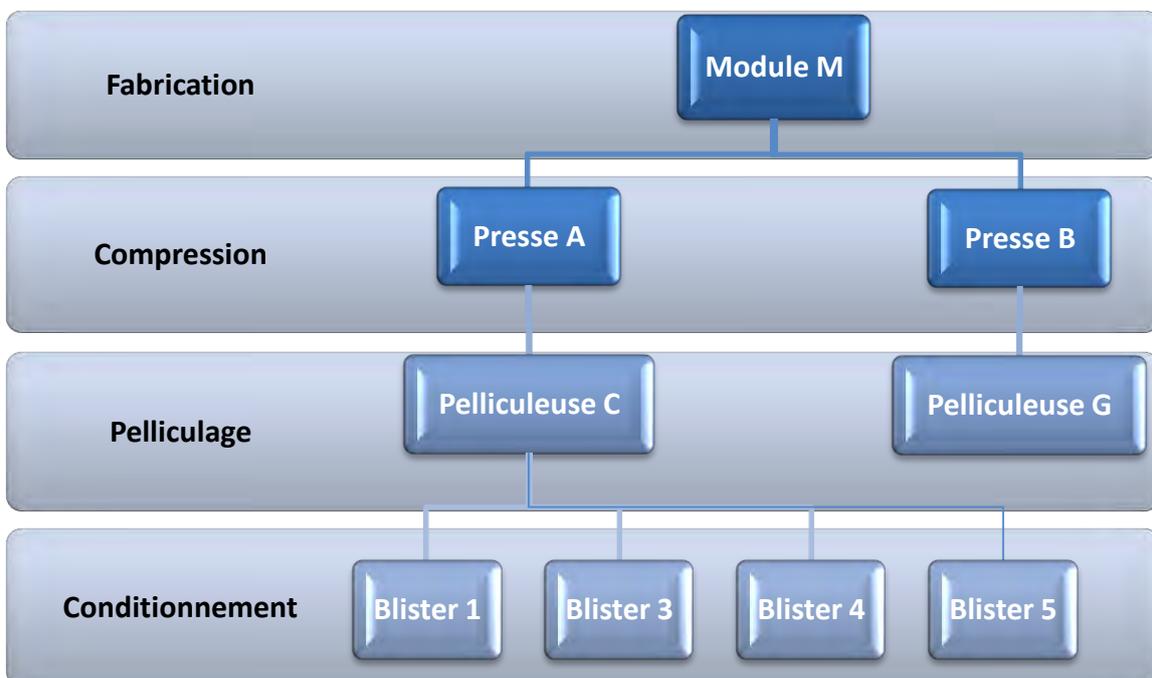


Figure 14 - Schéma du cheminement du produit D

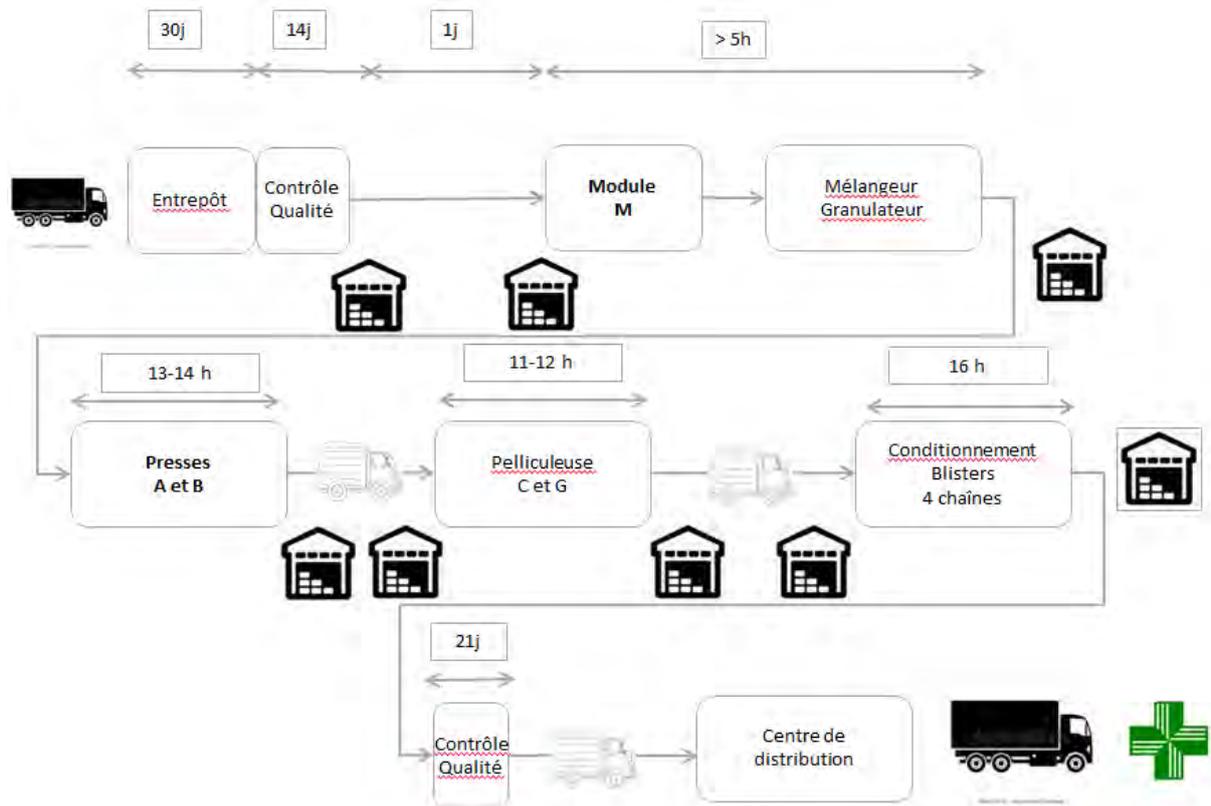


Figure 15 - VSM simplifiée du produit D

Les problématiques de production du produit D apparaissent en fabrication (soucis de reproductibilité du process) et en compression (non-conformités d'aspect). Ces problèmes en amont impactent également les ateliers de pelliculage et de conditionnement (attentes et non approvisionnement du marché).

La phase *Define* a permis de délimiter le champ d'action du projet par l'établissement de la charte de projet, de la voix du client et des différentes cartographies.

Concernant le projet D, la charte projet a été réalisée en première intention. L'objectif qui en ressort est de rendre robuste le process de fabrication lors de l'utilisation du principe actif du fournisseur 2. Grâce à la réalisation du SIPOC et de la cartographie générale du processus de fabrication, il est apparu que les étapes de granulation et de séchage faisaient intervenir de nombreuses variables potentiellement critiques. Suite à ces observations, l'équipe projet a décidé de réaliser une cartographie spécifique de ces deux étapes du process afin de relever plus précisément les variables d'entrées et de sorties.

La phase suivante *Measure* consiste à déterminer les variables critiques, à définir les moyens de mesure appropriés et à étudier la capacité du process de fabrication.

2. MESURER

La phase de mesure permet de comprendre le processus, de mesurer sa performance actuelle par le biais de recueil de données et d'évaluer sa capacité.

2.1. Les caractéristiques des Critical To Quality (CTQ)

2.1.1. Définitions

La fabrication d'un comprimé sur presse rotative se déroule selon 5 étapes :

- Remplissage : alimentation des matrices par le distributeur de poudre
- Dosage : ajustement du poinçon inférieur selon la masse du comprimé à obtenir
- Pré-compression : tassement de la poudre par abaissement du poinçon supérieur
- Compression : augmentation de la pression exercée sur la poudre
- Ejection : remontées des deux poinçons pour éjecter le comprimé formé

Lors de la mise en marche de la presse, des paramètres de compression sont réglés par les opérateurs selon les spécifications tels que la pré-compression (forces, plongée...), la compression (force, plongée...), la hauteur de la matrice et de la canne de remplissage, les paramètres d'éjection, la lubrification et les critères d'arrêt.

Deux phénomènes de non-conformité des comprimés sont étudiés dans ce projet : le collage et l'arrachage (respectivement « sticking » et « picking » en anglais).

Le collage apparaît lors du passage de la poudre sur la presse. Ce phénomène d'adhérence a des conséquences négatives sur l'aspect et la qualité des comprimés obtenus, et sur la faisabilité même du procédé de compression (31). Il peut être à l'origine de la rupture prématurée des poinçons des presses et de l'encrassement des machines ce qui engendre un risque de blocage de la production. Le collage est causé par une mauvaise humidité résiduelle et est observé lorsqu'une partie de la poudre à comprimer reste sur les poinçons (Figure 16). Le comprimé a alors un aspect granuleux sur la face supérieure et/ou inférieure. Il s'agit d'un évènement ponctuel mais qui nécessite un nettoyage des poinçons lorsqu'il se produit. Les comprimés présentant du collage sont détruits ce qui provoque une perte de volume importante.

Chacun des réglages précédemment énuméré est important pour le bon déroulement de la compression. Dès l'apparition de collage, les forces de pré-compression et de compression sont augmentées pour forcer la poudre à se comprimer et obtenir une bonne cohésion du comprimé. Dans la plupart des cas, cette intervention permet de relancer l'atelier de compression mais cela ne suffit pas toujours ; en effet, lors de problèmes de collage trop important et d'une impossibilité à la compression, le ou les lot(s) concernés sont sortis de presse et sont détruits. L'impact est alors quantitatif et financier.



Figure 16 - Photo d'un phénomène de collage sur poinçons

Quant à l'arrachage, il correspond à une perte de poudre au niveau de la gravure du comprimé ou de la barre de sécabilité. Lié à un manque de cohésion, ce phénomène est ponctuel mais arrive souvent en début de lot et systématiquement lors d'un démarrage « à froid » de la presse (Figure 17). L'utilisation d'un lubrifiant en spray peut suffire à résoudre ces complications de compression. De même que les comprimés qui ont subi du collage, les comprimés avec une partie arrachée sont détruits, augmentant ainsi la perte de volume.



Figure 17 - Photo de comprimés avec arrachage

Plus rarement, des comprimés défectueux présentent des amorces de clivage qui entraînent l'apparition de comprimés cassés à l'étape du pelliculage (Figure 18). Ce sont des comprimés brisés dans leur épaisseur. Le clivage n'a pas été intégré à la charte du projet car apparaît rarement et de façon aléatoire.



Figure 18 - Photo d'un comprimé clivé

Le tableau 7 ci-dessous recense le nombre de coûts de non-qualité de défauts comprimés, pour les fournisseurs 1 et 2 cumulé, comprenant les problèmes de collage et d'arrachage non distincts car la différence entre ces deux phénomènes est très mince et la confusion est souvent fréquente. Sur l'année 2015, le nombre de défauts comprimés est de 17. Sur les quatre premiers mois de l'année 2016, avant le commencement du projet, le nombre de défauts comprimés s'élevait à 14. De nombreux lots ont été détruits au cours de la première période de 2016, accentuant la nécessité d'élaborer un groupe projet pour parvenir à rendre robuste le processus de fabrication pour produire des comprimés conformes.

Tableau 7- Nombre de collages et arrachages avant projet (F1 et F2)

Année 2015												
Janv	Fév	Mars	Avril	Mai	Juin	Juill	Août	Sept	Oct	Nov	Déc	Total 2015
3	1	3	1	0	5	2	*	1	0	0	1	17

Année 2016				
Janv	Fév	Mars	Avril	Total début 2016
2	2	5	5	14

2.1.2. CTQ et matrice QFD

Les CTQ sont les spécifications critiques et essentielles définies par le client. Elles permettent de définir le niveau précis de qualité exigé pour chaque attribut déterminant du produit. Les CTQ font références aux conséquences du projet sur la qualité du produit D. Le QFD ou Déploiement des Fonctions de Qualité consiste en l'analyse plus complexe de la relation entre les attentes clients et les caractéristiques spécifiques du processus. Ce travail détermine les paramètres ayant un impact important sur les CTQ.

Tableau 8 - Matrice QFD

		Principe actif	Excipient lubrifiant	Granulation	Durée de séchage	Durée de refroidissement	Opérateurs
Caractéristiques	Importance						
LOD MF	5	3	5	1	9	1	5
LOD MB	5	3	5	1	9	1	5
Productivité	3	1	1	1	9	1	1
Capabilité LOD MB	4	3	5	1	9	1	5
Capabilité LOD MB	4	3	5	1	9	1	5
Total		57	93	30	189	30	93

La matrice QFD confectionnée par l'équipe projet met en évidence trois facteurs importants dans la production des comprimés D :

- Le rôle de l'excipient lubrifiant
- La durée de séchage
- L'activité des opérateurs

L'excipient lubrifiant est un paramètre critique sur lequel il est impossible d'en modifier la quantité, la nature et les conditions d'intégration ; tout cela étant défini et bloqué par le dossier d'AMM. Cependant si le mélange du lot n'est pas homogène, une quantité de lubrifiant trop importante dans un comprimé peut provoquer des phénomènes d'arrachage et de clivage de ce comprimé.

Les opérateurs sont formés et suivent le schéma de fabrication et la formule qui sont gérés et consignés par des automates qualifiés. Cependant, une variabilité inter-opérateur peut apparaître concernant la méthodologie de prélèvement des échantillons (moment de prélèvement, taille de l'échantillon, qualité du broyage manuel de la poudre prélevée etc...).

Par ailleurs, le rôle des excipients et des opérateurs dans cette problématique a été écarté suite à certaines études préalables effectuées par un autre groupe projet.

La durée de séchage est variable selon les caractéristiques de la poudre entrant dans le sécheur à lit d'air fluidisé. Actuellement, le séchage du produit D est composé de deux phases. La première partie du séchage est une phase incompressible durant laquelle la poudre est séchée durant 30 minutes. La seconde partie du séchage est une phase d'une durée modifiable en fonction de l'humidité du sous-lot précédent. La durée de séchage est donc comprise dans un intervalle de temps en fonction de l'humidité et du rendement. Ce paramètre est critique sur les mesures de LOD de la poudre, la productivité et la capacité LOD du process. C'est donc sur les paramètres de séchage que l'équipe projet peut intervenir.

2.2. Affiner la cartographie de processus

Concernant le projet D, les sorties (Y) critiques ont été déterminées et sont inscrites dans la cartographie. La cartographie de processus apparaît dans l'annexe 3 (1, 2, 3 et 4). Par exemple, lors de la réconciliation (ou « addition ») des sous-lots, le rendement du mélange final avant introduction des derniers excipients apparaît comme un paramètre critique (perte de poudre). L'humidité du mélange de base est également un paramètre critique car cela détermine l'humidité du mélange final après la réconciliation des 4 sous-lots.

La cartographie de processus est ainsi affinée dans le but d'identifier certaines étapes critiques de la fabrication que sont la granulation et le séchage (Figure 19).

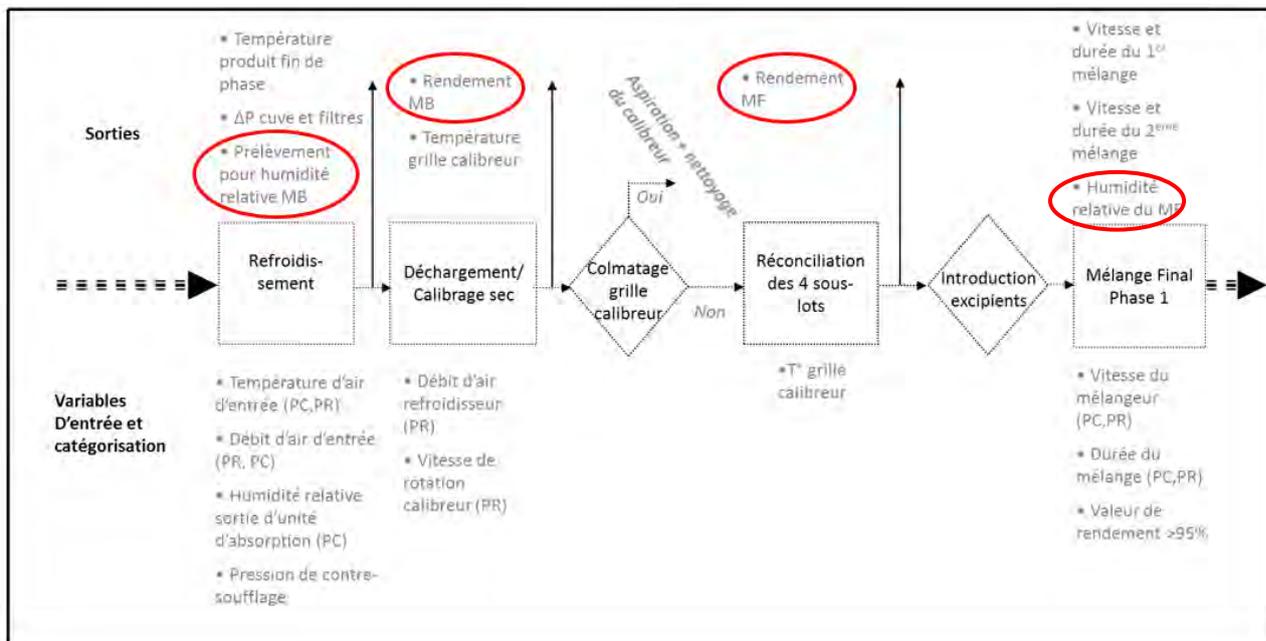


Figure 19 - Partie de la cartographie de processus

2.3. Définir les normes de performance

Les performances standards comprennent les normes de qualité choisies pour s'assurer d'une qualité constante et optimale du produit et pour garantir que les résultats des contrôles soient dans les spécifications établies. Des normes internes plus rigoureuses que les normes AMM sont établies afin de certifier de la sécurité et de la qualité du produit D. La teneur en humidité des mélanges est obtenue grâce à la technique de perte à dessiccation par des thermobalances à infrarouge (sur 15 grammes de poudre avec un temps d'analyse de 30 minute à une température de 85 °C) après prélèvement par les opérateurs d'un échantillon de poudre au niveau du refroidisseur.

Tableau 9 - Normes de performance pour le produit D

Définition opérationnelle	Unité de mesure	Plage mini-maxi	Valeur souhaitée
Norme interne LOD MB	%	0,3-0,8	0,45
Norme interne LOD MF	%	0,4-0,9	0,55-0,65
Norme AMM LOD MF	%	0,4-1,5	0,55-0,65
Rendement MB	%	≥ 90	≥ 90
Rendement MF	%	99-101	99-101
Capabilité LOD MB	%	≥ 1,33	≥ 1,33
Capabilité LOD MF	%	≥ 1,33	≥ 1,33

Les spécifications de compression et les contrôles en cours de compression sont représentés dans le tableau 10 ci-dessous :

Tableau 10 - Contrôles en cours durant la compression

Type de Contrôles	NORMES DE CONDUITE		FREQUENCE	METHODE	DONNEES AMM
Masse unitaire (poids nominal)	X g		Début de BB Milieu de BB Fin de BB	20 comprimés sur chaque sortie	Tout au long
	-T1 +T1 ± 3% : au-delà de 2 pesées individuelles en dehors de ces limites, l'alarme de surveillance se déclenche	-T2 +T2 ± 5% : si une seule pesée est en dehors de cette limite, l'alarme de contrôle se déclenche			
Masse moyenne	X g (± 2,0)				
Epaisseurs	MINI / MAXI Y mm – Z mm		Début de BB Milieu de BB Fin de BB	5 comprimés sur chaque sortie	N/A
Dureté	MINI / MAXI 100 N / 220 N sans couteau		Début de BB Milieu de BB Fin de BB	10 comprimés répartis par sortie	PE 2.9.8
Friabilité	≤ 0,5 %		1 Début de lot 1 Milieu de lot 1 Fin de lot	10 comprimés roue à pales	PE 2.9.7 Tout au long
Contrôles d'aspect	Cf. Dossier compression (Contrôle d'aspect)		Début de BB Milieu de BB Fin de BB	400 comprimés 400 comprimés 450 comprimés	Tout au long
Rendements	95% ≤ R ≤ 102%		////////////////	////////////////	N / A
Réconciliation	99% ≤ R ₁ ≤ 101%		////////////////	////////////////	N / A

2.4. Développer les plans de collecte et analyser les systèmes de mesure

Des plans de collecte sont développés grâce à l'utilisation de différents outils. Un Gemba Walk est réalisé sur les ateliers de fabrication et de compression. Il s'agit d'un modèle dont l'objectif est d'identifier les lieux et les opérations en situation réelle afin d'appréhender les réalités de l'organisation et des méthodes de travail.

Une collecte de données est réalisée pour le projet de réduction des problèmes de compression. Une analyse des systèmes de mesure est également exécutée. Chaque lot produit au module de fabrication est suivi et les données telles que la puissance exercée par les pales du mélangeur en fin de phase de granulation, la teneur en humidité et les rendements des mélanges de bases et finaux, et la température d'air de sortie de la consigne de fin de séchage sont récoltées. L'exploitation de ces données dans la phase *Analyze* permet de mettre en évidence une corrélation entre différents facteurs.

Sont entourés sur la Figure 20 suivante, les endroits critiques du mélangeur-granulateur et du sécheur. Le moteur d'entraînement des pales du mélangeur et la sortie d'air du sécheur à partir duquel sont respectivement relevés la puissance de fin de granulation et la température d'air sont ainsi visualisés.

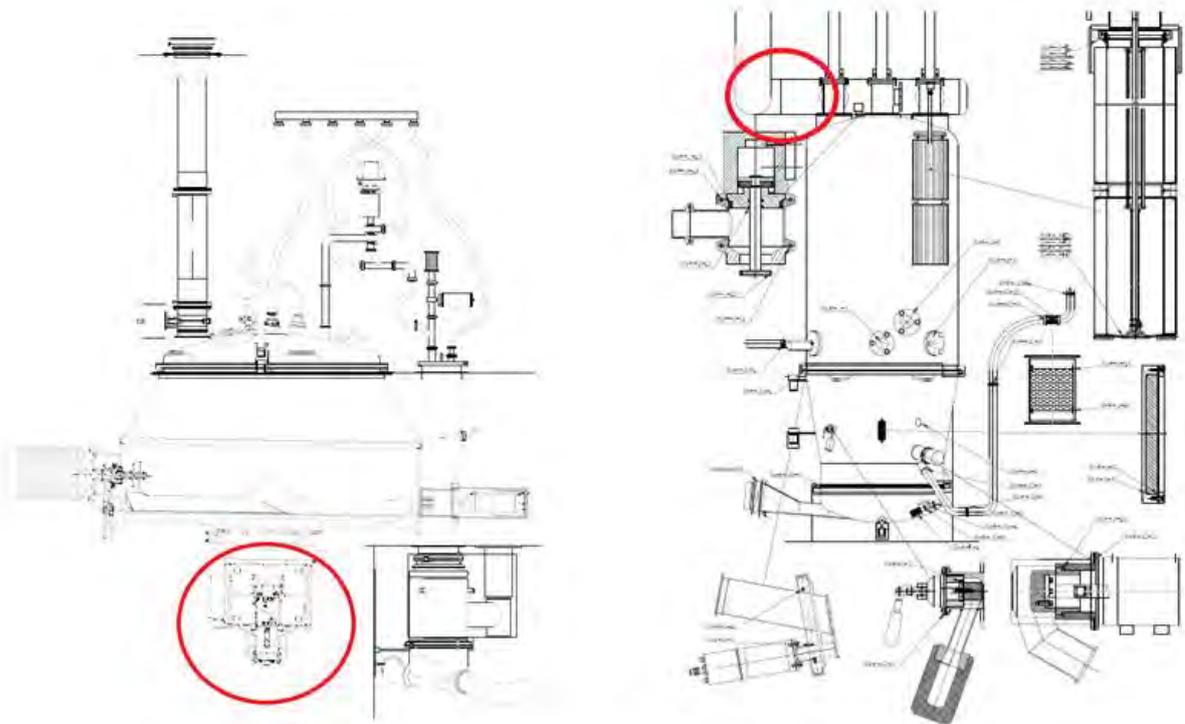


Figure 20 - Schéma du mélangeur-granulateur (gauche) et du sécheur (droite)

L'enchaînement de lots de D fabriqués avec du PA de sourcing 2 montre une puissance de granulation dans le mélangeur-granulateur diminuée par rapport aux lots fabriqués avec le PA de sourcing 1. Cette faible puissance de granulation peut être liée à des LOD instables et peut participer aux problématiques en compression. Avant la préparation du projet D, la puissance de granulation se stabilisait au 3^{ème} lot. Pour fabriquer des lots « comprimables », l'enchaînement maximum de lots de produit D fabriqués avec du PA de sourcing 2 au module M est actuellement de 6 lots contre 25 lots avec le fabricant 1. De plus, les problèmes d'enchaînement de lots en fabrication se répercutent sur les ateliers de compression, de pelliculage et de conditionnement entraînant des pertes de temps et de budget.

2.5. Mesurer le gage R&R

La capabilité du process de fabrication pour le projet D est réalisée afin de statuer sur la robustesse du processus de fabrication. Les différents tests et graphiques, notamment les cartes de contrôle et les capabilités ont été réalisés sur le logiciel Minitab®. La carte de contrôle ci-dessous en Figure 21 montre l'évolution des LOD des mélanges de base (du fournisseur 2) avec les limites de spécifications tracées en rouge.

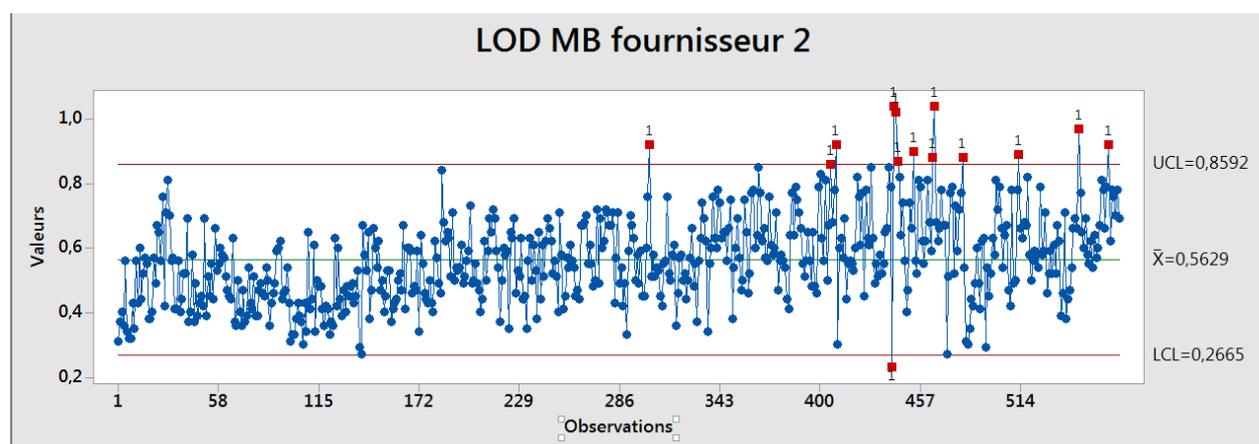


Figure 21 - Carte de contrôle LOD MB fournisseur 2

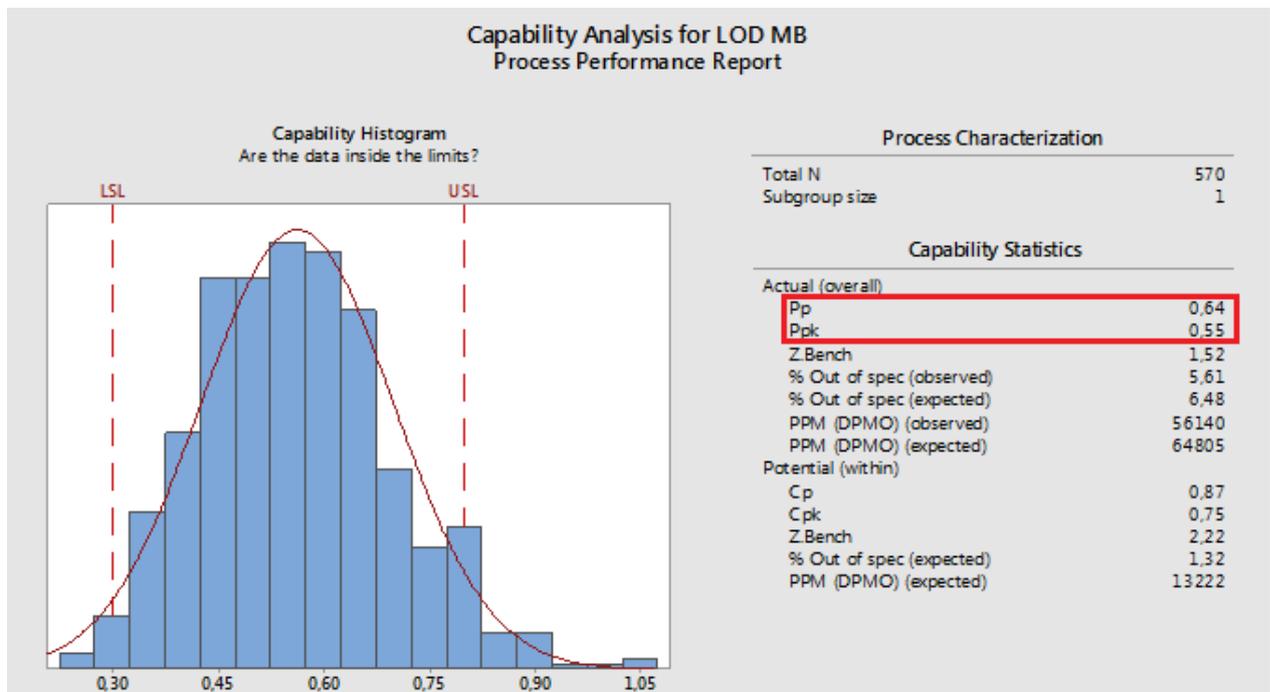


Figure 22 - Test de capacité des LOB MB fournisseur 2

La valeur moyenne des LOD MB est de 0.56%. Cependant, la capacité process ppk est à 0.55 (Figure 22). Le process de fabrication n'étant pas capable car inférieur à 1,33, le risque d'apparition de non-conformités devient significatif. La mesure de la capacité permet de mettre en évidence le fait que le process de fabrication actuel avec le sourcing 2 n'est pas robuste en appliquant des spécifications strictes.

Concernant ce projet, la phase *Measure* a permis de déterminer certaines variables susceptibles d'être critiques :

- Les fournisseurs de matières premières
- Les teneurs en humidité
- Les équipements (sècheur et mélangeur-granulateur)
- La qualité du jeu de poinçons et des matrices (usure, revêtement)
- Les forces de pré-compression et de compression

Les moyens de mesure ont ensuite été déterminés et un plan de collecte de données a été mis en place. L'ensemble des paramètres relevés suite à la collecte de données effectuée au niveau de la fabrication sera étudié dans la phase d'analyse.

3. ANALYSER

Les données nécessaires à l'étude sont récoltées dans la partie *Measure* et sont ensuite analysées et éliminées progressivement dans la phase *Analyze*. Cette partie permet de définir les paramètres critiques du projet.

3.1. Le Brainstorming

Un Brainstorming général sur le problème de non-conformité d'aspect des comprimés D et sur la façon de le résoudre a été réalisé. Des personnes extérieures au projet ont exposé leurs connaissances et leurs avis sur cette problématique selon les premières données disponibles. Des services tels que la logistique, les finances, le développement et la planification ainsi que des experts de presses à comprimer ont apporté des informations utiles à la concrétisation du projet. La réflexion du groupe projet s'est ensuite portée sur les différents équipements du processus de fabrication pour en comprendre les aspects techniques et les paramètres influents.

Ces étapes de Brainstorming ont permis de centrer les analyses sur un matériel de fabrication en particulier : le sécheur. Des données provenant du sécheur ont été relevées et étudiées. Le groupe projet s'est attaché à certains paramètres importants dans le but d'obtenir des valeurs de perte à dessiccation proches de la valeur cible déterminée.

Cependant, le mélangeur-granulateur est un équipement qui n'est pas à négliger. En effet, l'observation des relevés de puissance de granulation a démontré qu'une variation importante des puissances de chaque sous-lot ne permettait pas de maîtriser la LOD du MF. Le grain obtenu dans le sécheur étant conforme aux spécifications réclamées, les travaux se sont axés sur l'humidité de ce grain qui peut être modifié par la puissance de granulation.

3.2. L'analyse des causes profondes

Le diagramme d'Ishikawa a permis de lister les défauts du processus et d'en étudier l'origine. L'analyse 5M menée sur les phénomènes de collage et d'arrachage des comprimés D est présentée sur le diagramme en Figure 23.

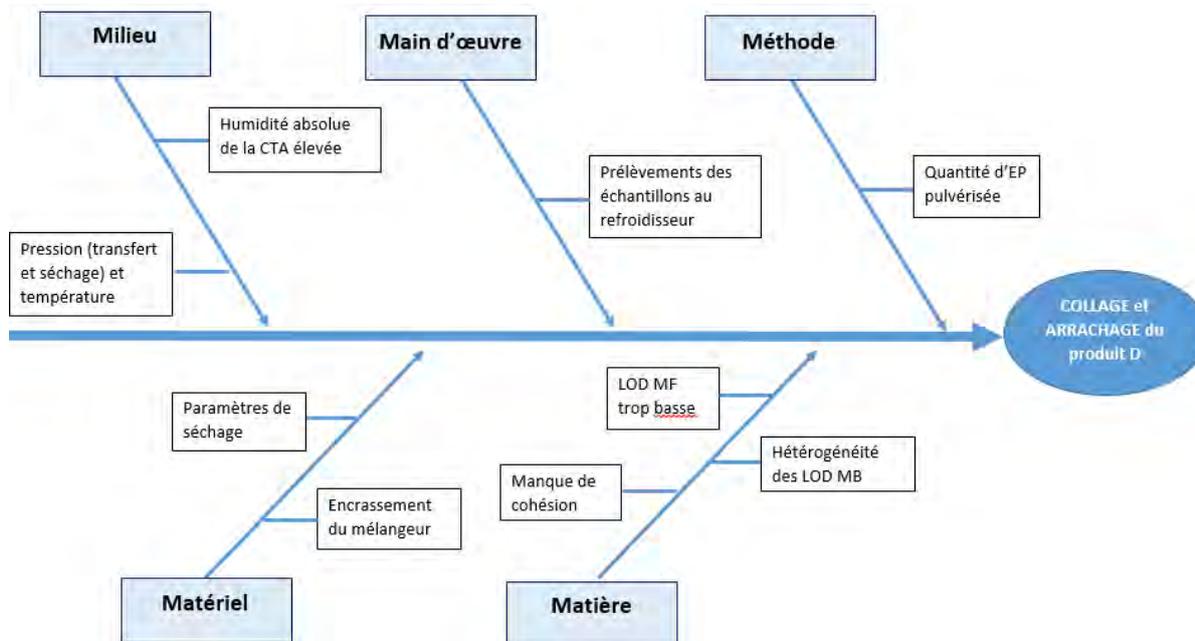


Figure 23 - Diagramme d'Ishikawa sur le collage et arrachage

Des investigations et une analyse poussée du diagramme permettent d'écarter certains éléments et de cibler les actions à mettre en place sur d'autres facteurs tels que les paramètres de séchage, l'hétérogénéité des LOD MB et la valeur des LOD MF.

3.3. Analyser les données

3.3.1. L'AMDEC

Pendant la phase *Analyse*, une AMDEC a été réalisée permettant l'identification des variables critiques susceptibles de favoriser l'apparition de collage sur les poinçons ou de comprimés ébréchés. Des études précédentes au projet ont montré l'influence de plusieurs paramètres tels que la granulométrie, la force de compression et l'influence des fournisseurs de matières premières. Le tableau 11 ci-dessous regroupe les variables critiques qui ont été retenues.

Tableau 11 - Variables critiques suite à l'AMDEC

Variables	Impact sur la poudre et les comprimés
Matières premières	Variabilité entre les fournisseurs et inter-fournisseur
Granulométrie	Plus il y a de petites particules de poudre (classifiée de « fines » selon la Pharmacopée Européenne), plus la poudre est humide et plus le séchage doit être important
Quantité de mouillage	Une augmentation de la quantité d'EP provoque une augmentation de la puissance donc une bonne granulation

Puissance granulation	Plus la puissance augmente, plus la poudre est sèche (faible LOD)
Perte à la dessiccation	Plus la LOD est faible, plus le risque d'arrachage est élevé
Force de pré-compression	Si présence de collage, augmentation de la force de pré-compression

Une étude de variabilité des fournisseurs de principe actif a été menée en amont du projet. Les investigations matières premières se sont portées sur les caractéristiques physiques des composants du produit D :

- Concernant les caractéristiques physiques des actifs purs du fournisseur 1 et 2, les analyses réalisées lors de la validation du processus montrent l'équivalence des caractéristiques physiques des 2 principes actifs
- Concernant les caractéristiques physiques du produit D, les analyses réalisées avant et pendant les lots de validation montrent l'équivalence des caractéristiques physiques des MF pour les critères de compressibilité et de répartition granulométrique

En conclusion, l'investigation réalisée sur l'utilisation du principe actif du fabricant 2 dans le procédé de fabrication du produit D démontre qu'aucun élément physique ne conduit à mettre en cause le sourcing 2 comme étant la source du problème de non-conformité rencontrée sur les lots de D.

3.3.2. Les statistiques

Dans la phase *Analyse* du projet, l'utilisation d'outils statistiques a permis d'identifier les sources de variations dans l'objectif de proposer des solutions pouvant remédier à ces variations. La capacité actuelle du processus a été établie grâce aux suivis des campagnes de fabrication des lots.

Les tests et les graphiques sont également réalisés à partir du logiciel Minitab[®].

L'exploitation du graphique suivant (Figure 24) permet de comparer les valeurs des LOD MB des deux fabricants de principe actif. La partie rouge représente les valeurs obtenues avec le fournisseur 2, et sont légèrement plus élevées que les valeurs du fournisseur 1 en bleu.

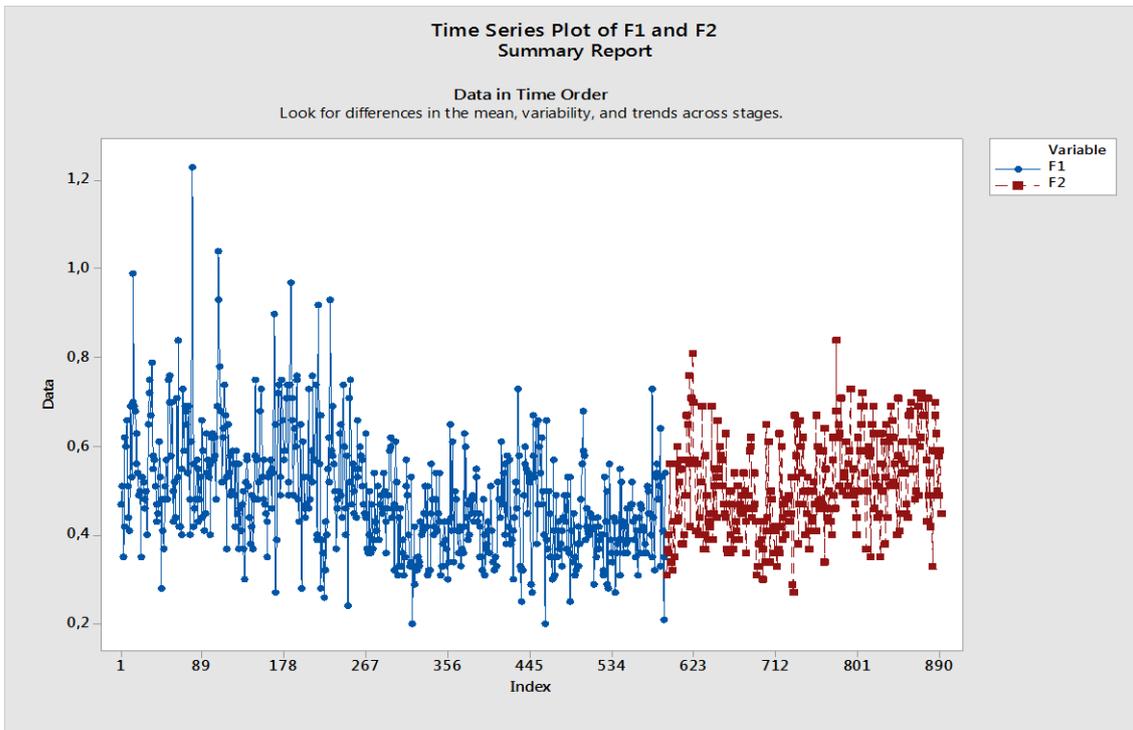


Figure 24 - Valeurs de LOD MB fournisseur 1 (bleu) et fournisseur 2 (rouge)

Le graphique Figure 25 montre l'écart de teneur en humidité entre le fournisseur 1 et le fournisseur 2. Sur 300 échantillons de chaque fabricant, la LOD MB moyenne du sourcing 1 est de 0,43% et la LOD MB moyenne du sourcing 2 est de 0,51%.

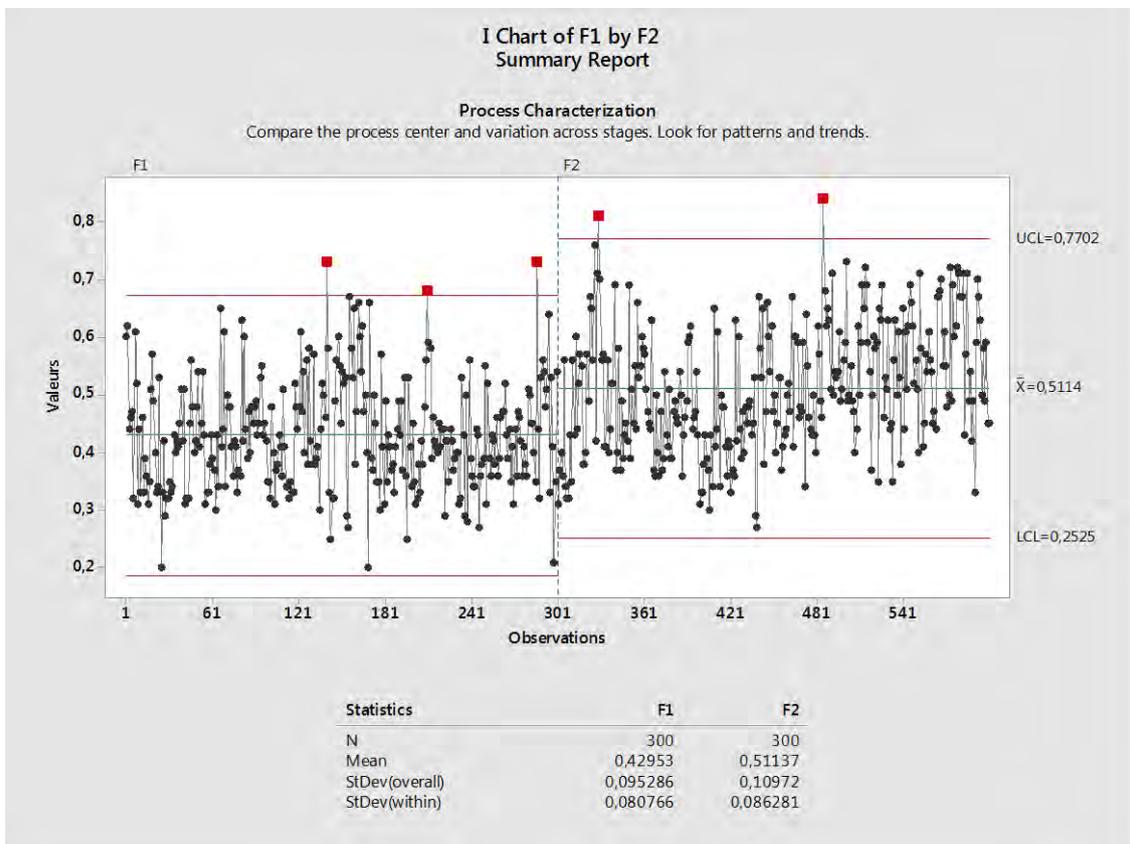


Figure 25 - LOD MB sur 300 échantillons F1 (gauche) et 300 échantillons F2 (droite)

Un test en t a été effectué afin de mettre en évidence une différence entre les lots du fournisseur 1 et du fournisseur 2 (Figures 26 et 27). Les valeurs des LOD des sous-lots fabriqués montrent que les valeurs du fabricant 1 sont plus faibles que celles du fabricant 2.

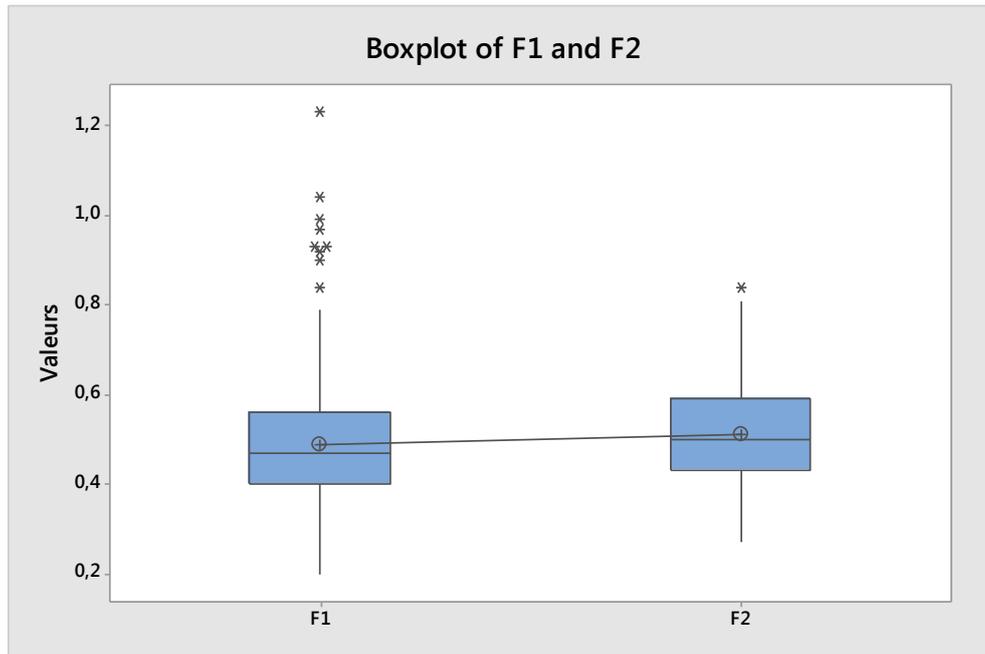


Figure 26 – Boxplot de F1 (gauche) et F2 (droite)

Le test en t montre qu'il existe une différence significative entre les LOD du sourcing 1 et 2.

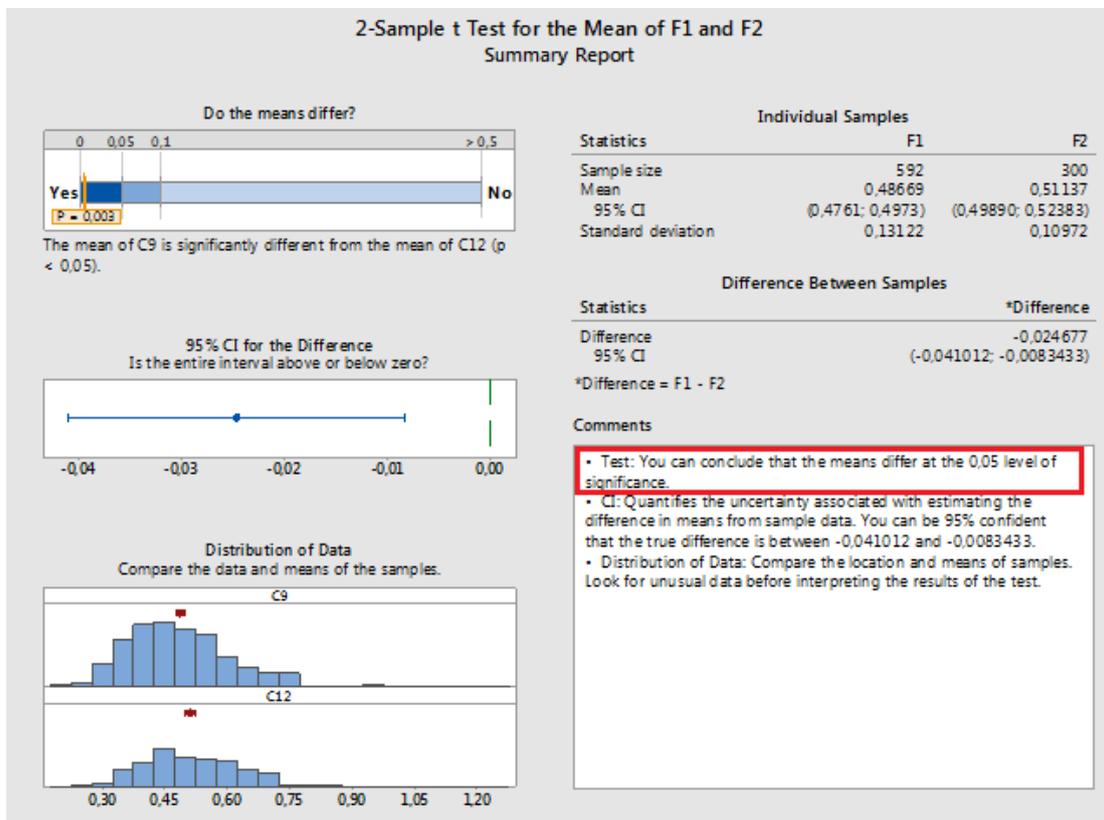


Figure 27 - Test de Student sur les LOD MB de F1 et F2

Les différents graphiques réalisés à partir des données récoltées pendant les campagnes de production démontrent que la poudre fabriquée avec le sourcing 2 est plus humide que la poudre obtenue à partir du sourcing 1. Les valeurs des LOB MB sont significativement différentes avec une tendance plus élevée pour les LOD MB du fournisseur 2. Malgré un process de fabrication identique et des paramètres de séchage fixés, les lots fabriqués avec le fournisseur 2 ont une teneur en humidité moyenne plus élevée en comparaison des lots fabriqués avec le fournisseur 1.

Une étude sur les ateliers de compression a également été menée. Chaque presse A et B peut compresser des lots de produit D de sourcing 1 et 2 (Figures 28 et 29). Les analyses graphiques suivantes comparent les pertes matières des lots obtenus avec les deux fournisseurs sur chacune des presses. Les pertes matières correspondent à la partie de poudre rejetée par les presses lors des réglages, à l'envolée de poudre due à la vitesse de rotation et à la pression exercée par les matrices et les poinçons, et aux défauts de compression que sont le collage et l'arrachage dans ce projet. Elles sont calculées selon un rapport entre le poids du MF et le poids des comprimés produits, converti ensuite en prix.

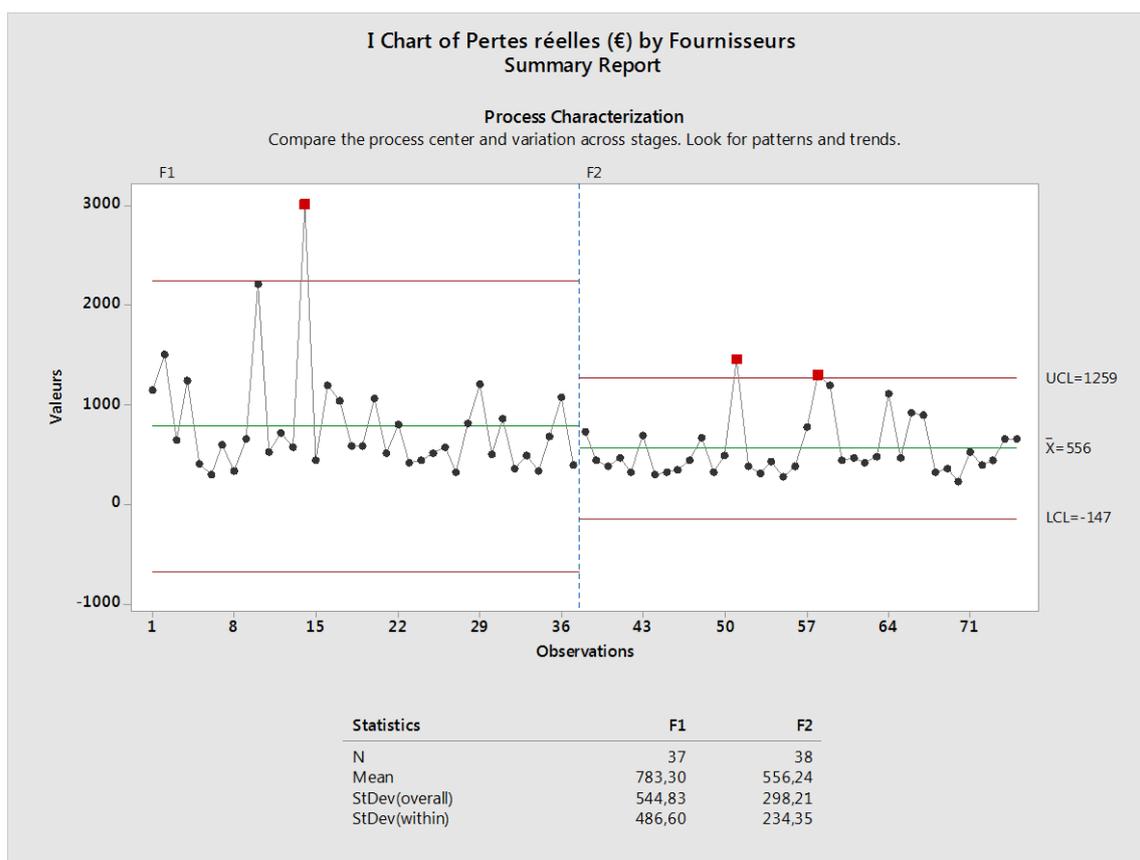


Figure 28 - Pertes matières F1 (gauche) et F2 (droite) sur la presse A

Le graphique en Figure 28 représente les pertes matières de la presse A. Les coûts de pertes matières avec le fournisseur 1 s'élèvent en moyenne à 783€ alors qu'ils sont de 556€ avec le fournisseur 2.

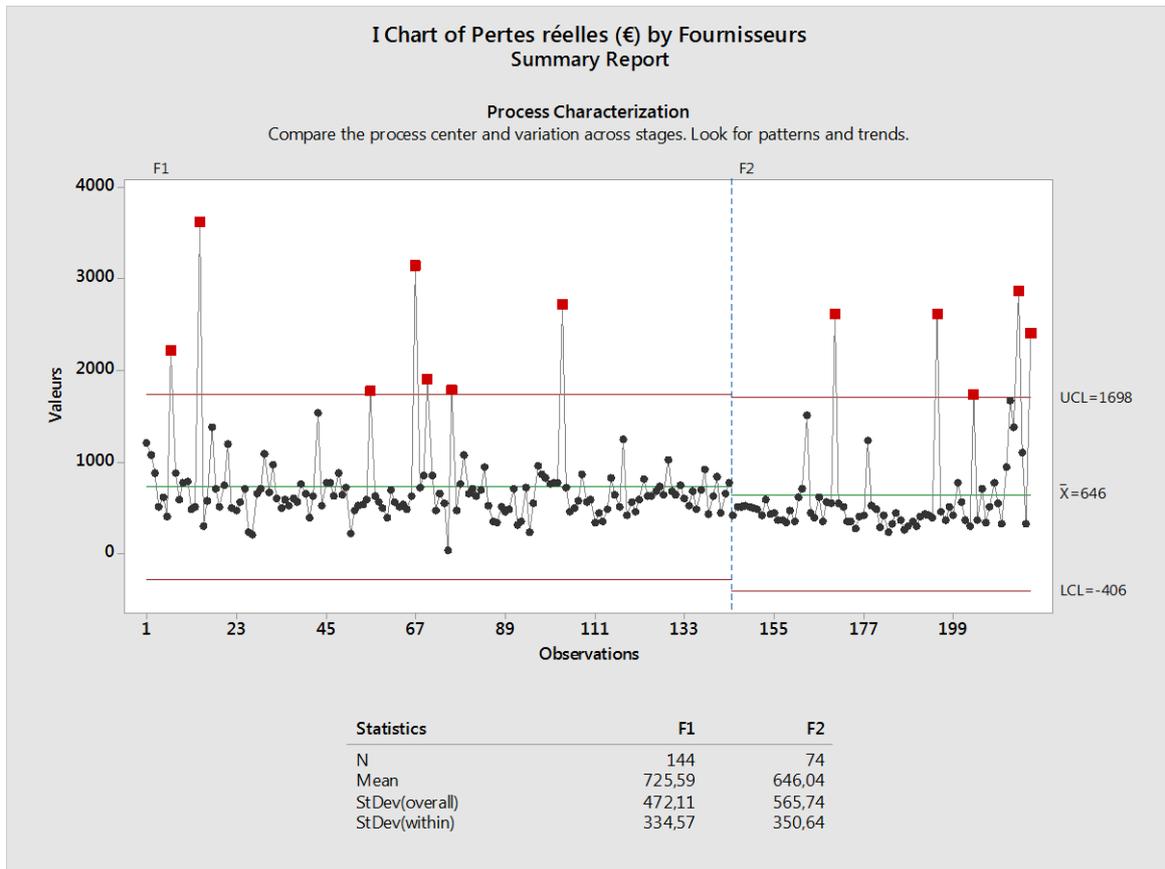


Figure 29 - Pertes matières F1 (gauche) et F2 (droite) sur la presse B

De même, sur le graphique en Figure 29 correspondant à la presse B, un taux moyen de pertes matières de 726€ avec le fournisseur 1 et de 646€ avec le fournisseur 2 est observé.

Les lots fabriqués à base de PA de sourcing 2 engendrent moins de pertes matières sur chacune des presses que le sourcing 1. Cet indicateur de qualité est pris en compte dans les « grandes pertes de production » (pertes de budget, pertes de rendement et ralentissement du processus). Cependant, les cadences sont plus difficiles à tenir avec le fabricant 2 et les forces de compression sont augmentées lors du démarrage des presses. Ces différences restent à confirmer par des études et des analyses complémentaires.

La phase *Analyse* du projet a permis de définir les paramètres clés grâce à l'étude de données et à l'utilisation d'outils statistiques. A ce stade du projet, les investigations se concentrent sur les LOD MB et par conséquent sur les LOD MF des lots fabriqués.

4. IMPLEMENTER

Cette quatrième partie du projet a deux buts :

- Confirmer les hypothèses émises lors de la phase *Analyze* en continuant la collecte de données et en mettant en place des actions
- Apporter des améliorations au process sans toutefois modifier les paramètres de production qui sont déposés dans le dossier d'AMM

4.1. Evaluer les solutions

Dans cette partie, le groupe projet a pour objectif d'évaluer les solutions évoquées dans les étapes précédentes du DMAIC et de démontrer l'existence d'un lien entre les sorties Y et les entrées X. Pour obtenir des comprimés conformes, la LOD MF est un paramètre indispensable à la réussite de la compression du produit. L'équipe projet se focalise donc sur le pilotage des paramètres de production pour recentrer les LOD MF autour d'une cible déterminée à 0,8-0,9%. En effet, le suivi en compression des lots de D du fournisseur 2 a permis de mettre en évidence qu'il y a moins de problèmes de défaut des comprimés lorsque les LOD du MF étaient comprises entre 0,8 et 1 %.

4.2. Choisir les solutions

Cette étape permet de déterminer les causes possibles et les entrées X influant sur les sorties Y. De nombreuses données provenant de la production et du développement sont disponibles et sont à analyser avant de lancer des plans d'expériences ou d'autres hypothèses.

4.2.1. Les tests d'hypothèses

Plusieurs hypothèses émises dans la phase *Analyze* sont confirmées ou infirmées dans cette phase d'amélioration.

La première hypothèse était que le rang du lot dans la campagne de fabrication a une influence sur la compression. En effet, les lots sont comprimés suivant l'ordre de fabrication. Cependant, les derniers lots de campagne présentaient des problèmes de compression, notamment de collage et d'arrachage. L'ordre de compression a donc été inversé par rapport à l'ordre de fabrication. Les derniers lots fabriqués ont été comprimés en premier sur les presses et il est apparu qu'ils ne présentaient pas de problématique de compression. L'hypothèse de l'influence du rang du lot a donc été écartée et la fabrication est poursuivie en routine.

Concernant les presses, une autre hypothèse a été formulée : en production de routine, la presse s'encrasserait au bout du 3^{ème} lot et le 6^{ème} lot serait toujours plus sec et aurait des problèmes de gravure. Les problématiques de gravure sur le 6^{ème} lot sont expliquées par l'augmentation de l'encrassement des poinçons au cours du temps mais la cause à l'origine d'un 6^{ème} lot plus sec reste inconnue. Grâce à un ajustement des paramètres de séchage lors de la fabrication, les 6^{èmes} lots ont été produits avec des valeurs de teneur en humidité MF semblables aux autres lots, permettant ainsi d'obtenir de bons résultats lors de la compression. Cette hypothèse a alors été invalidée.

Une hypothèse de l'influence de la quantité de mouillage sur la variation de puissance de granulation, évoquée dans des études en amont du projet, a été vérifiée. Des tests de quantité de solution pulvérisée ont été réalisés. Le mouillage correspond à l'étape de pulvérisation d'eau purifiée sur les matières premières. Une quantité d'EP à pulvériser est définie dans le dossier de lot. Celle-ci a été modifiée sur certains lots dans le but d'évaluer l'impact d'ajout d'eau sur la puissance de granulation. Les essais ont été effectués par ajout de 1 à 2% de solution de mouillage par rapport à la quantité théorique. Lorsque la quantité d'EP est augmentée de 1%, une légère augmentation de puissance de 0,5 kW a été observée. L'ajustement de la quantité de solution de mouillage permet donc de contrôler la puissance de granulation. De plus, l'ajout de 1% ou 2% d'EP lors de l'étape de mouillage du produit D au module M n'a pas d'impact sur la suite de la fabrication (durée de séchage et température d'air de sortie en fin de séchage inchangées) ni sur la qualité des comprimés. Cette augmentation permet d'obtenir des puissances reproductibles et un séchage fixe. Enfin, à vitesse de granulation et taux de mouillage élevés, une meilleure granulation est obtenue. Malgré la possibilité de maîtriser cette puissance et donc de piloter la granulation du mélange, il existe une variabilité inter-lots du fournisseur 2 inéluctable influente.

Une dernière hypothèse a été énoncée concernant les teneurs en humidité. Une valeur de LOD MF élevée et une puissance faible engendreraient une prise en masse de la poudre et donc une impossibilité de comprimer le lot. Cette problématique se retrouve plus particulièrement sur les lots ayant une teneur en humidité MF supérieure ou égale à 1%. Le temps de stockage du container serait un facteur aggravant des problèmes de prise en masse de la poudre et donc de compression. Cette double hypothèse a été validée par des tests de durée de stockage de container dont la LOD MF était élevée c'est-à-dire supérieure à 1%. Ces lots ont pris en masse et n'ont pu être passés sur presse. Cette hypothèse a permis d'instaurer une limite de temps de stockage des containers et de réduire au maximum la durée entre la fabrication des lots et leur compression.

Ces différents tests d'hypothèses ont confirmé la nécessité de piloter le process de chaque sous-lot et notamment le séchage pour obtenir des teneurs en humidité MF au plus proche de la cible, à savoir, 0,80% à 0,90%. Des valeurs cibles à atteindre en humidité MB ont également été déterminées pour le fournisseur 1 et 2, respectivement 0,45-0,50% et 0,55-0,60%. Ces cibles sont édifiées dans le but d'obtenir de meilleures compressions des lots.

4.2.2. Les plans d'expériences

La réalisation de plan d'expériences a pour objectif d'étudier l'influence de la modification de différents paramètres sur un même processus et permet d'obtenir des résultats fiables qui reflètent la variation réelle du phénomène étudié en fonction de ses diverses caractéristiques.

Un plan d'expériences est programmé pour le projet D afin d'étudier certains paramètres influents. Ces paramètres critiques ont été sélectionnés suite à l'interprétation de la cartographie de processus et des tests d'hypothèses ; il s'agit de la puissance de granulation, de la température d'air de sortie du sécheur, du temps de séchage et de la valeur de la LOD MF. La récolte des données a également permis de mettre en évidence que la teneur en humidité MF conditionne le bon passage du lot sur presse et l'obtention de comprimés conformes. Ce sont les raisons pour lesquelles le mélange final est concerné par le plan d'expériences suivant.

La réalisation de plans d'expériences permet ainsi d'obtenir un modèle mathématique prédictif pour piloter le process et obtenir des lots conformes.

L'hypothèse émise pour exécuter le plan d'expérience est qu'à chaque puissance de granulation correspond une température d'air de sortie du sécheur et une durée de séchage, déterminant une valeur de LOD MF (Figure 30).

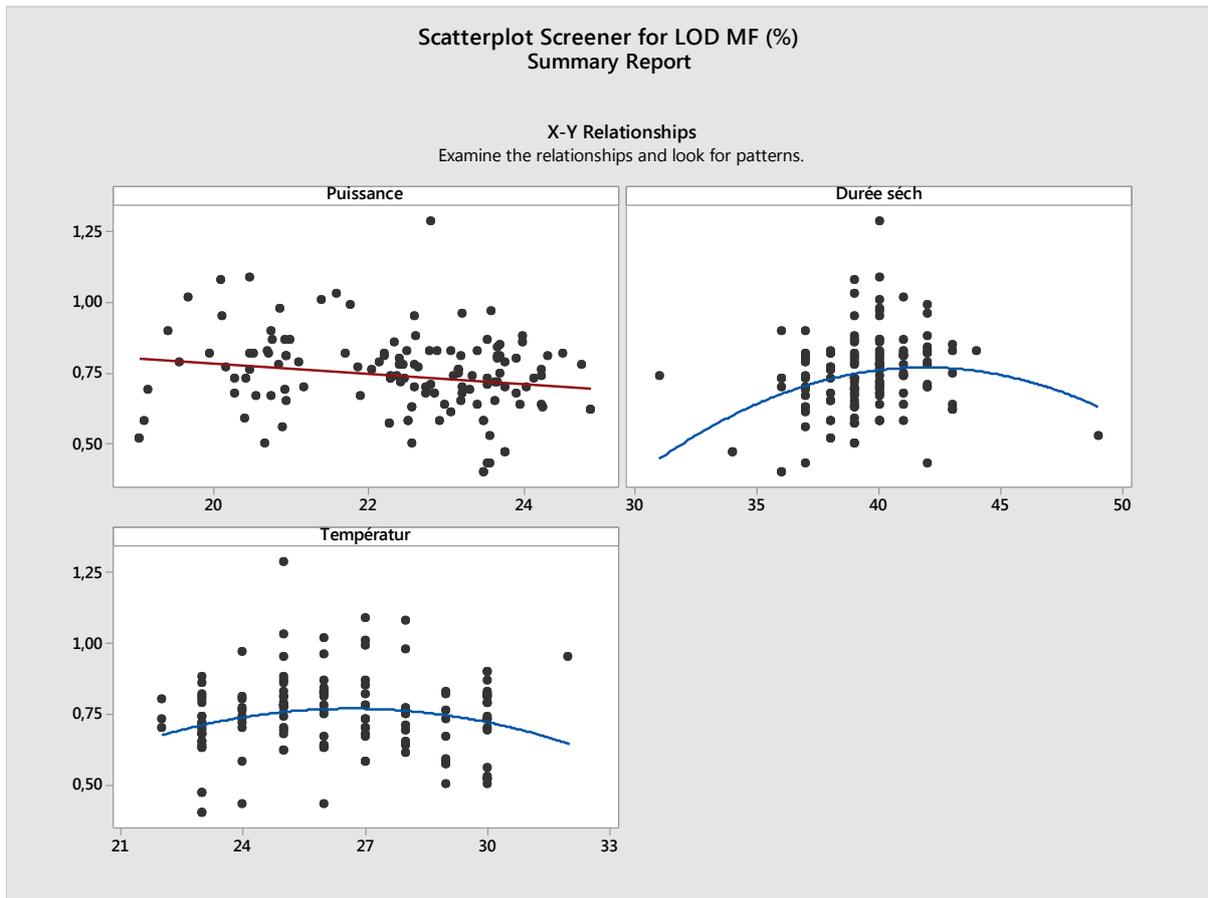


Figure 30 - Plan d'expériences sur les LOD MF du fournisseur 2

La réalisation du plan d'expériences montre que :

- La durée de séchage fluctue de 34 à 43 minutes et n'est pas déterminante car le graphique présente beaucoup de variations : il n'y a donc pas d'impact sur la LOD MF
- La température d'air de sortie du sécheur oscille entre 23 et 30 °C et il n'existe pas de relation linéaire entre cette température et la LOD MF
- La puissance varie de 20 à 24 kW et il existe une corrélation négative, c'est-à-dire que plus la puissance de granulation augmente, plus la LOD MF est faible

Les résultats du plan d'expériences révèlent que la puissance agit sur la teneur en humidité MF. Bien qu'individuellement les autres paramètres ne démontrent pas une influence sur la valeur de la LOD MF, la combinaison de ces facteurs n'est pas à négliger.

4.3. Mettre en place des solutions et le Standard Work

Un Standard Work est mis en place pour définir précisément la meilleure façon de réaliser le pilotage du séchage pour respecter les valeurs cibles de LOD MF à atteindre.

L'intérêt du Standard Work est de maîtriser la qualité des comprimés produits et la productivité au sein des ateliers de fabrication et de compression et d'enregistrer le savoir-faire pour former les opérateurs aux nouvelles pratiques.

Le graphique (Figure 31) ci-dessous a mis en évidence l'existence d'une relation linéaire entre la puissance en fin de granulation et la température d'air de sortie en fin de séchage. Le tracé rouge représente la courbe de température de séchage à appliquer en fonction de la puissance pour obtenir des valeurs de teneur en humidité proches de la cible.

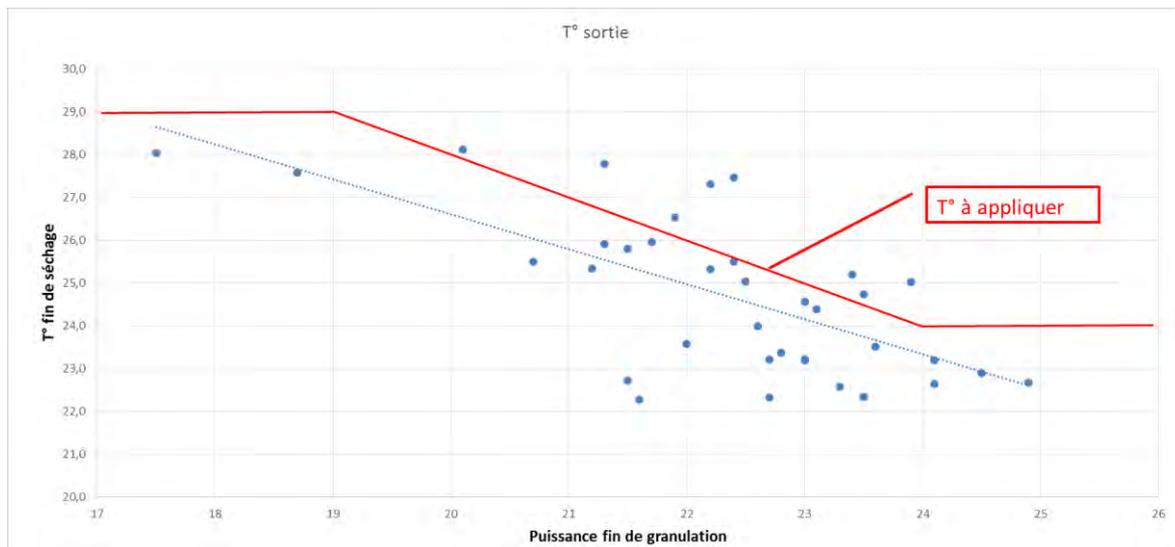


Figure 31 - Graphique de relation puissance-température

Suite à la création du graphique précédent, le Standard Work est élaboré sous forme d'abaque de corrélation entre les paramètres de séchage (durée et température d'air de sortie) et la puissance de granulation. Cet outil permet d'analyser et de suivre les résultats de pilotage du séchage sous-lot par sous-lot et d'obtenir des teneurs en humidité MF conformes aux normes internes et d'AMM. La durée de la seconde phase du séchage impactée par ces modifications étant de 15 minutes maximum, le pilotage peut donc s'effectuer sur la température d'air de sortie lorsque la consigne de 15 minutes est atteinte.

Tableau 12 - Abaque de pilotage

Paramètres de séchage à adapter selon la puissance de granulation		
Puissance en fin de granulation (kW)	Température d'air de sortie (°C)	Durée de la phase de séchage (min)
17	30	15
18	30	15
19	29	15
20	28	15
21	27	15
22	26	15
23	25	15
24	24	15
25	24	13
26	24	12
27	24	10
28	24	9
29	24	9
30	24	9

La phase d'implémentation a permis de confirmer les éléments obtenus dans la phase précédente d'analyse, et de mettre en place des axes d'amélioration au sein du process de fabrication afin de favoriser les conditions de compression des lots de produit D. Les actions instaurées sont ensuite suivies dans la phase de contrôle pour évaluer leurs impacts sur la production.

5. CONTROLER

La dernière phase de l'approche DMAIC permet à l'équipe projet de vérifier la faisabilité et viabilité des actions mises en place et d'en étudier les résultats.

5.1. Les outils de contrôle

5.1.1. Le plan de contrôle

Un plan d'action est matérialisé à la fin du projet. Réalisé sous la forme d'un tableau simple, ce plan de contrôle permet de définir les actions faites et celles restant à faire. Les actions à maintenir sont :

- Les consignes de pilotage du sécheur par sous-lot à l'aide de l'abaque réalisée à la phase *Improve*
- Le monitoring de certains paramètres clés : puissance de granulation, température d'air de sortie du sécheur, durée de séchage, compression (maintenir des interactions entre l'atelier de fabrication et celui de compression)
- Le suivi des lots fabriqués et comprimés via un fichier de suivi

Certaines actions sont à entreprendre telles que :

- Définir la bonne puissance de granulation et la contrôler (avec augmentation ou non de la quantité de solution de mouillage)
- Evaluer la durée de stockage avec une puissance de granulation élevée (supérieure à 25 kW) pour étudier le risque de prise en masse de la poudre dans le container
- Capitaliser les données générées et les partager pour les autres formules produites par l'atelier de fabrication

Un contrôle plus particulier, hors scope du projet, sera à effectuer sur les presses à comprimer pour vérifier que la mise en place des actions a un effet induit sur les pertes matières.

5.1.2. Les cartes de contrôle

Les cartes de contrôle permettent de déterminer la capabilité du process. Dans le projet D, des cartes de contrôle ont été établies dans la phase *Analyze* et après la mise en place des actions, dans le but de confirmer les améliorations réalisées (Figures 32, 33 et 34).

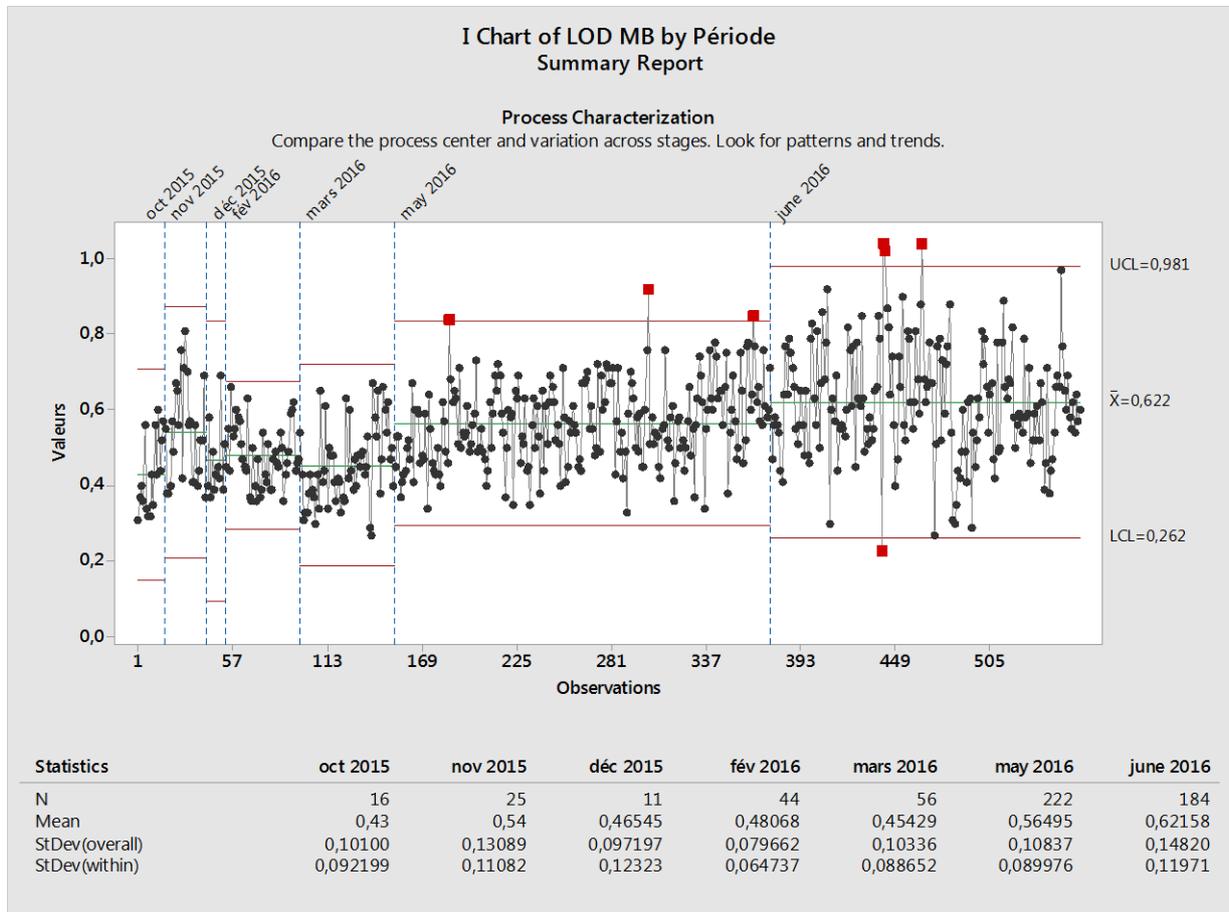


Figure 32 - Carte de contrôle des LOD MB F1 et F2 (Octobre 2015 à Juin 2016)

Après l'instauration des axes d'amélioration, la moyenne des LOD MB du fournisseur 2 se situe autour de la cible, à 0,62% ; celle-ci était à 0.51% lors de la phase *Analyze*, avant tout changement. Les lots sont fabriqués et comprimés sans problèmes de collage et d'arrachage. L'enchaînement des lots qui était limité à 3 avant la création du groupe projet est à 10 actuellement grâce à un process reproductible.

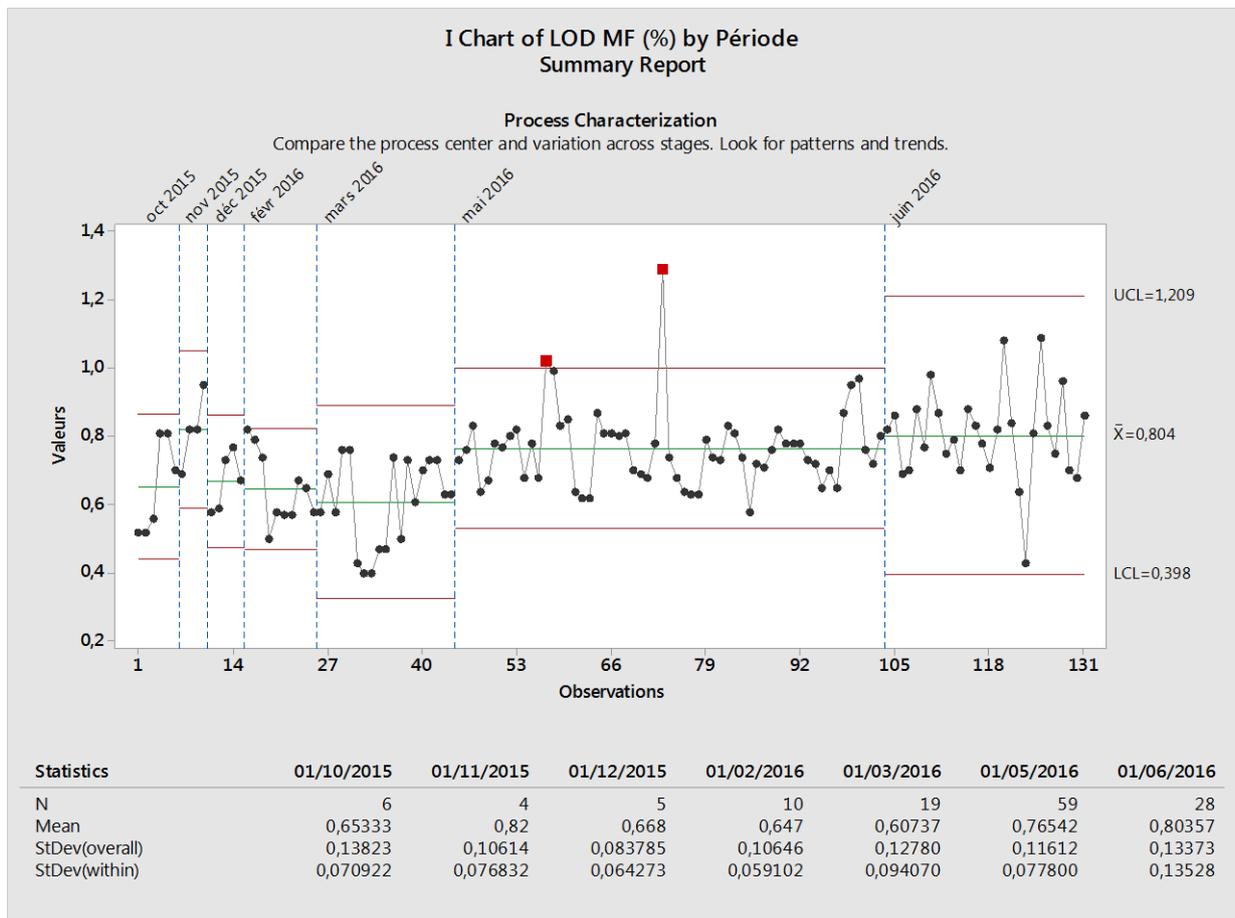


Figure 33 - Carte de contrôle des LOD MF

La croissance de la moyenne des LOD MF s'observe sur le graphique Figure 33. En effet, avant le début du projet, en mars 2016, la moyenne des teneurs en humidité MF était à 0,61%. La régulation des paramètres de séchage et de la puissance de granulation a permis d'augmenter la LOD MF moyenne des lots de 0,76 à 0,80%, se rapprochant des valeurs cibles 0,8% et 0,9%.

Avant l'élaboration de l'abaque pour piloter le séchage, la valeur moyenne des LOD MB était de 0,63% (Figure 34). Après la mise en place du Standard Work, la valeur moyenne des LOD MB du produit D est de 0,67%. Une diminution de la variation est aussi observée. La cible en humidité (LOD MF) reste à environ 0,8 % via le pilotage du sécheur en température d'air de sortie et en durée de séchage. Le process de fabrication est donc bien piloté et contrôlé afin de produire des comprimés conformes.

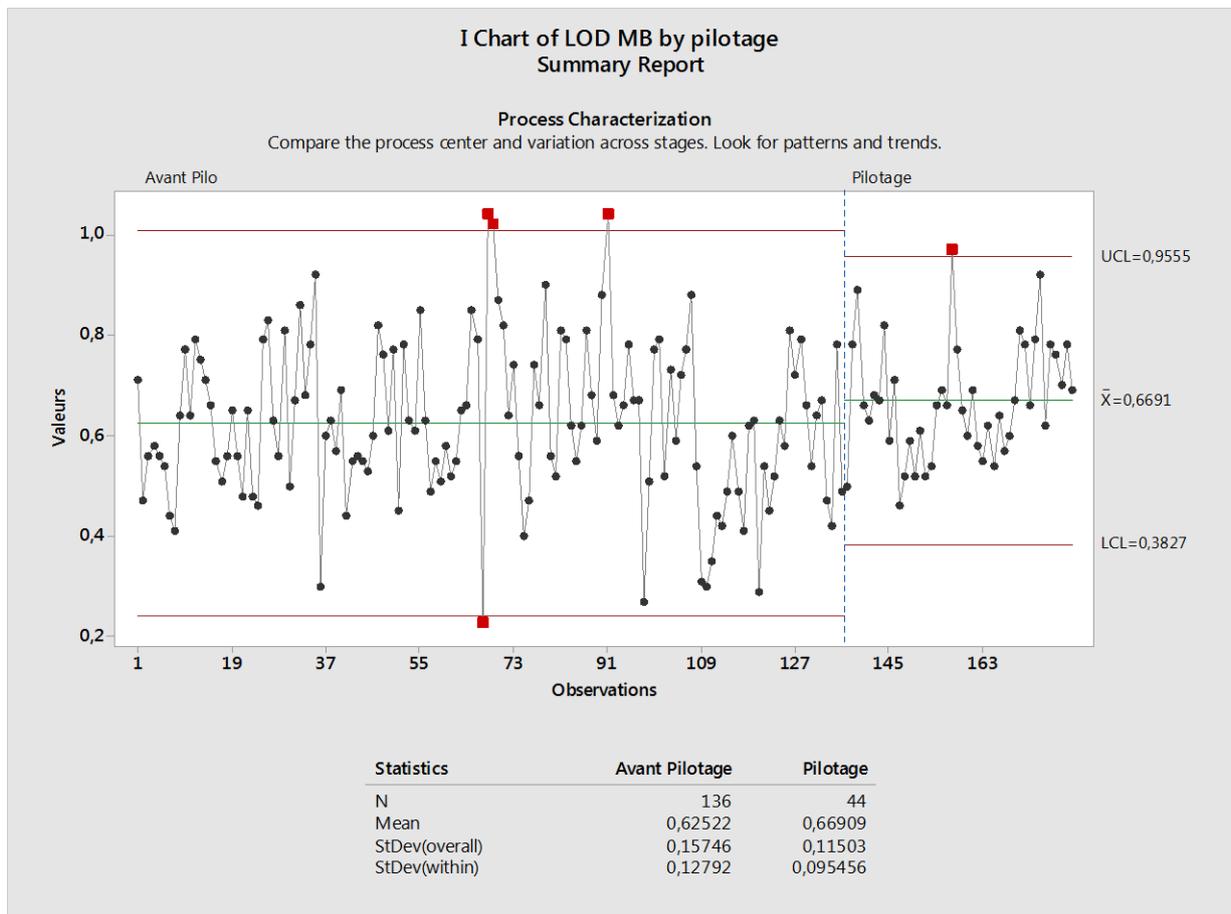


Figure 34 - Carte de contrôle des LOD MB F2 avant (gauche) et après pilotage (droite)

Le tableau 13 suivant regroupe les valeurs des puissances moyennes de granulation et les LOD MF des lots de D de sourcing 2, fabriqués avant le projet, pendant le projet et lors du pilotage du sécheur. On observe une croissance générale de la puissance moyenne et de la LOD MF moyenne entre ces trois périodes. En effet, la puissance moyenne de granulation du produit D avant le projet est de 21,6 kW puis augmente à 22,6 kW en cours de projet et jusqu'à 23 kW lors du pilotage du sécheur à partir de l'abaque construite. La moyenne des LOD MF suit la même tendance avec une augmentation de 0,69% à 0,77% au moment de la mise en place du projet et s'élève à 0,81% lors du pilotage du sécheur, ce qui correspond à la valeur cible déterminée pour obtenir une bonne compression sans non-conformités.

Tableau 13 - Valeur des puissances et LOD MF fournisseur 2

AVANT PROJET			PENDANT PROJET			PILOTAGE		
Date fabrication	Puissance moy (KW)	LOD MF (%)	Date fabrication	Puissance moy (KW)	LOD MF (%)	Date fabrication	Puissance moy (KW)	LOD MF (%)
15/07/15	19,57	0,79	02/05/16	20,55	0,67	01/06/16	22,77	0,69
15/07/15	21	0,87	02/05/16	22,4	0,78	01/06/16	22,77	0,7
16/07/15	20,75	0,9	03/05/16	22,65	0,77	01/06/16	22,62	0,88
16/07/15	19,42	0,9	03/05/16	22,4	0,8	01/06/16	21,6	1,03
15/10/15	19,05	0,52	03/05/16	21,7	0,82	02/06/16	21,4	1,01
15/10/15	20,9	0,56	04/05/16	20,27	0,68	02/06/16	21,87	0,77
15/10/15	20,95	0,81	04/05/16	22,45	0,78	08/06/16	20,87	0,98
16/10/15	21,17	0,7	04/05/16	22,75	0,68	08/06/16	23,55	0,87
09/11/15	19,15	0,69	09/05/16	19,67	1,02	08/06/16	23,7	0,75
09/11/15	20,52	0,82	09/05/16	21,77	0,99	08/06/16	23,77	0,79
10/11/15	20,72	0,82	10/05/16	22,9	0,83	09/06/16	24,05	0,7
10/11/15	20,12	0,95	10/05/16	23,7	0,85	09/06/16	24	0,88
30/11/15	19,1	0,58	10/05/16	24,25	0,64	09/06/16	23,42	0,83
30/11/15	20,4	0,59	10/05/16	24,87	0,62	09/06/16	24,77	0,78
01/12/15	20,42	0,73	10/05/16	20,92	0,87	09/06/16	22,82	0,71
01/12/15	20,17	0,77	11/05/16	23,2	0,81	10/06/16	24,52	0,82
01/12/15	20,75	0,67	11/05/16	23,7	0,81	10/06/16	20,1	1,08
08/02/16	19,95	0,82	11/05/16	23,92	0,8	11/06/16	22,8	0,83
08/02/16	22,15	0,79	12/05/16	24,32	0,81	11/06/16	23,67	0,84
09/02/16	22,3	0,74	12/05/16	23,77	0,7	11/06/16	23,42	0,64
09/02/16	22,57	0,5	12/05/16	20,92	0,69	11/06/16	23,55	0,43
10/02/16	23,5	0,58	12/05/16	22,87	0,68	12/06/16	23,67	0,81
10/02/16	22,27	0,57	17/05/16	20,85	0,78	13/06/16	20,47	1,09
10/02/16	21,9	0,67	18/05/16	22,82	1,29	13/06/16	23,07	0,83
11/02/16	23,65	0,65	18/05/16	23,35	0,74	13/06/16	23,17	0,75
11/02/16	22,52	0,58	18/05/16	23,22	0,68	14/06/16	23,22	0,96
12/02/16	23,32	0,69	18/05/16	23,97	0,64	14/06/16	23,22	0,7
12/02/16	23,17	0,76	18/05/16	24,26	0,63	14/06/16	23,57	0,53
10/03/16	23,57	0,43	19/05/16	21,1	0,79	14/06/16	23,92	0,68
10/03/16	23,5	0,4	19/05/16	23,1	0,74	15/06/16	24	0,86
10/03/16	23,77	0,47	19/05/16	23,55	0,73	Moyenne	23,01	0,81
10/03/16	24,25	0,74	20/05/16	20,7	0,83			
11/03/16	20,67	0,5	20/05/16	22,22	0,81			
11/03/16	22,47	0,73	20/05/16	22,37	0,74			
12/03/16	23,07	0,61	21/05/16	22,92	0,58			
12/03/16	22,6	0,7	21/05/16	22,42	0,72			
12/03/16	22,3	0,73	21/05/16	23,55	0,71			
13/03/16	22,57	0,63	23/05/16	20,47	0,76			
25/03/16	20,27	0,73	23/05/16	22,22	0,82			
25/03/16	22,05	0,76	24/05/16	22,6	0,78			
25/03/16	22,5	0,83	24/05/16	22,42	0,78			
26/03/16	23	0,64	24/05/16	24,15	0,73			
Moyenne	21,62	0,69	24/05/16	23,65	0,72			
			25/05/16	20,95	0,65			
			25/05/16	22,75	0,7			
			25/05/16	23,2	0,65			
			26/05/16	20,77	0,87			
			26/05/16	22,6	0,95			
			26/05/16	23,6	0,97			
			26/05/16	24,25	0,76			
			26/05/16	23,67	0,72			
			27/05/16	23,67	0,8			
			31/05/16	20,47	0,82			
			31/05/16	22,35	0,86			
			Moyenne	22,59	0,77			

5.2. La conduite du changement

La conduite du changement a été amenée par un exercice appelé Story Telling. L'objectif de cette activité est de partager sur l'idée du problème, la vision du projet et de ses attendus. Cela permet également de mettre en avant des points bloquants non encore identifiés. Réalisé à la fin du projet, cet exercice sert de base de réflexion pour établir un retour d'expérience. La trame du Story Telling employée dans le projet est reportée en annexe 4.

L'application du Story Telling a révélé certains points forts et difficultés que l'équipe a rencontrés tout au long du projet. En effet, le groupe s'est heurté à des obstacles liés aux paramètres fixés dans le dossier d'AMM, au nombre d'essais restreint et à des variables non encore maîtrisées. Des moments clés sont toutefois ressortis de ce projet, notamment les partages techniques, les déplacements sur le terrain, la communication entre les ateliers et le fonctionnement intensif du groupe projet.

5.3. Le reporting régulier

Un reporting régulier (semi-hebdomadaire) est instauré pour faire le point et permettre le suivi et le contrôle du process lors de la phase *Control*. L'utilisation d'un outil appelé « anti-erreur » permet de suivre la production et les résultats au jour le jour, de déterminer la façon de piloter et de confirmer ce moyen standardisé avec un abaque.

5.4. Le bilan du projet

Un bilan financier est également proposé à la suite du projet D. Le fournisseur 2 étant moins cher que le fournisseur 1, des économies de production ont été réalisées pendant la période de fabrication avec le sourcing 2. Les gains réalisés depuis le début de l'année 2016 sont représentés dans le tableau 14 ci-après.

Tableau 14 - Bilan financier suite au projet

Mois	Nombre de lots F2	Gain (€)
Janvier	0	-
Février	11	16 500
Mars	19	28 500
Avril	0	-
Mai	53	79 500
Juin	45	67 500

Ce tableau démontre qu'avant la mise en place du projet D, en février et mars 2016, la production de lot de sourcing 2 était limitée compte-tenu des destructions de lots liées aux problèmes de compression et à la diminution des cadences des presses.

Au commencement du groupe projet et dès la mise en place d'actions, les lots s'enchaînent au niveau du module de fabrication et se compriment sur les presses sans problématique intensive de collage et d'arrachage. La destruction de lots est significativement diminuée. Sur 2 mois de projet, 98 lots ont été produits et 100% de ces lots ont été libérés.

L'engagement de l'équipe projet à suivre la production quotidiennement, à partager les connaissances, les non-connaissances et les points de vue, le tout réalisé par une approche DMAIC a donc permis de concrétiser le projet et d'apporter un bénéfice de près de 150000€.

La phase *Control* permet d'instaurer des standards de production et une nouvelle manière de piloter la production. Les résultats obtenus sont à la hauteur des efforts fournis par l'équipe.

6. Conclusion du projet D

Avant la l'élaboration du projet, l'impossibilité de comprimer avec la matière première du fournisseur 2 engendrait des coût de destructions, du stress du personnel de production, des attentes au sein des modules de fabrication et de compression mais aussi dans les ateliers en aval de la production, tels que le pelliculage, le conditionnement et la distribution.

L'intérêt de la méthodologie Lean Six Sigma développée pour le projet de réduction des problématiques de compression est qu'elle associe vitesse et qualité permettant d'obtenir des gains conséquents qui pourront être réinjectés dans de nouveaux projets. Le déploiement de ce projet a permis de déceler les failles dans les process de fabrication. Il est important de poursuivre une surveillance après la clôture du projet pour vérifier que les actions mises en place apportent les résultats escomptés. Cependant, il ne suffit pas d'appliquer les outils de la démarche DMAIC pour arriver aux objectifs fixés. En effet, une des clés de la réussite est une bonne communication entre les membres de l'équipe projet dans le but de créer une véritable dynamique de groupe se perpétuant dans le temps. Le projet de fiabilisation du process de fabrication est une problématique importante et comporte des enjeux forts reconnus par tous, nécessitant une bonne implication d'une équipe transversale et une collaboration globale de l'entreprise. Le suivi de la production au jour le jour donne de la visibilité à l'ensemble des contributeurs au projet, ce qui facilite la prise de décision et les résultats à long terme. Ce projet modifie la culture du Lean et permet de déployer cette façon de travailler à d'autres unités.

La collecte de données est un travail long et fastidieux, de par les informations morcelées, qui n'est cependant pas à négliger compte-tenu de l'étendue du process étudié. Les données réglementaires (dossier d'AMM et dossier de lot) et les aléas de production sont des freins au déroulement du projet et limitent certains chagement ; néanmoins, la progression du projet peut être facilitée par l'identification et la nomination de « référents terrain ».

CONCLUSION

La démarche d'amélioration continue permet à un laboratoire pharmaceutique de rester compétitif. En effet, cette méthodologie permet d'atteindre les objectifs fixés tout en maintenant un niveau de qualité élevé afin d'obtenir une réelle satisfaction de la part du client final qu'est le patient.

La mise en place d'une approche Lean Six Sigma est nécessaire pour l'amélioration de la productivité dans le respect de la qualité des produits fabriqués. L'entreprise peut retirer de nombreux bénéfices de ces projets Lean Six Sigma, si ceux-ci sont adaptés aux besoins et sont intégrés en tant que culture au sein de l'organisation. En optimisant les processus, en termes de vitesse et de qualité, grâce à l'application d'une méthode DMAIC, l'entreprise gagne en performance et en rentabilité.

Au-delà des gains engendrés, les projets Lean Six Sigma apportent une discipline nécessaire à la gestion de projet en équipe. La maîtrise des outils implique un investissement de la part de l'entreprise et de tous ses employés et est indispensable afin de développer la méthode pour obtenir les résultats escomptés. L'élaboration d'un objectif clair et réaliste permet au personnel de comprendre les enjeux stratégiques d'un client satisfait et de renforcer leur motivation au quotidien. La mise en œuvre d'un projet Lean Six Sigma est basée sur un diagnostic approfondi fondé sur des données objectives. Les causes racines de gaspillages et de défaillances sont identifiées dans le but d'y apporter des améliorations.

Dans le cas pratique présenté dans cette thèse, le projet de fiabilisation d'un processus de fabrication d'un comprimé pelliculé a permis de finaliser chaque étape du DMAIC de manière rationnelle et méthodique, grâce à l'emploi d'outils dédiés. Par ailleurs, la correction des causes de dysfonctionnement mises en évidence permet d'optimiser la production éventuelle d'autres formules sur ce même atelier. Le projet effectué dans le cadre de cette thèse démontre également la nécessité de travailler en équipe pluridisciplinaire en unissant opérateurs, techniciens, responsables et pharmaciens.

BIBLIOGRAPHIE

1. **HOHMANN, Christian.** *Lean Management.* Paris : Groupe Eyrolles, 2012 - 420p : s.n.
2. **OLIVIER, Fanny.** *Approche Lean : méthodes et outils appliqués aux ateliers de production pharmaceutique - 135p.* Th. D. : Grenoble : 2009.
3. **MEYER, Florent.** *La révolution ToC Lean Six Sigma dans les services : Comprendre, analyser et améliorer la performance de sa relation de service.* s.l. : Lexitis, 2012 - 400p.
4. **WOMACK, James.** *Système Lean.* s.l. : Paris : Pearson France, 2012 - 464p.
5. **DURET, Daniel.** *Qualité en production : de l'ISO 9000 à Six Sigma - 3e ed.* s.l. : Paris : Editions d'Organisation, 2005 - 34p.
6. **PILLET, Maurice.** *Six Sigma : Comment l'appliquer - 2e ed.* s.l. : Paris : Editions d'Organisation, 2013 - 448p.
7. **FOUQUE, Florent.** Fiche Outil - Le DMAIC du Six Sigma. *Excellence Operationnelle.* [En ligne] <http://www.excellence-operationnelle.tv/17-fiches-outil-gratuites-en-avant-gout-du-premier-pack-de-fiches-deotv.php/>.
8. **JULES, Pauline.** *La méthodologie Lean Six Sigma au service de la qualité dans une unité de production de formes sèches et effervescentes - 145p.* Th. D. : Nantes : 2013.
9. **GEORGE, Michael.** *The Lean Six Sigma Pocket Toolbook: A Quick Reference Guide to 70 Tools for Improving Quality and Speed .* s.l. : McGraw-Hill Professional, 2004 - 282p.
10. **BELGRAND, Marie.** *Application de la méthode DMAIC à l'amélioration du rendement de fabrication d'un comprimé bicouche - 110p.* Th. D. : Nantes : 2013 ; 073.
11. **UPSA SAS filiale BMS.** L'excellence opérationnelle - L'outil DMAIC. [auteur du livre] Service OPEX. *Brochure OPEX.* 2015.
12. **UPSA SAS filiale BMS.** Formation DMAIC. *Service OPEX.* 2016.
13. Amélioration continue, les outils Six Sigma, SIPOC. *Marense.* [En ligne] 2015. <http://marense.com/conseil/index.php/amelioration-continue/six-sigma/outils-six-sigma/sipoc>.
14. **IAE Lille.** Annexes : la méthode AMDEC HACCP. *Management, qualité, projet, exemples de méthodes.* 2004.
15. **CHAUVEL, Alain-Michel.** *Méthodes et outils pour résoudre un problème : 55 outils pour améliorer les performances de votre entreprise - 4e ed.* Paris : Dunod, 2006.
16. **BALM, Gerald J.** *Evaluer et améliorer ses performances le benchmarking.* s.l. : AFNOR, 1994 - 160p.

17. **BALLE, Michael.** *Le Management Lean - 2e ed.* s.l. : Paris : Pearson France, 2016.
18. **CHAPEAUCOU, Robert.** *Techniques d'amélioration continue en production.* s.l. : Paris : Dunod, 2012 - 284p.
19. **HOHMANN, Christian.** Diagramme de Pareto. *Christian Hohmann.* [En ligne] <http://christian.hohmann.free.fr/index.php/six-sigma/les-outils-de-la-qualite/180-diagramme-de-pareto>.
20. **BITEAU, Stéphanie et Raymond.** *La maîtrise des flux industriels.* s.l. : Paris : Editions d'Organisation, 2003 - 45p.
21. **BERGER, Aline.** *Six Sigma: un échelon en plus dans la productivité ?* 2008.
22. Le dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie. *Acadpharm.* [En ligne] <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Comprim%C3%A9>.
23. **CHALLEMAISON, Renée De.** *Granulation : La granulation en tours.*
24. **CHALLEMAISON, Renée De.** *Effervescents : Technique de compression et presse à comprimer .*
25. **GEA Group®.** *GEA Granulation Technologies, Multipurpose process solutions for solid dosage forms.* 2006.
26. **GUERIN, David.** *La granulation humide dans l'industrie pharmaceutique : revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètres de mise au point du procédé de granulation humide - 102p.* Th. D. : Nantes : 2006 ; 37.
27. **BEGU, Sylvie.** *Voie orale : influence de la forme pharmaceutique sur la pharmacocinétique du PA.* Institut Charles Gerhardt Montpellier : s.n., 2012.
28. Le procédé d'enrobage des comprimés. *Eurotherm.* [En ligne] <http://www.eurotherm.tm.fr/tablet-coating>.
29. **Glatt® BINZEN.** *Pan coating systems, GC Smart.* 2010.
30. **BRU, Jean.** *EP 0162043 B1 - Procédé et appareillages de fabrication de granules et comprimés effervescents* 1989.
31. **JOLLIVET, Vincent.** *WO 2013050664 A1 - Poinçon de compression d'une matière pulvérulente à surface anti collante et presse équipée d'un tel poinçon* 2013.

Tables des annexes

Annexe 1 - Charte projet incluant le schéma de pensée	100
Annexe 2 - SIPOC du projet D.....	101
Annexe 3 - Cartographie de processus du produit D	102
Annexe 4 - Trame du Story Telling du projet D.....	106

Annexes

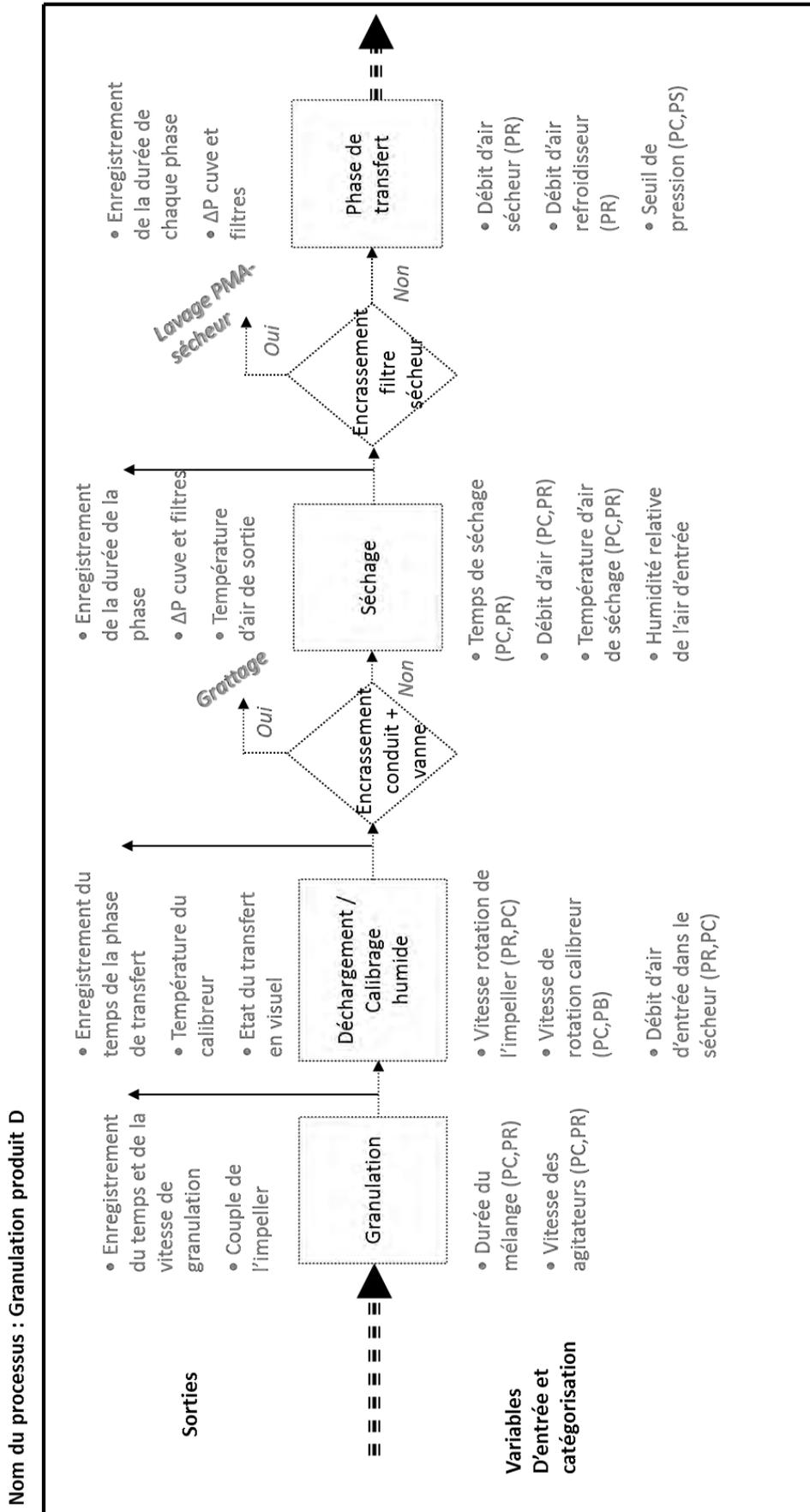
Annexe 1 - Charte projet incluant le schéma de pensée

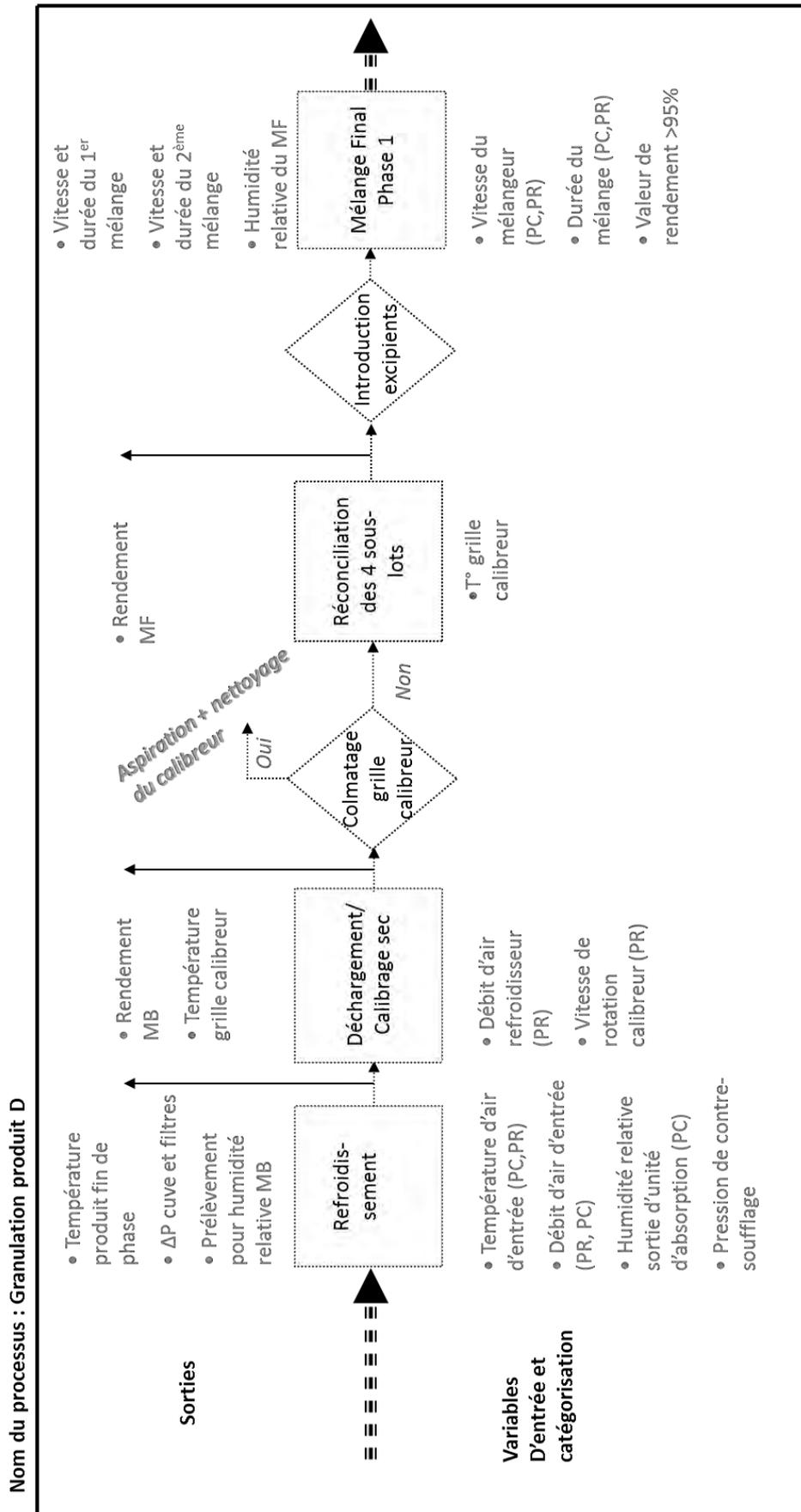
Mission / Objectif		Scope projet / Périmètre
<ul style="list-style-type: none"> • Fiabiliser le processus de production du D pour réduire les problèmes de compression : collage et arrachage • Considérer le couple module/presse 		<ul style="list-style-type: none"> • Produit D, module M • Transfert/stockage • Prenant en compte les deux presses : A et B
Données d'entrée du projet		Hors scope
<ul style="list-style-type: none"> • Financières • Nombre de réclamations • Données cadences, pertes MP 		<ul style="list-style-type: none"> • Selon plan d'action long terme
Performances attendues / livrables		Considérations / Approches
<ul style="list-style-type: none"> • Projet documenté avec les étapes du DMAIC • Maîtriser les compressions • Faire bon du premier coup 		<ul style="list-style-type: none"> • Définir le problème, comprendre le problème, intervenir pour le réduire/supprimer
Durée	Budget alloué	Risques identifiés / Points de vigilance
<ul style="list-style-type: none"> • De début avril à fin juin 2016 : réalisation des étapes du DMAIC et identifier le plan d'action 	<ul style="list-style-type: none"> • 15000€ (essais) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ressources • Ecarter les <i>a priori</i> • Complexité de l'approche avec une marge de manœuvre faible

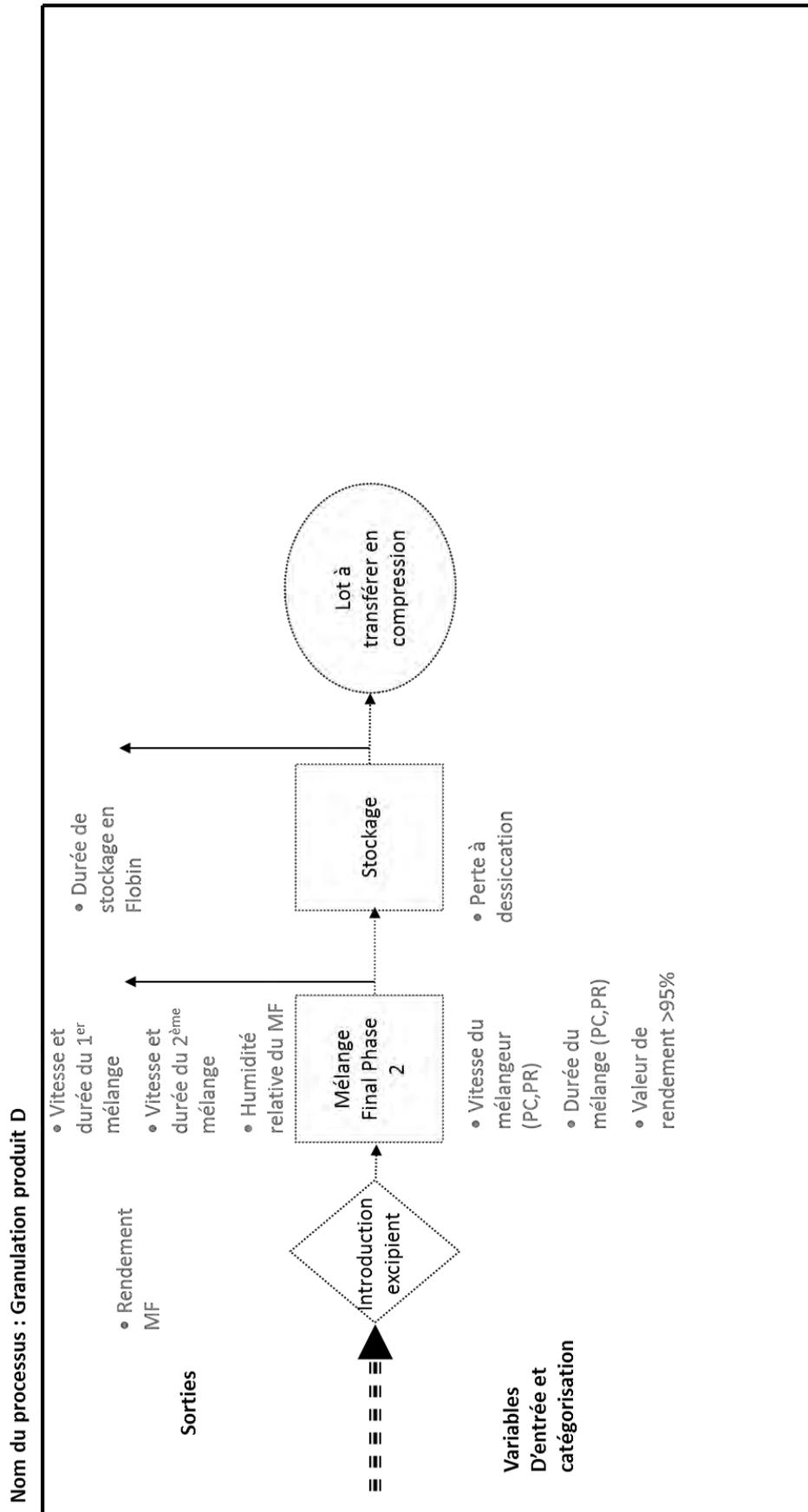
Sponsor	Responsable de projet
<ul style="list-style-type: none"> • M.G 	<ul style="list-style-type: none"> • A.C • A.S
Membres permanents	Membres ad'hoc
<ul style="list-style-type: none"> • Maintenance Outils Production • Production (module et presses) • Amélioration continue 	<ul style="list-style-type: none"> • Environnement Hygiène Sécurité • Validation • Planification • Conseillers en Gestion et Informatique • Formulation • Assurance Qualité

Annexe 2 - SIPOC du projet D

SIPOC Projet D						
		Processus		Clients		
Fournisseurs	Entrées	Besoins	Description	Sorties	Besoins	Description
6	5	7	1	2	4	3
Fournisseur MP	Matières premières	Conformes aux spécifications CO ₂ , dépotage et manutention, débit de transfert pneumatique de la MP	Matière première	Produit semi-ouvré en flobin	Conforme aux spécifications du dossier de lot	Production
Equipment	Process de fabrication	Sous contrôle		Dossier de lot / Rapport de lot	Traçabilité des paramètres	AQ / production
Management production	Ressources	Equipe projet, équipe atelier		Humidité	0,45 +/- 0,03% sur MB soit 0,55% sur MF, spécifications comprémissibilité à 200 000 comprimés/h	AQ / production
CIP et/ou MT	Equipement de caractérisation	Thermobalances, mesures d'écoulement, de tassement etc...		Granulométrie, indice de cohésion, coulabilité et autres mesures physiques nécessaires	Poudre comprémissible aux standards de compression	Production
CGI (finance)	Temps de cycle	Gammes			Pas de collage/arrachage	
MT	Outils de calcul statistique	Personnes formées à l'utilisation			Cadence compression 200 000 comprimés/h	
Maintenance Industrielle	Energies (eau chaude, air chaud de séchage)	Disponibles en continu notamment l'eau chaude (bonne pression pour lavage, bonne température pour réchauffer l'air de séchage)	Fabrication module de pesée et de granulation M		Pas de collage/arrachage	
Production	Recette de fabrication, de lavage	Validées			Faible empoussièrément des presses	AQ / production
Production / Service EP	Paramètres de fabrication	Dans les limites de tolérance		Rendement	> 95% sur MF	AQ / production
	Solution de mouillage	Conforme aux spécifications du dossier de lot		Documents de suivi process	Traçabilité process	AQ / production
MT	Spécifications granulométrie / Cohésion	A définir	Produit semi-ouvré pour transfert	Disponibilités et performances	A définir	Production / CGI







Annexe 4 - Trame du Story Telling du projet D

GROUPE PROJET D - Story Telling -

Date :/...../.....

1/ Quel est le problème aujourd'hui ?

2/ Comment s'est passé le projet ?

3/ Quels sont les moments clés ?

4/ Quels ont été les freins, les obstacles ?

5/ Quelles ont été mes implications et de quoi suis-je convaincu ?

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples, je jure :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

APPLYING THE DMAIC APPROACH TO RESOLVE A COMPRESSING PROBLEMATIC

Operational excellence is a hot topic for pharmaceutical laboratories. It requires quality, cost and turn-around time management, leading firms in the pharmaceutical sector to improve operations efficiency. Continuous improvement and Lean Six Sigma projects can help on this matter.

First, Lean Manufacturing, Six Sigma and Lean Six Sigma will be addressed, a review of the main available tools will also be done.

Then, we will go over a short reminder of the main features and manufacturing methods of the film-coated tablet.

And last, we will see how the DMAIC approach can be used to enhance reliability in the manufacturing and compression process.

AUTEUR : KERGOAT Anaïs

TITRE : APPLICATION D'UNE DEMARCHE DMAIC DANS LE CADRE D'UNE DPROBLEMATIQUE DE COMPRESSION

DIRECTEUR DE THESE : Mme CAZALBOU Sophie

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Pharmacie de Toulouse, le 02 décembre 2016

RESUME

L'excellence opérationnelle est un sujet d'actualité pour les laboratoires pharmaceutiques. En effet, les exigences de qualité, coûts et délais incitent les entreprises du secteur pharmaceutique à améliorer l'efficacité de leurs opérations. La démarche d'amélioration continue et la mise en œuvre de projets Lean Six Sigma permettent de répondre à ces attentes.

En premier lieu, sont exposés les approches Lean Manufacturing, Six Sigma et Lean Six Sigma ainsi que les principaux outils utilisés.

Par la suite, de brefs rappels sur les caractéristiques et la méthode de fabrication des comprimés pelliculés sont proposés.

Enfin, l'application de la démarche DMAIC dans un projet de fiabilisation d'un processus de fabrication et de compression est présentée.

MOTS-CLES : Lean Six Sigma – Méthode DMAIC – Fabrication – Compression

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

UFR - Faculté des Sciences Pharmaceutiques - 35, chemin des Maraîchers - 31400 TOULOUSE

Directeur de thèse : Dr. Sophie CAZALBOU, MCF Pharmacie Galénique